

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036036**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.16

(21) Номер заявки
201791009

(22) Дата подачи заявки
2015.11.06

(51) Int. Cl. **A61K 9/107** (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛОСПОРИН**

(31) **1419849.3; PCT/EP2014/074054;
1507673.0**

(32) **2014.11.07; 2014.11.07; 2015.05.05**

(33) **GB; EP; GB**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/075984**

(87) **WO 2016/071515 2016.05.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИГМОЙД ФАРМА ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:
**Култер Айвэн, Аверса Винченсо, Роза
Моника, О'Доннелл Дэйр, Рено Оф
Кэлхэйн Вайэтт (IE)**

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) **WO-A1-9702042**

US-A-5858401

GB-A-2391473

WO-A2-2006035416

WO-A1-9840051

**SATOMI ONOUE ET AL: "Inhalable
dry-emulsion formulation of cyclosporine
A with improved anti-inflammatory effects
in experimental asthma/COPD-model rats",
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS
AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL,
vol. 80, no. 1, 8 October 2011 (2011-10-08),
pages 54-60, XP028343050, ISSN: 0939-6411,
DOI: 10.1016/J.EJPB.2011.10.003 [retrieved on
2011-10-08] abstract page 55, left-hand column, last
paragraph**

EP-A1-0694308

WO-A2-2010133609

WO-A2-2012069658

WO-A1-2015104414

WO-A1-2015067762

WO-A1-2015067763

(57) Изобретение относится к составу, содержащему фармацевтически активный ингредиент и оболочку. Настоящее изобретение также относится к применению состава в лечении и профилактике нарушений желудочно-кишечного тракта. Кроме того, раскрыты способы получения составов.

B1**036036****036036 B1**

Изобретение относится к композиции, содержащей фармацевтически активный ингредиент и поверхностно-активное вещество. Настоящее изобретение также относится к применению композиции в лечении и профилактике нарушений, например, нарушений желудочно-кишечного тракта. Кроме того, раскрыты способы получения композиций.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Циклоспорин А представляет собой циклический полипептид, который характеризуется иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами. Соединение было одобрено для профилактики отторжения органов после трансплантации почки, печени, сердца, комбинированной трансплантации сердца и легких, легкого или поджелудочной железы, для профилактики отторжения после трансплантации костного мозга; лечения и профилактики реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD); псориаза; атопического дерматита, ревматоидного артрита и нефротического синдрома (NeoralTM Summary of Product Characteristics 24/02/2012). Циклоспорин А также может являться применимым для лечения спектра других заболеваний, включая в себя лечение тяжелого, трудно поддающегося лечению бляшечного псориаза, болезни Бехчета, анемии, тяжелой миастении и различных состояний, поражающих ЖКТ, включая в себя синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, колит, включая в себя неспецифический язвенный колит, дивертикулит, воспаление илеоанального кармана, проктит, реакции "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта (GI-GVHD), карциномы и аденокарциномы толстой и прямой кишки, а также вызванного ишемией заболевания. Спектр других заболеваний может характеризоваться положительным результатом вследствие лечения с помощью циклоспорина А (Landford et al. (1998) *Ann Intern Med*; 128: 1021-1028), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Циклоспорин А был использован для лечения ряда состояний желудочно-кишечного тракта, включая в себя воспалительное заболевание кишечника (Sandborn WJ, критический обзор терапии циклоспорином при воспалительном заболевании кишечника, *Inflamm Bowel Dis.* 1995; 1:48-63), включая в себя неспецифический язвенный колит (Lichtiger et al., предварительный отчет (циклоспорин в лечении тяжелого неспецифического язвенного колита), *Lancet.* 1990;336:16-19; Cohen et al., Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis (a five-year experience), *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1587-1592).

Тем не менее, циклоспорин А характеризуется рядом нежелательных побочных эффектов, включая в себя гипертензию, нарушение функции почек и нейротоксичность (Feutren et al, Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with auto-immune diseases, International kidney biopsy registry of cyclosporine for autoimmune diseases, *N Engl J Med.* 1992;326:1654-1660; Wijdicks et al., Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression, *Neurology.* 1995;45:1962-1964; и Porter et al., Cyclosporine-associated hypertension, National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med.* 1990;150:280-283).

Циклоспорин А является доступным в виде внутривенного состава; SandimmunTM, который представляет собой раствор 50 мг/мл циклоспорина А в этаноле и полиэтоксилированном касторовом масле (например, KolliphorTM EL). Продукт также доступен в виде составов для перорального введения, включая в себя мягкую желатиновую капсулу, содержащую раствор циклоспорина А в этаноле, кукурузном масле и линеилмакроголглицеридах (мягкие желатиновые капсулы SandimmuneTM) и в виде раствора для перорального введения, содержащего циклоспорин, растворенный в оливковом масле, этаноле и лабрафиле М 1944 CS (полиэтоксилированные олеиновые глицериды) (пероральный раствор SandimmuneTM). Совсем недавно был одобрен состав концентрата микроэмульсии, содержащий циклоспорин А, растворенный в DL- α -токофероле, абсолютном этаноле, пропиленгликоле, моно-диглицеридах кукурузного масла, полиоксиле 40 гидрогенизированного касторового масла (NeoralTM). После перорального введения состав NeoralTM приводит к образованию микроэмульсии, и указано, что он обладает улучшенной биодоступностью по сравнению с SandimmuneTM для перорального введения. Все указанные композиции циклоспорина А для перорального введения представляют собой композиции немедленного высвобождения, и циклоспорин А будет присутствовать в высокой концентрации в желудке и тонкой кишке, откуда он системно абсорбируется.

Sandborn с соавт. (*J Clin Pharmacol.* 1991; 31:76-80) определили относительную системную абсорбцию циклоспорина после перорального и внутривенного введения, а также введения с помощью клизм на масляной и водной основе. Основываясь на незначительных концентрациях циклоспорина в плазме, наблюдаемых после введения клизмы, предположили, что циклоспорин, даже будучи солюбилизированным, слабо абсорбируется из толстой кишки. Тем не менее, клизмы продемонстрировали существенную эффективность в лечении воспалительного заболевания кишечника (Ranzi T, et al., *Lancet* 1989;2:97). Эффективность введенного внутривенно или перорально циклоспорина в лечении воспалительного заболевания кишечника является зависимой от дозы, требуя высоких доз для обеспечения того, чтобы адекватная концентрация достигала толстой кишки. Известно, что системная токсичность является зависимой от дозы и продолжительности.

Составление фармацевтически активных ингредиентов в форму, подходящую для введения пациенту, представляет собой развитую область науки. Кроме того, это является ключевым вопросом в отношении эффективности лекарственного средства. Существуют многочисленными примеры способов состав-

ления лекарственных средств и других активных ингредиентов. Цели указанных составов различаются и могут находиться в диапазоне от увеличения системной абсорбции, обеспечения нового пути введения, улучшения биодоступности, снижения метаболизма активного ингредиента или избегания нежелательных путей введения.

Согласно международной патентной публикации WO 2008/122965 раскрыты пероральные композиции миникапсул циклоспорина со свойствами модифицированного высвобождения, которые высвобождают циклоспорин, по меньшей мере, в толстой кишке. Согласно международной патентной публикации WO 2010/133609 раскрыты композиции, содержащие водорастворимую полимерную матрицу, в которой диспергированы капли масла, причем композиции содержат обеспечивающую модифицированное высвобождение оболочку. Раскрытые композиции также содержат активное начало.

Остается потребность в композициях циклоспорина А для перорального введения, которые обеспечивают высокие содержания циклоспорина А в нижнем отделе ЖКТ, особенно в толстой кишке и абсорбцию циклоспорина А из содержимого просвета кишки в ткани ЖКТ, в частности в ткани толстой кишки, для лечения таких состояний нижнего отдела ЖКТ, как неспецифический язвенный колит. Такие композиции желательным образом минимизируют системное, осуществляемое через кровь воздействие циклоспорина А, тем самым минимизируя нежелательный побочный эффект, связанный с системным воздействием циклоспорина А. В частности, существует потребность в композициях для перорального введения, которые характеризуются низким воздействием/площадью под кривой (AUC) и/или низкой пиковой концентрацией в крови (C_{max}) по сравнению с продуктом для перорального введения Neoral™ и/или циклоспорином А, введенным внутривенно, например, в виде Sandimmune™.

Циклоспорин А является растворимым в масле; он является гидрофобным. При контакте раствора циклоспорина с водой циклоспорин может образовывать твердое вещество за счет осаждения или кристаллизации из раствора. Осаждение или кристаллизация циклоспорина из раствора может происходить, когда раствор циклоспорина присутствует в эмульсии масло-в-воде. Было обнаружено, что эмульсии масло-в-воде предшествующего уровня техники, содержащие циклоспорин в растворе, характеризуются низкой стабильностью эмульсии и осаждают или кристаллизуют циклоспорин с течением времени. Образование твердого циклоспорина в эмульсии является нежелательным. В связи с этим существует потребность в эмульсиях, содержащих циклоспорин в растворе, которые характеризуются повышенной стабильностью эмульсии. Например, существует потребность в эмульсиях, в которых увеличена продолжительность времени образования кристаллов или осуществления осаждения.

Составление активного ингредиента в сферу путем пропускания композиции, содержащей водорастворимую полимерную матрицу, в которой диспергированы капли масла, через одноканальное сопло, раскрыто в международной патентной публикации WO 2010/133609. Образование твердого циклоспорина в эмульсии является особенно нежелательным во время образования сфер из эмульсии, содержащей твердый циклоспорин. Это обусловлено тем, что твердый циклоспорин является менее активным в предполагаемом терапевтическом месте действия, например, желудочно-кишечном тракте, чем солюбилизированный циклоспорин. Проблема кристаллизации или осаждения циклоспорина особенно важна в расширении производства сфер из эмульсии. Увеличение масштабов производства сфер приводит к тому, что партии эмульсии подлежат хранению в течение более длительных периодов времени, и склонность к кристаллизации или осаждению увеличивается. В связи с этим, существует потребность в эмульсии с высокой стабильностью для снижения количества твердого вещества в эмульсии при ее обработке в сфере и, следовательно, для снижения количества твердого вещества в сфере.

Аналогично, существует потребность в компоненте эмульсии для ингибирования кристаллизации или осаждения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Неожиданно было обнаружено, что поверхностно-активное вещество характеризуется стабилизирующим эффектом на эмульсию, содержащую циклоспорин в растворе. Поверхностно-активное вещество может содержать или может представлять собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, необязательно при этом поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться ГЛБ не более 10, предпочтительно не более 7 или не более 5. Конкретно, было обнаружено, что моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинация, необязательно не содержащий или не представляющий собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, характеризуется стабилизирующим эффектом на эмульсию, содержащую циклоспорин в растворе. Эмульсия может представлять собой эмульсию масло-в-воде.

Моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты представляет собой сложный эфир такой жирной кислоты и глицерина, в котором глицерин эстерифицирован одной (моно-) или двумя (ди-) жирными кислотами. Глицерин может состоять из одного глицерина, например, моноглицерин (сложный эфир моноглицерина также называется глицерид).

Было обнаружено, что применение определенных поверхностно-активных веществ во время произ-

водства композиций является особенно эффективным в стабилизации коллоида (например, эмульсии), являющегося результатом смешивания водного раствора, содержащего образующий гидрогель полимер, и масляной фазы, содержащей циклоспорин А. Если коллоид содержит эмульсию масло-в-воде, было обнаружено, что присутствие поверхностно-активного вещества, характеризующегося ГЛБ не более 8 (в частности, не более 6 или от 2 до 6), в масляной фазе является особенно эффективным в стабилизации эмульсии, в частности, во время получения композиции. Было обнаружено, что присутствие таких поверхностно-активных веществ ингибирует образование кристаллов циклоспорино А после образования коллоида (эмульсии масло-в-воде). Присутствие поверхностно-активного вещества с ГЛБ, составляющим не более 10, поддерживает циклоспорин А в растворе в масляной фазе во время производства и может также обеспечивать подходящее высвобождение циклоспорино А в солюбилизированной форме из композиции после перорального введения композиции субъекту. Композиции, содержащие поверхностно-активное вещество согласно настоящему изобретению с ГЛБ, составляющим не более 8, по меньшей мере в масляной фазе, могут проявлять высокие скорости высвобождения и/или степень высвобождения циклоспорино А из композиции по сравнению с применением поверхностно-активных веществ с большим значением ГЛБ в масляной фазе. Присутствие поверхностно-активного вещества с ГЛБ, составляющим не более 8, по меньшей мере, в масляной фазе в композиции может ингибировать осаждение циклоспорино А после высвобождения циклоспорино А из композиции, тем самым удерживая повышенные содержания циклоспорино А в солюбилизированной форме в пределах ЖКТ, например, в толстой кишке. Описанные в настоящем документе композиции, причем композиция содержит масляную фазу и поверхностно-активное вещество, характеризующееся ГЛБ, составляющим не более 10, образуют дополнительный независимый аспект настоящего изобретения.

Соответственно, предусмотрено применение поверхностно-активного вещества для стабилизации эмульсии. Эмульсия предпочтительно представляет собой эмульсию масло-в-воде. Поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, необязательно не содержащее или не представляющее собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Под фразой "поверхностно-активное вещество стабилизирует эмульсию" подразумевают, что поверхностно-активное вещество увеличивает продолжительность времени образования твердых частиц (например, осаждения или кристаллизации) в эмульсии, содержащей циклоспорин в растворе.

Также было обнаружено, что поверхностно-активное вещество ингибирует кристаллизацию циклоспорино А из раствора циклоспорино А в масляной фазе в эмульсии масло-в-воде. Поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно-или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, необязательно при этом поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Соответственно, применение поверхностно-активного вещества обеспечивает эмульсию, которая не содержит кристаллы или осадок в течение более длительного периода времени, чем эмульсии предшествующего уровня техники. Эмульсия, требующая большего времени для кристаллизации или осаждения, является благоприятной для крупномасштабного производства сфер. Следовательно, согласно настоящему изобретению предусмотрен способ использования эмульсии, содержащей поверхностно-активное вещество, для получения сфер, в частности, в увеличении масштаба способа производства сфер.

Как правило, поверхностно-активные вещества с низким значением ГЛБ, например, не более 8, используют в качестве эмульгаторов вода-в-масле. В качестве части настоящего изобретения было обнаружено, что поверхностно-активное вещество представляет собой эмульгатор для эмульсий масло-в-воде, содержащих растворенный циклоспорин, причем поверхностно-активное вещество характеризуется значением ГЛБ, составляющим не более 8, и представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, необязательно не содержащее или не представляющее собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Согласно аспекту настоящего изобретения предусмотрена жидкая композиция, содержащая водную фазу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, в которой растворен циклоспорин. Поверхностно-активное вещество может содержать или представлять собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Водная фаза может содержать образующий гидрогель полимер. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме коллоида, например, жидко-жидкого коллоида. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме эмульсии. Соответственно, жидкая композиция может представлять собой жидкую композицию эмульсии.

Жидкую композицию можно превратить в твердую форму, позволив образующему гидрогель полимеру образовать гидрогелевую матрицу. Кроме того, предусмотрен способ превращения жидкой композиции в сферу, при котором жидкую композицию выпускают через одноканальное сопло.

Согласно аспекту настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице. Поверхностно-активное вещество может

представлять собой или может содержать моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и может не содержать или может не представлять собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Композиция может представлять собой твердую композицию. Композиция может находиться в форме высушенной сферы. Композиция может находиться в форме высушенного коллоида.

Повышенный профиль высвобождения предпочтительно обеспечен присутствием поверхностно-активного вещества, представляющего собой или содержащего моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, которое не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, в композициях согласно настоящему изобретению по сравнению с композициями с другим поверхностно-активным веществом. Твердая композиция согласно настоящему изобретению проявляет профиль высвобождения с повышенным высвобождением циклоспорина и поддержание высоких содержаний циклоспорина в растворе по сравнению с композициями с другим поверхностно-активным веществом (Kolliphor EL, полиэтиоксилированное касторовое масло). Растворение можно измерить в деионизированной воде.

Необязательно циклоспорин, образующая гидрогель полимерная матрица, поверхностно-активное вещество и масляная фаза содержатся внутри сердцевин. Таким образом, композиция может содержать сердцевину. Соответственно, композиция может содержать сердцевину, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать моно-или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Жидкая композиция может представлять собой коллоид, т.е. она может представлять собой коллоидную жидкую композицию. Композиция может представлять собой твердый коллоид или композиция может находиться в форме твердого коллоида, т.е. она может представлять собой твердую коллоидную композицию. Коллоидная жидкая композиция согласно настоящему изобретению может содержать непрерывную фазу, которая представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, и дисперсную фазу, которая представляет собой или содержит циклоспорин А и масляную фазу, причем коллоидная жидкая композиция или твердая коллоидная композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество (которое также называется первое поверхностно-активное вещество), содержащее или представляющее собой моно-или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержащее или не представляющее собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Твердая коллоидная композиция согласно настоящему изобретению может содержать непрерывную фазу, которая представляет собой или содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, и дисперсную фазу, которая представляет собой или содержит циклоспорин А и масляную фазу, причем коллоидная жидкая композиция или твердая коллоидная композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество (которое также называется первое поверхностно-активное вещество), содержащее или представляющее собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержащее или не представляющее собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

В настоящем описании изобретения как жидкая композиция, так и композиция называются "композиция". Более того, если вариант осуществления или аспект называется "композиция", он может необязательно относиться к жидкой композиции (например, коллоидной жидкой композиции) и/или к твердой композиции (например, твердой коллоидной композиции).

Согласно варианту осуществления масляная фаза содержит раствор циклоспорина. По существу, циклоспорин может являться растворенным в масляной фазе, например, полностью растворенным, по существу полностью растворенным или частично растворенным. Таким образом, масляная фаза может содержать раствор циклоспорина и некоторое количество нерастворенного циклоспорина.

В настоящем описании изобретения термин циклоспорин может относиться к классу соединений или к циклоспорину А. Предпочтительно применение термина "циклоспорин" со ссылкой на циклоспорин А.

Циклоспорин соответственно присутствует в композиции в количестве, составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 20%, от приблизительно 8% до приблизительно 15% или от приблизительно 9% до приблизительно 14% по массе в расчете на сухую массу сердцевин или композиции.

Циклоспорин, соответственно, присутствует в жидкой композиции в количестве, составляющем не более 10%, необязательно от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от приблизительно 2% до приблизительно 8%, от приблизительно 3% до приблизительно 6%, от приблизительно 3% до приблизительно 5% по массе жидкой композиции. Необязательно циклоспорин может присутствовать в жидкой композиции в количестве, составляющем приблизительно 4% по массе жидкой композиции.

Сложный моноэфир или сложный диэфир среднецепочечной жирной кислоты содержит жирную кислоту, характеризующуюся 8-12 атомами углерода в цепи. Сложный моноэфир или сложный диэфир

длинноцепочечной жирной кислоты содержит жирную кислоту, характеризующуюся по меньшей мере 13 атомами углерода в цепи, предпочтительно 13-26 атомами углерода в цепи. Длинноцепочечная жирная кислота необязательно может содержать от 14 до 22 атомов углерода в цепи или 16-20 атомов углерода в цепи.

Поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой моно-или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Если поверхностно-активное вещество содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинация составлять по существу все поверхностно-активное вещество. Например, поверхностно-активное вещество может содержать моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, в количестве, составляющем больше чем 80% поверхностно-активного вещества, необязательно больше чем 85, 90, 95, 97, 98 или 99%. Соответственно, поверхностно-активное вещество по существу не содержит триглицерид. Например, поверхностно-активное вещество может содержать меньше чем 10, 8, 5, 3, 2 или 1% триглицерида.

Присутствие поверхностно-активного вещества может увеличивать скорость и/или степень высвобождения циклоспорина из композиции после перорального введения. Присутствие поверхностно-активного вещества может действовать для поддержания высокой пропорции циклоспорина в солюбилизированной форме после его высвобождения из композиции в водную среду, такую как находящуюся в нижних отделах ЖКТ, в частности в толстой кишке.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим не более 8, не более 6 или не более 5. Альтернативно, поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, выбранным из следующего: не более 7, 1-8, 1-7, 2-6, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 3-6, 5-8, 6-8 и 6-7. Поверхностно-активное вещество предпочтительно характеризуется значением ГЛБ, составляющим не более 6, 2-6 или 3-6.

Циклоспорин А может являться растворимым в поверхностно-активном веществе, например, циклоспорин А может характеризоваться растворимостью в поверхностно-активном веществе, составляющей больше чем 200 мг/г. Таким образом, поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина, составляющей больше чем 200 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина от 200 мг/г до 500 мг/г, необязательно от 250 мг/г до 500 мг/г.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина, составляющей от 200 до 400 мг/г, от 225 до 375 мг/г, от 200 до 300 мг/г, от 300 до 400 мг/г, от 225 до 275 мг/г, от 350 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество предпочтительно характеризуется растворимостью циклоспорина, составляющей от 200 до 400 мг/г или от 225 до 375 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 400 мг/г, от 250 до 375 мг/г, от 250 до 300 мг/г, от 300 до 400 мг/г, от 250 до 275 мг/г, от 350 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество предпочтительно характеризуется растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 400 мг/г или от 250 до 375 мг/г. Растворимость циклоспорина в поверхностно-активном веществе можно определить с помощью техник, известных специалистам в настоящей области техники, например, согласно протоколу, описанному в Development of a Self Micro-Emulsifying Tablet of Cyclosporine- A by the Liquisolid Compact Technique, Zhao et al (International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2011, Vol. 2(9), 2299-2308), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться ГЛБ, составляющим не более 6, и растворимостью циклоспорина, составляющей от 200 до 400 мг/г.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 200 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 225 до 275 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 300 мг/г.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться ГЛБ, составляющим не более 6, и растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 400 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 375 мг/г. Поверхностно-активное вещество может характеризоваться значением ГЛБ, составляющим 2-6 (необязательно 3-6), и растворимостью циклоспорина, составляющей от 250 до 300 мг/г.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и может не со-

держат или может не представлять собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем сложный эфир жирной кислоты является насыщенным или ненасыщенным. Жирная кислота предпочтительно является ненасыщенной. Ненасыщенная жирная кислота может содержать только одну или только две двойных связи.

Если поверхностно-активное вещество представляет собой диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты (под которым подразумевают, что глицерин эстерифицирован двумя жирными кислотами), поверхностно-активное вещество может содержать две жирных кислоты, которые являются одинаковыми или различными. Например, обе жирных кислоты могут являться ненасыщенными или обе могут являться насыщенными. Альтернативно, одна из двух жирных кислот может являться насыщенной, а другая жирная кислота может являться ненасыщенной.

Поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой длинноцепочечный моно- или диглицерид или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Дополнительно предпочтительное поверхностно-активное вещество представляет собой длинноцепочечный моно- или диглицерид или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем жирная кислота характеризуется длиной цепи, составляющей 13-22 атомов углерода, необязательно 16-20 атомов углерода. В частности, жирная кислота может характеризоваться длиной цепи, составляющей 18 атомов углерода.

Согласно варианту осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из следующего: глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, глицерилкаприлат, глицерилмонокаприлат/каприлат, глицерилкаприлат/каприлат, глицерилдикаприлат/каприлат, глицерилмоноолеат/диолеат, глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитостеарат, глицерилдипальмитостеарат, глицерилмонобегенат, глицерилдибегенат, глицеринмонолинолеат, глицерилдилинолеат, полиглицерилдиолеат, пропиленгликольмоногептаноат и их комбинация.

Предпочтительное поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилмонокаприлат/каприлат, глицерилдикаприлат/каприлат, глицерилмоноолеат, глицеринмонолинолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитостеарат, глицерилдипальмитостеарат, глицерилмонобегенат, глицерилдибегенат, глицерилмонолинолеат, глицерилдилинолеат, полиглицерилдиолеат и их комбинация.

Соответственно, предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилмонокаприлат/каприлат, глицерилдикаприлат/каприлат, глицерилмоноолеат, глицеринмонолинолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитостеарат, глицерилдипальмитостеарат, глицерилмонобегенат, глицерилдибегенат, глицерилмонолинолеат, глицерилдилинолеат, полиглицерилдиолеат и их комбинация.

Поверхностно-активное вещество может содержать или представлять собой поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилкаприлат, глицерилкаприлат, глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицеринмонолинолеат или их комбинация.

Особенно предпочтительное поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилкаприлат/каприлат (Carmul MCM), глицерилмоноолеат/диолеат (Carmul GMO-50) и глицеринмонолинолеат (Maisine 35-1).

Необязательно поверхностно-активное вещество не представляет собой смесь глицерилмоностеарата EP/NF и ПЭГ-75 пальмитостеарата (например, Gelto™ 64). Соответственно, поверхностно-активное вещество может не представлять собой или может не содержать смесь глицерилмоностеарата.

Согласно варианту осуществления масляная фаза содержит масло или жидкий липид, и поверхностно-активное вещество присутствует в количестве, превышающем количество масла или жидкого липида. Необязательно поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве, составляющем больше чем 6 мас.% сухой массы композиции. Это относится к композиции или сердцевине без оболочки. Поверхностно-активное вещество может составлять больше чем 12 масс.% масляной фазы, например, в жидкой композиции. Поверхностно-активное вещество может присутствовать в композиции в количестве, составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 20%, от приблизительно 8% до приблизительно 20%, от приблизительно 8% до приблизительно 15% или от приблизительно 10% до приблизительно 14% по массе в расчете на сухую массу сердцевины. Следует понимать, что ссылка на "сухую массу сердцевины" означает массу присутствующих в сердцевине без оболочки компонентов, отличных от воды.

Массовое отношение поверхностно-активного вещества к маслу может составлять от приблизительно 5:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:2, от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1 или от приблизительно 2,5:1 до 1,5:1. Соответственно, массовое отношение может составлять приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 2,5:1, приблизительно 3:1, прибли-

зительно 1:1,5 или приблизительно 1:2.

Соответственно, согласно предпочтительному варианту осуществления предусмотрена жидкая композиция, содержащая водную фазу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, в которой растворен циклоспорин, причем водная фаза содержит образующий гидрогель полимер, масляная фаза диспергирована в водной фазе, и поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилкаприлат/капрат (Carmul MCM), глицерилмоноолеат/диолеат (Carmul GMO-50), глицеринмонолинолеат (Maisine 35-1) и их комбинация. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме коллоида, например, жидко-жидкого коллоида. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме эмульсии. Соответственно, жидкая композиция может представлять собой жидкую композицию эмульсии.

Предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: глицерилкаприлат/капрат (Carmul MCM), глицерилмоноолеат/диолеат (Carmul GMO-50), глицеринмонолинолеат (Maisine 35-1) и их комбинация. Композиция может представлять собой твердую композицию. Композиция может находиться в форме высушенной сферы. Композиция может находиться в форме высушенного коллоида.

Необязательно поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат или их комбинацию. Carmul GMO-50 представляет собой пример коммерчески доступного поверхностно-активного вещества, которое содержит комбинацию глицерилмоноолеата и глицерилдиолеата. Таким образом, поверхностно-активное вещество может представлять собой Carmul GMO-50. Если Carmul GMO-50 упоминается в настоящем в настоящем описании, следует понимать, что он относится к смеси глицерилмоноолеата и глицерилдиолеата. Carmul GMO-50 также может относиться к глицерилмоноолеату отдельно.

Аналогично, специалисту в настоящей области техники понятно, что поверхностно-активное вещество, которое описано как, например, глицерилмоноолеат/диолеат, подразумевает комбинацию глицерилмоноолеата и глицерилдиолеата. Другими словами, "/" в названии поверхностно-активного вещества указывает на то, что поверхностно-активное вещество представляет собой смесь двух компонентов.

Композиция может содержать оболочку для контроля или модуляции высвобождения циклоспорина из композиции. Преимущественно оболочка представляет собой полимерную оболочку для обеспечения отсроченного и/или замедленного высвобождения циклоспорина из композиции. Соответственно, такие оболочки описаны более подробно ниже, и включают в себя оболочку, которая представляет собой или содержит оболочку, выбранную из следующего: полимер контролируемого высвобождения, полимер замедленного высвобождения, кишечнорастворимый полимер, pH-независимый полимер, pH-зависимый полимер и полимер, особенно подверженный разложению бактериальными ферментами в желудочно-кишечном тракте, или комбинация двух или более таких полимеров. Согласно конкретному варианту осуществления оболочка представляет собой или содержит pH-независимый полимер, например, оболочка, которая представляет собой или содержит этилцеллюлозу. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления оболочка представляет собой или содержит pH-независимый полимер, например, этилцеллюлозу, и необязательно водорастворимый полисахарид, например, пектин или хитозан или их комбинацию, в частности, пектин.

Согласно варианту осуществления оболочка, на которую ссылаются в предыдущем абзаце, представляет собой внешнюю оболочку, которая также называется вторая оболочка. Композиция может необязательно содержать дополнительную оболочку, которая называется подслоя, или первая оболочка. Соответственные полимеры первой оболочки и второй оболочки являются различными. Зачастую вторая оболочка не содержит ни одного полимера, присутствующего в первой оболочке; например, если первая оболочка содержит (например, представляет собой) гидроксипропилметилцеллюлозу, то вторая оболочка не будет также содержать гидроксипропилметилцеллюлозу. В дополнение предусмотрена ситуация, когда первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир или сложный эфир простого эфира целлюлозы, то основной(ые) компонент(ы) (например, больше чем 50%) второй оболочки представляет(ют) собой или содержит(ат) полимер, отличный от полимера первой оболочки. Соответственно, первая и вторая оболочки, соответственно, обеспечивают два слоя материала в качестве части композиции. Следует понимать, что если вторая оболочка содержит смесь компонентов, минорные компоненты внешней второй оболочки могут являться такими же, как материал подслоя. В качестве примера, если первая оболочка представляет собой или содержит НРМС, и вторая оболочка содержит этилцеллюлозу, этилцеллюлоза может необязательно дополнительно содержать минорное количество (например, меньше чем 50, 40, 30 или 20%) материала первой оболочки, НРМС в указанном примере. Согласно таким вариантам осуществления первая оболочка и вторая оболочка считаются различными.

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество может представлять собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их

комбинацию и может не содержать или может не представлять собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Необязательно композиция может дополнительно содержать первую оболочку, причем первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, как описано выше и в других местах в настоящем документе. В дополнение к первой оболочке или альтернативно первой оболочке композиция может содержать вторую оболочку. Необязательно вторая оболочка представляет собой или содержит оболочку, соответственно, полимерную оболочку, для контроля или модуляции высвобождения активного ингредиента из композиции. Полимерная оболочка может соответствовать дополнительно описанной в других местах в настоящем описании изобретения.

Если композиция содержит первую оболочку и вторую оболочку, вторая оболочка может находиться снаружи первой оболочки.

Композиция может содержать следующее: сердцевина, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице; первая оболочка снаружи сердцевины, причем первая оболочка представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, как описано выше и в другом месте в настоящем документе; и вторая оболочка снаружи первой оболочки, причем поверхностно-активное вещество является таким, как описано в настоящем документе, при этом поверхностно-активное вещество представляет собой, например, моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. В настоящем описании изобретения "сердцевина" может относиться к сердцевине, содержащей циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество, как описано в настоящем документе, и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество необязательно представляет собой моноглицерид, диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, и композиция дополнительно содержит вторую оболочку снаружи первой оболочки, причем вторая оболочка представляет собой или содержит оболочку, соответственно, полимерную оболочку, для контроля или модуляции высвобождения активного ингредиента из композиции. Полимерная оболочка может являться такой, как дополнительно описано в другом месте в настоящем описании изобретения.

Первая оболочка соответственно может представлять собой или может содержать водорастворимый простой эфир целлюлозы. Водорастворимый простой эфир целлюлозы может представлять собой любой простой эфир целлюлозы или производное простого эфира целлюлозы, например, сложный эфир простого эфира целлюлозы, который является растворимым в воде. В связи с этим, водорастворимый простой эфир целлюлозы можно выбрать из следующего: алкилцеллюлоза; гидроксиалкилцеллюлоза; гидроксипропилцеллюлоза и карбоксиалкилцеллюлоза. Соответственно, первая оболочка представляет собой или содержит один или несколько водорастворимых простых эфиров целлюлозы, выбранных из следующего: метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза и их комбинации. Согласно конкретным вариантам осуществления первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимую гидроксипропилметилцеллюлозу. Водорастворимые простые эфиры целлюлозы и их водорастворимые производные (например, водорастворимые сложные эфиры простого эфира целлюлозы) присутствуют в первой оболочке (подслое), соответственно, в количестве, составляющем по меньшей мере 20, 40, 50, 60, 70, 80, 85 или 90% по массе в расчете на сухую массу первой оболочки.

Согласно настоящему изобретению предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая сердцевину и первую оболочку, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, и первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы и первая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы за счет первой оболочки, составляющему от 0,5 до 20% по массе сердцевины, причем поверхностно-активное вещество является таким, как описано в настоящем документе, например, представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Первая оболочка согласно настоящему изобретению модифицирует высвобождение активного ингредиента из композиции. Ожидалось, что оболочка на композиции будет замедлять скорость высвобождения активного ингредиента в пределах композиции. Можно было бы разумно ожидать этого, поскольку покрытие композиции дополнительным материалом обеспечило бы дополнительный барьер для среды растворения, контактирующей с активным ингредиентом в композиции. В отличие от этого ожидаемого результата, композиции согласно настоящему изобретению содержат оболочку, содержащую или представляющую собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, который увеличивает скорость высвобождения активного ингредиента по сравнению с композицией без оболочки. Кроме того, оболочка согласно настоящему изобретению характеризуется благоприятным эффектом в поддержании активного

ингредиента в растворе, тогда как сопоставимая композиция без оболочки согласно настоящему изобретению обеспечивает меньшее количество активного ингредиента в растворе с течением времени. Без ограничения какой-либо теорией, полагают, что оболочка предотвращает осаждение активного ингредиента из раствора, тем самым поддерживая повышенное количество активного ингредиента в растворе.

В описании настоящей заявки активный ингредиент, активное начало и фармацевтически активный ингредиент используют взаимозаменяемо и все они относятся к циклоспорино, предпочтительно циклоспорино А.

Композиция согласно настоящему изобретению может принимать любую форму, известную специалисту в настоящей области техники. Композиция предпочтительно представляет собой пероральную композицию. Композиция может находиться в форме одной минисферы или многочисленных минисфер. Соответственно, согласно настоящему изобретению предусмотрена минисфера, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Согласно настоящему изобретению также предусмотрена композиция, содержащая многочисленные минисферы. Аналогично, согласно настоящему изобретению предусмотрен состав из многочисленных минисфер, содержащий единичную лекарственную форму, содержащую многочисленные минисферы.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая сердцевину и первую оболочку, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, и первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы и первая оболочка характеризуется толщиной, составляющей от 1 мкм до 1 мм, причем поверхностно-активное вещество является таким, как описано в настоящем документе, например, представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Любая из фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению может содержать дополнительную оболочку, которая в настоящем документе называется вторая оболочка. Вторая оболочка может находиться снаружи первой оболочки. Вторая оболочка может представлять собой или может содержать полимер отсроченного высвобождения. Согласно любому варианту осуществления и любому аспекту настоящего изобретения первая и вторая оболочка могут являться различными.

В связи с этим, согласно настоящему изобретению предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая сердцевину, первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы (например, НРМС), и вторая оболочка содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения (например, этилцеллюлозу), причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Композиция согласно любому аспекту или варианту осуществления настоящего изобретения может находиться в форме твердого коллоида. Более того, сердцевина композиции может находиться в форме твердого коллоида. Коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу. Подходящие непрерывные фазы и дисперсные фазы, которые можно использовать для образования сердцевины, определены более подробно ниже и в подробном раскрытии настоящего изобретения. Непрерывная фаза может содержать или представлять собой образующую гидрогель полимерную матрицу. Следовательно, если непрерывная фаза представляет собой образующую гидрогель полимерную матрицу, композиция согласно настоящему изобретению может принимать форму твердой структурной единицы образующего гидрогель полимера, содержащего дисперсную фазу. Дисперсная фаза может представлять собой капли, диспергированные в непрерывной фазе или образующей гидрогель полимерной матрице. Дисперсная фаза может содержать или представлять собой масляную фазу.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предусмотрена композиция в форме твердого коллоида, содержащая непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем непрерывная фаза содержит или представляет собой образующую гидрогель полимерную матрицу, и дисперсная фаза представляет собой или содержит масляную фазу, причем композиция дополнительно содержит циклоспорин и поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Масляная фаза может содержать циклоспорин в растворе.

Композиция может содержать сердцевину в форме твердого коллоида, содержащего непрерывную

фазу и дисперсную фазу, причем непрерывная фаза содержит или представляет собой образующую гидрогель полимерную матрицу, и дисперсная фаза представляет собой или содержит масляную фазу, причем сердцевина дополнительно содержит циклоспорин и поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Масляная фаза может содержать циклоспорин в растворе.

Непрерывная фаза твердой коллоидной композиции или сердцевины представляет собой или содержит образующую гидрогель полимерную матрицу. Согласно вариантам осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит гидроколлоид, негидроколлоидную смолу или хитозан. Согласно конкретному варианту осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит следующее: желатин, агар, полиэтиленгликоль, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, белок сафлора, альгинаты, геллановая камедь, каррагинан, ксантановая камедь, фталированный желатин, сукцинированный желатин, целлюлозафталат-ацетат, олеосмола, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетат-фталата и любое производное любого из вышеперечисленного; или смесь двух или более таких полимеров. Согласно дополнительному варианту осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации. В частности, полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин. Согласно варианту осуществления образующий гидрогель полимер не содержит целлюлозу или производное целлюлозы, например, не содержит простой эфир целлюлозы.

Согласно настоящему аспекту настоящего изобретения композиция может находиться в форме твердого коллоида, причем коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу, и циклоспорин может находиться в растворе или быть суспендирован в дисперсной фазе. Например, циклоспорин может находиться в растворе в дисперсной фазе.

Следует понимать, что отдельные варианты осуществления, описанные выше, можно комбинировать с одним или несколькими другими описанными вариантами осуществления для обеспечения дополнительных вариантов осуществления согласно настоящему изобретению.

Первая оболочка может находиться в контакте с сердцевиной. Вторая оболочка может находиться на первой оболочке. Согласно вариантам осуществления первая оболочка находится в контакте с сердцевиной, и вторая оболочка находится на первой оболочке.

Вторая оболочка может представлять собой или может содержать полимер отсроченного высвобождения, и полимер отсроченного высвобождения можно выбрать из следующего: кишечнорастворимый полимер, pH-независимый полимер, pH-зависимый полимер и полимер, особенно подверженный разложению бактериальными ферментами в желудочно-кишечном тракте, или комбинация двух или нескольких таких полимеров. Следовательно, вторая оболочка может представлять собой любой из вышеупомянутых полимеров отсроченного высвобождения или любой может представлять собой или обладать характеристиками, упомянутыми в отношении полимера отсроченного высвобождения, упомянутого ниже.

Согласно вариантам осуществления полимер отсроченного высвобождения может являться водорастворимым или водопроницаемым в водной среде с pH больше чем 6,5. Полимер отсроченного высвобождения может представлять собой или может содержать pH-независимый полимер, например, этилцеллюлозу.

Согласно любому аспекту и любому варианту осуществления настоящего изобретения водорастворимый простой эфир целлюлозы можно выбрать из любого или комбинации следующего: метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Водорастворимый простой эфир целлюлозы может предпочтительно представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

Согласно вариантам осуществления первая оболочка может представлять собой или может содержать гидроксипропилметилцеллюлозу, и вторая оболочка может представлять собой или может содержать этилцеллюлозу.

Раскрытие увеличения массы первой оболочки представлено в виде % по массе сердцевины. Аналогично, увеличение массы второй оболочки представлено в виде % по массе сердцевины, когда первая оболочка (подслой) на сердцевине отсутствует. Если композиция содержит первую оболочку, увеличение массы второй оболочки представлено в виде % по массе композиции, которая покрыта второй оболочкой, например, сердцевины и первой оболочки.

Образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или может содержать гидроколлоид, негидроколлоидную смолу или хитозан. Образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой обратимый гидроколлоид, например, термообратимый гидроколлоид или термообратимый образующий гидрогель полимер. Альтернативно, образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или может содержать необратимый гидроколлоид. Образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или может

содержать следующее: желатин, агар, полиэтиленгликоль, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, белок сафлора, альгинаты, геллановая камедь, каррагинан, ксантановая камедь, фталированный желатин, сукцинированный желатин, целлюлозафталат-ацетат, олеосмола, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетат-фталата и любое производное любого из вышеперечисленного; или смесь одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров. Образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой или может содержать гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более необязательно образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит желатин. Образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит негидроколлоидную смолу, необязательно выбранную из поперечно-сшитой соли альгиновой кислоты. Согласно предпочтительным вариантам осуществления образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой или содержит желатин.

Согласно вариантам осуществления образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица дополнительно содержит пластификатор, необязательно пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например, сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности, сорбита.

Образующая гидрогель полимерная матрица может инкапсулировать циклоспорин. Циклоспорин может являться инкапсулированным в растворе. Циклоспорин может находиться в растворе или может являться суспендированным в другом компоненте, например, масляной фазе или дисперсной фазе, образуемых в другом месте, композиции, которая также инкапсулирована образующей гидрогель полимерной матрицей.

Дисперсная фаза может являться твердой, полутвердой или жидкой. В частности, дисперсная фаза может являться жидкой. В других конкретных случаях дисперсная фаза может являться полутвердой, например, она может являться воскообразной.

Дисперсная фаза может представлять собой или может содержать масляную фазу, например, масляная фаза может являться твердой, полутвердой или жидкой. Соответственно, дисперсная фаза или масляная фаза представляет собой или содержит жидкий липид и необязательно смешивающийся с ним растворитель. Жидкий липид представляет собой необязательно среднецепочечный моно-, ди- или триглицерид (в частности, среднецепочечный триглицерид).

Соответственно, циклоспорин является растворимым в растворителе. Растворитель может представлять собой спирт (например, этанол или изопропанол), гликоль (например, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль) или простой эфир гликоля. Растворитель может представлять собой простой эфир гликоля, например, простой эфир этиленгликоля, более конкретно простой эфир алкил-, арил- или аралкилэтиленгликоля. Растворитель может представлять собой простой эфир гликоля, выбранный из следующего: 2-метоксиэтанол; 2-этоксиэтанол; 2-пропоксиэтанол; 2-изопропоксиэтанол; 2-бутоксиэтанол; 2-феноксиэтанол; 2-бензилоксиэтанол; 2-(2-метоксиэтокси)этанол; 2-(2-этоксиэтокси)этанол и 2-(2-бутоксиэтокси)этанол. Более конкретно растворитель представляет собой 2-(2-этоксиэтокси)этанол или 2-феноксиэтанол. Конкретный растворитель представляет собой 2-(2-этоксиэтокси)этанол.

Циклоспорин может являться растворенным в дисперсной фазе. Циклоспорин может являться суспендированным в дисперсной фазе. Дисперсная фаза может являться такой, как описано в другом месте в настоящем документе, например, она может являться такой, как описано в непосредственно предшествующих двух абзацах.

Масляная фаза или дисперсная фаза может представлять собой или может содержать жидкий липид. В частности, масляная фаза или дисперсная фаза может содержать или представлять собой состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию, например, каприловый/каприновый триглицерид, т.е. состав каприлового/капринового триглицерида.

Соответственно, согласно варианту осуществления жидкая композиция содержит водную фазу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, в которой растворен циклоспорин, причем поверхностно-активное вещество может содержать или представлять собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, водная фаза может содержать образующий гидрогель полимер, и масляная фаза содержит состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию (необязательно каприловый/каприновый триглицерид, т.е. состав каприлового/капринового триглицерида) и является диспергированной в водной фазе. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме коллоида, например, жидко-жидкого коллоида. Масляная фаза может являться диспергированной в водной фазе в форме эмульсии. Соответственно, жидкая композиция может представлять собой жидкую композицию эмульсии.

Кроме того, согласно варианту осуществления композиция содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, содержащую состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию (необязательно каприловый/каприновый триглицерид, т.е. состав каприлового/капринового триглицерида) и диспергированную

в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество может представлять собой или может содержать моно- или ди-глицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Композиция может находиться в форме высушенного коллоида. Композиция может находиться в форме сферы.

Согласно конкретному варианту осуществления дисперсная фаза или масляная фаза дополнительно содержит растворитель, таким образом, необязательно дисперсная фаза или масляная фаза может представлять собой или может содержать жидкий липид и растворитель. Растворитель может являться смешивающимся с жидким липидом и водой, необязательно при этом растворитель выбран из 2-(2-этоксизтоксиз)этанола и поли(этиленгликоля), в частности, при этом растворитель представляет собой 2-(2-этоксизтоксиз)этанол. Согласно дополнительному варианту осуществления дисперсная фаза или масляная фаза представляет собой или содержит среднецепочечный моно-, ди-или триглицерид (в частности, среднецепочечный триглицерид), 2-(этоксизтоксиз)этанол и поверхностно-активное вещество. Дисперсная фаза или масляная фаза согласно приведенному в настоящем абзаце описанию может содержать циклопорин, циклопорин может необязательно находиться в растворе.

Масляная фаза или дисперсная фаза предпочтительно содержит состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию (необязательно каприловый/каприновый триглицерид, т.е. состав каприлового/капринового триглицерида). Если масляная фаза или дисперсная фаза содержит состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию, триглицерид составляет по существу всю дисперсную фазу или масляную фазу (необязательно жидкий липид). Например, масляная фаза или дисперсная фаза может содержать состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида в количестве, составляющем больше чем 80% масляной фазы или дисперсной фазы (необязательно жидкого липида), необязательно больше чем 85, 90, 95, 97, 98 или 99%. Соответственно, состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида по существу не содержит моно-или ди-глицериды. Например, поверхностно-активное вещество может содержать меньше чем 10, 8, 5, 3, 2 или 1% моно- или ди-глицеридов.

Согласно вариантам осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных поверхностно-активных веществ, предпочтительно одно дополнительное поверхностно-активное вещество. Дополнительное поверхностно-активное вещество в настоящем описании изобретения может называть второе поверхностно-активное вещество, или дополнительное поверхностно-активное вещество, и указанные термины используют взаимозаменяемо. Если композиции согласно настоящему изобретению содержат второе поверхностно-активное вещество, поверхностно-активное вещество, которое может представлять собой или может содержать моно- или ди-глицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, называется первое поверхностно-активное вещество.

Подходящие поверхностно-активные вещества для второго поверхностно-активного вещества описаны более подробно в подробном раскрытии настоящего изобретения. Второе поверхностно-активное вещество может представлять собой анионное или неионное поверхностно-активное вещество. Второе поверхностно-активное вещество может представлять собой сложный моноэфир сахарозы, алкилсульфат или алкиловый простой эфир полиэтиленгликоля. Второе поверхностно-активное вещество может представлять собой лаурат сахарозы, пальмитат сахарозы, натрийоктилсульфат, натрийоктадецилсульфат, натрийдодецилсульфат, гексадециловый простой эфир полиэтиленгликоля, октадециловый простой эфир полиоксиэтиленгликоля или додециловый простой эфир полиэтиленгликоля. Необязательно второе поверхностно-активное вещество может представлять собой натрийоктилсульфат, натрийоктадецилсульфат, натрийдодецилсульфат или додециловый простой эфир полиэтиленгликоля.

Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Например, второе поверхностно-активное вещество может представлять собой алкилсульфат, например, натрийоктилсульфат, натрийоктадецилсульфат или натрийдодецилсульфат (предпочтительно натрийдодецилсульфат).

Согласно тем вариантам осуществления, в которых жидкая композиция находится в форме коллоида, композиция находится в форме твердого коллоида или композиция содержит сердцевину в форме твердого коллоида, коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, и второе поверхностно-активное вещество может присутствовать в непрерывной фазе, дисперсной фазе или в них обеих. Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно присутствует в непрерывной фазе, и первое поверхностно-активное вещество присутствует в дисперсной фазе. Соответственно, водная фаза жидкой композиции может содержать второе поверхностно-активное вещество, и масляная фаза может содержать первое поверхностно-активное вещество. Согласно одному варианту осуществления сердцевина дополнительно содержит одно дополнительное поверхностно-активное вещество, присутствующее по меньшей мере в непрерывной фазе, причем поверхностно-активное вещество характеризуется значением ГЛБ, составляющим больше чем 10, например, больше чем 20.

Композиция может обладать характеристиками композиции, образованной путем смешивания дис-

персной фазы с непрерывной фазой с образованием коллоида, причем непрерывная фаза представляет собой водную фазу, содержащую образующий гидрогель полимер, и дисперсная фаза представляет собой масляную фазу, причем фармацевтически активный ингредиент находится в непрерывной фазе или дисперсной фазе, причем коллоид желатинируется с образованием композиции. Композиция, таким образом, находится в форме твердого коллоида.

Более того, композиция может содержать сердцевину с характеристиками сердцевины, образованной путем смешивания дисперсной фазы с непрерывной фазой с образованием коллоида, причем непрерывная фаза представляет собой водную фазу, содержащую образующий гидрогель полимер, и дисперсная фаза представляет собой масляную фазу, причем фармацевтически активный ингредиент находится в непрерывной фазе или дисперсной фазе, причем коллоид желатинируется с образованием сердцевины. Сердцевина, таким образом, находится в форме твердого коллоида.

Циклоспорин может присутствовать в композиции в растворе или в суспензии. Согласно аспекту, в котором согласно настоящему изобретению предусмотрена жидкая композиция, циклоспорин находится в растворе.

Жидкая композиция содержит водную фазу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, в которой растворен циклоспорин, и может обладать характеристиками жидкой композиции, полученной с помощью способа, предусматривающего следующее:

- (i) растворение образующего гидрогель полимера в водной жидкости с образованием раствора водной фазы;
- (ii) растворение циклоспорина в масляной фазе с образованием раствора; и
- (iii) смешивание раствора водной фазы (i) и раствора масляной фазы (ii) с образованием коллоида (необязательно эмульсии).

Композиция или сердцевина согласно настоящему изобретению может обладать характеристиками жидкой композиции, полученной с помощью способа, предусматривающего следующее:

- (a) выталкивание жидкой композиции через сопло с образованием капель;
- (b) инициирование или обеспечение возможности образующему гидрогель полимеру желатинироваться или затвердевать с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и
- (c) высушивание твердого вещества.

Композиция или сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, и может обладать характеристиками жидкой композиции, полученной с помощью способа, предусматривающего следующее:

- (i) растворение образующего гидрогель полимера в водной жидкости с образованием раствора водной фазы;
- (ii) растворение циклоспорина в масляной фазе с образованием раствора;
- (iii) смешивание раствора водной фазы (i) и раствора масляной фазы (ii) с образованием коллоида (необязательно эмульсии);
- (iv) выталкивание коллоида через сопло с образованием капель;
- (v) инициирование или обеспечение возможности образующему гидрогель полимеру желатинироваться или затвердевать с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и
- (vi) высушивание твердого вещества.

Водную фазу и масляную фазу можно смешивать (например, на стадии (iii)) в соотношении масляной фазы к водной фазе, составляющем от 1:4 до 1:10, необязательно от 1:4 до 1:8, от 1:5 до 1:7. Например, соотношение масляной фазы к водной фазе может составлять 1:4, 1:5, 1:6 или 1:7.

Раствор масляной фазы (ii) можно получить путем растворения или диспергирования циклоспорина А в подходящей гидрофобной жидкости. Гидрофобная жидкая может представлять собой, например, любое из масел или жидких липидов, описанных в настоящем документе. В качестве примера гидрофобная жидкость может представлять собой или содержать насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты или триглицерид, или их сложный эфир или простой эфир с полиэтиленгликолями. Конкретное масло для масляной фазы представляет собой или содержит триглицерид, например, масло, содержащее среднецепочечный триглицерид, необязательно при этом масло содержит триглицерид по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из жирных кислот с 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомами углерода, например, C₈-C₁₀ жирных кислот.

Раствор водной фазы (i) может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: сложный моноэфир сахарозы, алкилсульфат и алкиловый простой эфир полиэтиленгликоля, необязательно выбранный из следующего: лаурат сахарозы, пальмитат сахарозы, натрий-октилсульфат, натрийоктадецилсульфат, натрийдодецилсульфат, гексадециловый простой эфир полиэтиленгликоля, октадециловый простой эфир полиоксиэтиленгликоля и додециловый простой эфир полиэтиленгликоля. Раствор водной фазы (i) может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество, выбранное из следующего: натрийоктилсульфат, натрийоктадецилсульфат, натрийдодецилсульфат или додециловый простой эфир полиэтиленгликоля. Раствор водной фазы (i) предпочтительно дополнительно содержит анионное поверхностно-активное вещество, например, как описано в другом месте в настоящем документе, например, натрийдодецилсульфат (SDS).

Согласно одному варианту осуществления жидкая композиция или композиция с характеристиками жидкой композиции или композиции, полученной с помощью представленного выше способа, представляет собой композицию или жидкую композицию, содержащую масляную фазу, диспергированную в растворе водной фазы, причем жидкая композиция или композиция представляет собой или содержит циклоспорин, глицерилмоноолеат/диолеат, желатин, SDS, сорбит, каприловый/каприновый триглицерид, 2-(этоксизтокс)этанол; причем раствор водной фазы (i) представляет собой или содержит желатин, сорбит и SDS; и раствор масляной фазы (ii) представляет собой или содержит циклоспорин, глицерилмоноолеат/диолеат, каприловый/каприновый триглицерид, 2-(этоксизтокс)этанол и активный ингредиент.

Сердцевины с характеристиками сердцевин, полученных с помощью описанных выше способов, например, сердцевин, полученных с помощью способов, можно покрыть оболочкой для обеспечения оболочки, которая содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, необязательно со второй оболочкой для контроля или модификации высвобождения, предпочтительно полимерной оболочкой, как описано выше и в настоящем документе. Покрытую оболочкой композицию можно получить путем нанесения на сердцевину оболочки, например, нанесения на сердцевину первой и второй оболочки согласно описанию. Перед нанесением оболочки сердцевину можно получить с помощью способа, предусматривающего стадии (i)-(vi) или (i)-(v), описанные выше. Подходящие способы для нанесения оболочки(оболочек) описаны ниже и включают в себя нанесение оболочек путем напыления композиции оболочки на сердцевину. Способы, предусматривающие стадии (i)-(vi) или (i)-(v), сами по себе образуют аспекты настоящего изобретения.

Композиция или сердцевина может дополнительно содержать второе поверхностно-активное вещество (которое также называется дополнительное поверхностно-активное вещество), необязательно при этом второе поверхностно-активное вещество представляет собой анионное поверхностно-активное вещество, необязательно выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов, или неионное поверхностно-активное вещество, необязательно выбранное из поверхностно-активных веществ на основе сорбитана, жирных кислот ПЭГ, этоксилатов жирных спиртов, алкилфенолэтоксилата, этоксилатов жирных кислот, этоксилатов жирных амидов, алкилглюкозидов или жирных кислот глицерила или полксамеров или их комбинации. Следовательно, жидкая композиция согласно настоящему изобретению может содержать по меньшей мере следующие признаки: водная фаза, содержащая образующий гидрогель полимер, первое поверхностно-активное вещество и масляная фаза, диспергированная в водной фазе, в которой растворен циклоспорин, и второе поверхностно-активное вещество. Аналогично, композиция согласно настоящему изобретению может содержать по меньшей мере следующие признаки: циклоспорин, образующая гидрогель полимерная матрица, первое поверхностно-активное вещество и масляная фаза, диспергированная в образующей гидрогель полимерной матрице, и второе поверхностно-активное вещество.

Согласно вариантам осуществления, в которых композиция находится в форме твердого коллоида, второе поверхностно-активное вещество может находиться в дисперсной фазе или непрерывной фазе. Второе поверхностно-активное вещество может находиться в непрерывной фазе и может представлять собой анионное поверхностно-активное вещество, например, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и солей желчных кислот, в частности, алкилсульфата, например, натрийдодецилсульфата. Поверхностно-активное вещество в дисперсной фазе может представлять собой неионное поверхностно-активное вещество.

Согласно вариантам осуществления композиция содержит второе поверхностно-активное вещество, которое представляет собой или содержит анионное поверхностно-активное вещество, например, натрийдодецилсульфат, который находится в непрерывной фазе.

Согласно вариантам осуществления композиция дополнительно содержит комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из следующего: анионное поверхностно-активное вещество и растворитель; анионное поверхностно-активное вещество и масло; и анионное поверхностно-активное вещество, растворитель и масло. Анионное поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой алкилсульфат, например, натрийдодецилсульфат, масло представляет собой среднецепочечный моно-, ди- и/или триглицерид (необязательно среднецепочечный триглицерид, например, каприловый/каприновый триглицерид, и растворитель представляет собой 2-(этоксизтокс)этанол.

Композиция может дополнительно содержать вспомогательное вещество, выбранное из следующего: поверхностно-активное вещество, солюбилизатор, усилитель проницаемости, разрыхлитель, ингибитор кристаллизации, pH-модификатор, стабилизатор или их комбинация.

Композиция согласно настоящему изобретению или, если композиция содержит сердцевину, сердцевина может содержать дисперсную фазу или масляную фазу, причем дисперсная фаза или масляная фаза представляет собой или содержит:

циклоспорин;

сложный моно- или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, такой как моно- или диэтерид средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинация, например, глицерилмоноолеат/диолеат;

среднецепочечный моно-, ди- или триглицерид, например, каприловый/каприновый триглицерид; и растворитель, например, 2-(этоксизтокс)этанол, и композиция или сердцевина может дополнительно содержать непрерывную фазу или водную фазу, представляющую собой или содержащую следующее:

анионное поверхностно-активное вещество, например, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и солей желчных кислот, в частности, алкилсульфата, например, натрийдодецилсульфата;

образующая гидрогель полимерная матрица, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более необязательно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин; и

необязательно пластификатор, например, пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например, сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности, сорбита.

Согласно одному варианту осуществления композиция содержит сердцевину и оболочку снаружи сердцевины, причем сердцевина находится в форме твердого коллоида, причем коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем дисперсная фаза представляет собой или содержит следующее:

циклоспорин А;

моно- или диглицерид средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, например, глицерилмоноолеат/диолеат;

среднецепочечный моно-, ди- и/или триглицерид, например, каприловый/каприновый триглицерид;

и

соразтворитель, например, 2-(этоксизтокс)этанол;

и причем непрерывная фаза представляет собой или содержит следующее:

образующая гидрогель полимерная матрица, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более необязательно полимер водорастворимой полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин;

необязательно пластификатор, необязательно пластификатор, выбранный из глицерина, многоатомного спирта, например, сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности, сорбита; и

анионное поверхностно-активное вещество, например, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот и солей желчных кислот, в частности, алкилсульфата, например, натрийдодецилсульфата;

и причем оболочка на сердцевине представляет собой первую оболочку или вторую оболочку, как описано в настоящем документе.

Соответственно, оболочка содержит первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки; и причем

первая оболочка представляет собой оболочку, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, как описано выше; и

вторая оболочка представляет собой или содержит оболочку, соответственно, полимерную оболочку, как определено выше, для контроля или модуляции высвобождения циклоспорина А из композиции.

Согласно вариантам осуществления, содержащим первую оболочку и/или вторую оболочку, например, как упомянуто в непосредственно предшествующем абзаце, конкретная первая оболочка представляет собой или содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, и конкретная вторая оболочка снаружи первой оболочки представляет собой или содержит рН-независимый полимер, например, этилцеллюлозу; более конкретно вторая оболочка представляет собой или содержит этилцеллюлозу и необязательно полисахарид, выбранный из водорастворимых и встречающихся в природе полисахаридов, например, пектина или другого водорастворимого встречающегося в природе полисахарида. В связи с этим вторая оболочка может содержать пектин или другой указанный полисахарид или она может, по существу, не содержать пектин и другие указанные полисахариды. В связи с этим в настоящем описании раскрыты вторые оболочки, которые содержат этилцеллюлозу в качестве полимера контролируемого высвобождения и которые дополнительно содержат пектин или другой указанный полисахарид, а также вторые оболочки, которые содержат этилцеллюлозу в качестве полимера контролируемого высвобождения и которые дополнительно не содержат пектин или другой указанный полисахарид.

Образующий гидрогель полимер, необязательно содержащий желатин, может присутствовать в количестве, составляющем 300-700 мг/г (необязательно 380-500 мг/г). Среднецепочечные моно-, ди- и/или триглицериды могут присутствовать в количестве, составляющем 20-200 мг/г (необязательно 40-80 мг/г). Растворитель, например, 2-(этоксизтокс)этанол, может присутствовать в количестве, составляющем 100-250 мг/г (необязательно 160-200 мг/г). Сложный моно- или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинация, который не содержит или не представляет собой простой или

сложный эфир полиэтиленгликоля, например, глицерилмоноолеат/диолеат, может присутствовать в количестве, составляющем 80-200 мг/г (необязательно 100-150 мг/г). Анионное поверхностно-активное вещество, например, натрийдодецилсульфат, может присутствовать в количестве, составляющем не более 100 мг/г или не более 50 мг/г (необязательно 10-70 мг/г, 15-60 мг/г или 15-50 мг/г, предпочтительно 25-50 мг/г или 25-45 мг/г).

Композиция или сердцевина может содержать образующий гидрогель полимер, содержащий желатин, необязательно в количестве, составляющем 300-700 мг/г, причем сердцевина дополнительно содержит среднецепочечные моно-, ди- и/или триглицериды, необязательно в количестве, составляющем 20-200 мг/г, причем композиция или сердцевина дополнительно содержит следующие компоненты:

растворитель, например, 2-(этоксизтокси)этанол, необязательно в количестве, составляющем 100-250 мг/г;

сложный моно- или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинация, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, например, глицерилмоноолеат/диолеат, необязательно в количестве, составляющем 80-200 мг/г; и

анионное поверхностно-активное вещество, например, натрийдодецилсульфат, необязательно в количестве, составляющем не более 70 мг/г или не более 50 мг/г.

Следует понимать, что композиция или сердцевина дополнительно содержит циклоспорин.

Композиция или сердцевина может содержать следующее:

образующий гидрогель полимер, например, который представляет собой или содержит желатин в количестве, составляющем 300-700 мг/г;

циклоспорин в количестве, составляющем не более приблизительно 250 мг/г, например, 50-250 мг/г;

среднецепочечные триглицериды, например, Miglyol 810 в количестве, составляющем 20-200 мг/г, необязательно растворитель, например, 2-(этоксизтокси)этанол, который, если он присутствует, находится в количестве, составляющем 100-250 мг/г;

поверхностно-активное вещество, содержащее сложный моно- или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, например, глицерилмоноолеат/диолеат, в количестве, составляющем 80-200 мг/г; и

анионное поверхностно-активное вещество, например, натрийдодецилсульфат, в количестве, составляющем не более 60 мг/г или не более 50 мг/г, например, 10-50 мг/г, или необязательно 20-45 мг/г.

Композиция или сердцевина может содержать следующее:

желатин в количестве, составляющем 380-500 мг/г;

циклоспорин в количестве, составляющем 90-250 мг/г (необязательно 90-200 мг/г или 90-160 мг/г);

и

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 40-80 мг/г;

2-(2-этоксизтокси) этанол в количестве, составляющем 160-200 мг/г;

глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 100-150 мг/г; и

SDS в количестве, составляющем 15-60 мг/г или 15-50 мг/г (необязательно 25-50 мг/г или 25-45 мг/г); и

необязательно D-сорбит в количестве, составляющем 30-80 мг/г.

Композиция или сердцевина может содержать следующее:

желатин в количестве, составляющем 380-500 мг/г;

циклоспорин в количестве, составляющем 90-140 мг/г; и

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 40-80 мг/г;

2-(2-этоксизтокси) этанол в количестве, составляющем 160-200 мг/г;

глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 100-150 мг/г; и

SDS в количестве, составляющем 15-50 мг/г (необязательно 25-50 мг/г или 25-45 мг/г); и

необязательно D-сорбит в количестве, составляющем 30-80 мг/г.

Композиция или сердцевина может представлять собой коллоид. Если композиция или сердцевина представляет собой коллоид, циклоспорин может являться растворенным в дисперсной фазе коллоида.

Композиция или сердцевина может представлять собой коллоид; таким образом, композиция или сердцевина может содержать непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем непрерывная фаза содержит

желатин в количестве, составляющем 380-500 мг/г; и

необязательно D-сорбит в количестве, составляющем 30-80 мг/г;

дисперсная фаза содержит

циклоспорин в количестве, составляющем 90-140 мг/г; и

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 40-80 мг/г;

и композиция дополнительно содержит

2-(2-этоксизтокси)этанол в количестве, составляющем 160-200 мг/г;

глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 100-150 мг/г; и

SDS в количестве, составляющем 15-50 мг/г.

Коллоидная композиция или сердцевина содержат непрерывную фазу, содержащую образующую гидрогель полимерную матрицу, содержащую желатин в количестве, составляющем 300-700 мг/г;

дисперсную фазу, содержащую

циклоспорин в количестве, составляющем не более 200 мг/г; и

среднецепочечный триглицерид в количестве, составляющем 20-200 мг/г;

и композиция дополнительно содержит:

растворитель в количестве, составляющем 100-250 мг/г;

поверхностно-активное вещество (первое поверхностно-активное вещество), представляющее собой или содержащее сложный моно- или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, например, глицерилмоноолеат/диолеат; и

анионное поверхностно-активное вещество (второе поверхностно-активное вещество) в количестве, составляющем не более 50 мг/г.

Согласно представленным выше вариантам осуществления, которые относятся к мг/г компонента, концентрация основана на сухой массе композиции.

Соответственно, в шести композициях или сердцевинах, описанных непосредственно выше, композиция представляет собой коллоид, содержащий дисперсную фазу и непрерывную фазу; причем дисперсная фаза содержит циклоспорин, поверхностно-активное вещество - среднецепочечный триглицерид и сложный моно-или диэфир средне- или длинноцепочечной жирной кислоты; и непрерывная фаза содержит образующий гидрогель полимер (например, желатин) и анионное поверхностно-активное вещество (например, SDS).

Настоящее изобретение включает в свой объем композиции, в которых сердцевина представляет собой коллоид, характеризующийся дисперсной фазой и непрерывной фазой (фазой матрицы) коллоида, дополнительно включает в себя диспергированные частицы фармацевтически активного ингредиента, например, микрочастицы или наночастицы. В иных случаях дисперсная фаза и непрерывная фазы могут являться такими, как описано в другом месте в настоящем описании изобретения.

Композиция согласно настоящему изобретению и/или сердцевина может находиться в форме минисферы. Возможно, сердцевина представляет собой минисферу, и первая оболочка и, в соответствующих случаях, вторая оболочка совместно с сердцевиной находятся в форме минисферы. Тем не менее, может быть возможным, чтобы сердцевина представляла собой минисферу, а композиция не являлась минисферой. Композиция может дополнительно содержать многочисленные минисферы. Следовательно, согласно настоящему изобретению предусмотрена минисфера с признаками фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе.

Композиция или минисфера может характеризоваться наибольшим поперечным размером сердцевины, составляющим от приблизительно 0,01 мм до приблизительно 5 мм, например, от 1 до 5 мм, как и в случае от 1 до 3 мм или от 1 до 2 мм. Минисфера может являться сфероидальной. Сфероидальные минисферы могут характеризоваться аспектным отношением, составляющим не больше чем 1,5, например, от 1,1 до 1,5.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть предусмотрена для перорального введения. Композицию можно составить в единичную лекарственную форму для перорального введения, содержащую от 0,1 до 1000 мг, необязательно от 1 до 500 мг, например, 10 до 300 мг или 25 мг до 250 мг, соответственно, приблизительно 25 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 37,5 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 250 мг или приблизительно 300 мг циклоспорина. Соответственно, композиция находится в единичной лекарственной форме из многочисленных минисфер, выбранной из многочисленных минисфер, например, в мягких или твердых гелевых капсулах, желатиновых капсулах, НРМС капсулах, прессованных таблетках или саше. Минисферы могут являться такими, как описано в другом месте в настоящем документе.

Описанные в настоящем документе композиции можно использовать для доставки циклоспорина А локально к конкретным местам в ЖКТ, например, описанные в настоящем документе твердые композиции можно адаптировать для обеспечения высвобождения циклоспорина А по меньшей мере в толстой кишке. Композиции можно использовать для обеспечения циклоспорина А локально в ЖКТ в солюбилизированной форме, тем самым обеспечивая высокие концентрации циклоспорина в активной (доступной) форме в пределах ЖКТ, где он действует для обеспечения терапевтического действия при ряде медицинских состояний, в частности состояний, поражающих ЖКТ, описанных более подробно в настоящем документе, таких как неспецифический язвенный колит. Высвобождение циклоспорина А в активной форме, например, солюбилизированной форме, обеспечивает высокие концентрации циклоспорина А, подлежащие абсорбции напрямую в локальных тканях ЖКТ, например, в толстой кишке. Тем не менее, как описано выше, системное воздействие циклоспорина А характеризуется рядом нежелательных побочных эффектов. В связи с этим, желательной является композиция циклоспорина А, которая минимизирует системное воздействие циклоспорина, при этом поддерживая терапевтически эффективные концентрации в тканях ЖКТ.

Основные пути метаболизма циклоспорина А у людей опосредованы через цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) и цитохром P450 2J2 (CYP 2J2), с образованием трех основных метаболитов (два гидроксилированных метаболита, AM1 и AM9, и один N-деметилованный метаболит, AM4N). Указанные метаболиты характеризуются минимальной иммунодепрессивной активностью, если она вообще имеет место. В связи с этим, минимизация метаболизма циклоспорина является желательной, поскольку это минимизирует образование неактивных метаболитов и сделает максимальным количество циклоспорина, доступного для взаимодействия локально с тканями в ЖКТ. Первичный метаболизм циклоспорина происходит посредством CYP 3A4, который, главным образом, встречается в печени и тонкой кишке.

По оценкам общая масса CYP3A во всей тонкой кишке составляет 1% от его общей массы в печени. Тем не менее, несмотря на относительно низкую массу CYP3A в тонкой кишке, CYP3A кишечника может вносить свой существенный вклад, и в некоторых случаях вместе с CYP3A печени, в общий пресистемный метаболизм некоторых лекарственных средств, включая в себя циклоспорин (Paine et al; Drug Metabolism and Disposition, Vol 34(5), 2006, 880-885). Экспрессия CYP 3A4 в толстой кишке ниже, чем в тонкой кишке. Композиции, которые контролируют высвобождение циклоспорина для ограничения или ингибирования высвобождения в верхних отделах ЖКТ, например, путем использования одной или нескольких оболочек модифицированного высвобождения, могут снижать кишечный (т.е. несистемный или "пресистемный") метаболизм P450. Тем не менее, некоторый метаболизм все же будет ожидаться в результате действия P450, экспрессируемого в тканях в нижних отделах ЖКТ.

Было обнаружено, что определенные композиции, описанные в настоящем документе, в частности, композиции, которые высвобождают циклоспорин в нижних отделах ЖКТ, особенно в толстой кишке, обеспечивают очень низкие уровни метаболизма циклоспорина после перорального введения композиции. Следовательно, композиции делают максимальным количество активного (солюбилизированного) циклоспорина, доступного для взаимодействия с тканями ЖКТ после высвобождения циклоспорина из композиции. Без ограничения какой-либо теорией, полагают, что определенные компоненты, присутствующие в композиции, например, присутствующее в композиции поверхностно-активное вещество - моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты, могут действовать для ингибирования метаболизма циклоспорина с помощью CYP 3A4, присутствующего в тканях ЖКТ. Если композиция предусмотрена в формате модифицированного высвобождения, который предотвращает или ингибирует высвобождение циклоспорина в верхних отделах ЖКТ, системная абсорбция и метаболизм циклоспорина в печени также минимизируются. В связи с этим, описанные в настоящем документе композиции модифицированного высвобождения минимизируют как системный метаболизм циклоспорина, так и метаболизм циклоспорина в кишечнике. Низкие уровни метаболизма циклоспорина могут обеспечить пониженную дозу циклоспорина, подлежащую введению, при этом поддерживая терапевтическое действие, тем самым, расширяя терапевтическое окно лекарственного средства.

Относительную степень метаболизма циклоспорина после перорального введения композиции можно оценить, например, с помощью измерения концентрации циклоспорина и концентрации метаболитов циклоспорина, присутствующих в образце кала, собранном от пациента после перорального введения композиции, содержащей циклоспорин. Как проиллюстрировано в примерах, композиции модифицированного высвобождения, содержащие циклоспорин и поверхностно-активное вещество (например, Carmul GMO-50), давали в результате очень низкие уровни метаболизма циклоспорина по сравнению со сходной композицией, содержащей другое поверхностно-активное вещество (Cremophor). Композиции, в частности композиции для перорального введения, которые проявляют низкий метаболизм циклоспорина после высвобождения циклоспорина из композиции, образуют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Соответственно, предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин А, причем после перорального введения композиции человеку соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала от человека составляет больше чем 12:1. Соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала можно выбрать из следующего: больше чем 19:1; больше чем 24:1; больше чем 31:1 и больше чем 50:1. Соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала можно выбрать из следующего: от 20:1 до 30:1; от 20:1 до 35:1; от 20:1 до 40:1; от 20:1 до 60:1; от 30:1 до 50:1 и от 20:1 до 100:1.

Соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала можно выбрать из следующего: от 12,5:1 до 90:1; от 13:1 до 85:1; от 15:1 до 85:1; от 16:1 до 85:1; от 20:1 до 83:1 и от 65:1 до 79:1; необязательно при этом соотношение составляет приблизительно 76:1.

Соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала можно определить из образца кала, собранного через 12-28 часов после перорального введения однократной дозы композиции человеку. Альтернативно, образец кала можно собрать через более продолжительный период времени регулярного перорального введения композиции человеку, через который концентрации циклоспорина и метаболитов в кале могут достигать равновесного состояния, тем самым снижая изменчивость в измеренном соотношении циклоспорина к метаболитам. Например, кал

можно собирать через 4-6 часов после перорального введения последней дозы схемы приема, причем композиция циклоспорина предусмотрена для перорального введения один или два раза в день в течение 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. Кал, например, можно собирать после перорального введения 75 мг циклоспорина один или два раза в день. Соответственно, образец кала собирают через 4-6 ч после перорального введения последней дозы согласно схеме приема композиции; причем схема приема содержит пероральное введение композиции человеку один или два раза в день в течение семи дней; необязательно при этом схема приема содержит введение один раз в день композиции, содержащей 75 мг циклоспорина А в течение семи дней. Согласно дополнительному варианту осуществления композиция, содержащая циклоспорин, предусмотрена для перорального введения один раз в день в течение двух дней (например, в виде однократной дозы 75 мг циклоспорина раз в день) и образец кала собирают через 4-6 ч после последней дозы композиции на второй день.

Основные метаболиты циклоспорина представляют собой метаболиты циклоспорина AM1, AM4N и AM9. Соотношение циклоспорина к метаболитам циклоспорина в образце кала представляет собой, соответственно, соотношение циклоспорина к общей концентрации метаболитов циклоспорина AM4N и AM9. Соотношение циклоспорина к метаболитам циклоспорина в образце кала может представлять собой соотношение циклоспорина к общей концентрации метаболитов циклоспорина AM1, AM4N и AM9.

Концентрацию циклоспорина и его метаболитов в кале можно измерить с использованием любого подходящего аналитического способа, например, хроматографии и масс-спектрометрии, как проиллюстрировано в разделе примеров.

Соответственно, концентрации циклоспорина и метаболитов в кале измеряют в образцах кала, полученных от здоровых субъектов-мужчин, с тем, чтобы минимизировать изменчивость в измеренных значениях между пациентами. Образцы кала соответствующим образом получали от здоровых субъектов-мужчин в возрасте от 20 до 50 лет, предпочтительно массой от 60 до 100 кг. Соответственно, соотношение представляет собой арифметическое среднее измеренного соотношения циклоспорина к метаболитам циклоспорина у репрезентативного количества субъектов, например, по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 субъектов. Как правило, по меньшей мере 4 субъекта будут представлять собой достаточное количество для обеспечения репрезентативного среднего соотношения.

Содержащая циклоспорин А композиция может представлять собой любую композицию, содержащую циклоспорин А, которая обеспечивает соотношение циклоспорина к метаболитам циклоспорина, которое составляет больше чем 12:1 (или в пределах любого из диапазонов, описанных выше в отношении этого аспекта настоящего изобретения). Композиция, соответственно, представляет собой композицию, содержащую циклоспорин А, причем композиция высвобождает циклоспорин А в солюбилизированной форме, когда композицию помещают в водную среду растворения. Под "солюбилизированный" подразумевают, что циклоспорин высвобождается в активной форме, например, в растворенной форме, такой как раствор, когда композицию помещают в водную среду растворения, например, водное окружение, обнаруженное в нижних отделах ЖКТ, в частности в толстой кишке, после перорального введения композиции.

Композиция может представлять собой или содержать циклоспорин А, который является частично или полностью растворенным в липофильном веществе. Липофильное вещество может представлять собой или может содержать масло или поверхностно-активное вещество, в котором циклоспорин по меньшей мере частично или предпочтительно полностью растворен. Подходящие масла и поверхностно-активные вещества, которые можно использовать, включают в себя без ограничения любое из масел и поверхностно-активных веществ, описанных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления циклоспорин может являться растворенным или диспергированным в низкоплавком липофильном веществе, соответственно, веществе с температурой плавления в диапазоне, составляющем 30-70°C. Соответственно, гидрофобный материал представляет собой воскообразное твердое вещество с температурой плавления в диапазоне, составляющем 30-60°C, в частности, подходящими являются липофильные воскообразные материалы, которые являются твердыми при комнатной температуре, но которые плавятся или становятся мягкими при температурах в диапазоне, составляющем 30-50°C или более предпочтительно 30-40°C. Липофильный материал можно выбрать из одного или нескольких из следующего: ненасыщенные спирты, гидрогенизированные спирты, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, амиды жирных кислот, моно-, ди- или триглицериды жирных кислот, полиэтитоксилированные жирные кислоты и сложные эфиры полиэтитоксилированных жирных кислот, производные холестерина и воски. Воск может представлять собой подходящий воск животного или растительного происхождения, например, карнаубский воск или синтетический воск, такой как твердый парафин. Липофильный материал может содержать воск, насыщенную или ненасыщенную жирную кислоту (например, пальмитиновую, стеариновую, миристиновую, лауриновую, лауриловую или олеиновую кислоту) или их производное, например, моно-, ди- или триглицерид или их сложный эфир полиэтиленгликоля. Липофильный материал, содержащий растворенный или диспергированный циклоспорин, соответствующим образом используют в форме композиции из частиц, например, в виде композиции из гранул. Соответственно, липофильное вещество, содержащее растворенный или диспергированный циклоспорин, само по себе диспергировано в подходящей матрице-носителе. Например, гранулы,

содержащие липофильное вещество и растворенный или диспергированный циклоспорин, диспергированы в подходящей матрице-носителе. Матрица-носитель может представлять собой материал матрицы модифицированного высвобождения, в частности полимерную матрицу модифицированного высвобождения. Матрица модифицированного высвобождения может обеспечивать отсроченное или замедленное высвобождение циклоспорина из матрицы, тем самым обеспечивая композицию модифицированного высвобождения. Матрица-носитель, соответственно, представляет собой гидрофильный материал. Материал матрицы может представлять собой или содержать полимеры или сополимеры акриловых или метакриловых кислот, алкилвиниловые полимеры, гидроксиполисахариды, карбоксиполисахариды, полисахариды, декстрины, пектины, крахмалы, производные крахмала или природные или синтетические камеди, например, альгинат. Матрица-носитель может представлять собой образующий гидрогель полимер, такой как те, которые описаны в настоящем документе, включая в себя желатин.

Композиция может содержать циклоспорин А и поверхностно-активное вещество. Соответственно, поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, как описано в настоящем документе. Соответственно, согласно настоящему варианту осуществления массовое отношение циклоспорина к моно- или диглицериду среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинации составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:3, например, от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:2 или от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 1:1,8, от приблизительно 1,5:1 до 1:1,5, от приблизительно 1,2:1 до 1:1,2, приблизительно 1,2:1, приблизительно 1:1 или приблизительно 1:1,2. Соответственно, композиция циклоспорина согласно настоящему варианту осуществления дополнительно содержит масляную фазу. Масляная фаза может представлять собой любое подходящее гидрофобное масло, например, масло, характеризующееся низким значением ГЛБ (например, ГЛБ меньше чем 10). В частности, масляная фаза может содержать любые масляные фазы, описанные в настоящем документе, например, масляная фаза может представлять собой или может содержать триглицериды, например, среднецепочечный триглицерид. Массовое отношение масла к поверхностно-активному веществу может составлять, например, от 12:1 до 1:5, например, от приблизительно 5:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:2, от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1 или от приблизительно 2,5:1 до 1,5:1. Композиция может дополнительно содержать растворитель. Растворитель, соответственно, представляет собой органический растворитель, в котором циклоспорин является растворимым. Более конкретно, подходящие растворители включают в себя те, в которых как циклоспорин, так и масляная фаза (если она присутствует) являются растворимыми. Например, растворитель может содержать 2-(этоксипропан-2-ил)этанол. Циклоспорин может являться частично или полностью растворенным в композиции. Соответственно, циклоспорин может являться по существу растворенным в композиции. Соответственно, циклоспорин является полностью растворенным в композиции.

Композицию соответствующим образом составляют так, чтобы высвобождение циклоспорина в верхних отделах ЖКТ, например, в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке, было минимизировано с тем, чтобы минимизировать системную абсорбцию циклоспорина и метаболизм с помощью Р450 как в печени, так и кишечнике. Соответственно, конкретная композиция представляет собой композицию модифицированного высвобождения. Соответственно, высвобождение циклоспорина из композиции минимизировано в течение первых 4 часов после перорального введения так, чтобы композиция могла пройти через двенадцатиперстную и тощую кишку и попасть в подвздошную кишку до высвобождения больших количеств циклоспорина. Композиция предпочтительно высвобождает основную часть (например, по меньшей мере 50%) циклоспорина в толстой кишке. Соответственно, композиция высвобождает меньше чем 40% (например, меньше чем 35%, или меньше чем 30%) циклоспорина из композиции через 4 ч при измерении в двухстадийном испытании на растворение, описанном в настоящем документе. Соответственно, композиция высвобождает меньше чем 15% (например, 0-10%) циклоспорина А через 2 ч; и высвобождает 10-40% (например, 10-35% или, соответственно, 15-35%) циклоспорина А через 4 ч при измерении в двухстадийном испытании на растворение.

Композицию можно составить для обеспечения требуемого профиля модифицированного высвобождения, например, с использованием любой из оболочек, описанных в настоящем документе, в частности, оболочек, которые выполнены с возможностью высвобождения циклоспорина, по меньшей мере, в толстой кишке. Подходящие оболочки включают в себя, например, оболочку модифицированного высвобождения, содержащую такой рН-независимый полимер, как этилцеллюлоза. Оболочка может также содержать первую оболочку, содержащую водорастворимый простой эфир целлюлозы, такой как НРМС, как описано в настоящем документе. Также предусмотрены другие оболочки модифицированного высвобождения, включая в себя без ограничения системы кишечнорастворимых оболочек и другие оболочки отсроченного высвобождения. Как правило, оболочки модифицированного высвобождения содержат полимерную оболочку.

Согласно этому аспекту настоящего изобретения, в котором композиция содержит циклоспорин А и поверхностно-активное вещество, которое представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, как описано в настоящем документе, циклоспорин и поверхностно-активное вещество соответствующим образом дисперги-

рованы в пределах матрицы. Циклоспорин высвобождается из матрицы, когда композицию помещают в водное окружение, например, такое, которое обнаружено в нижних отделах ЖКТ, например, в толстой кишке. Подходящие материалы матрицы, которые можно использовать для диспергирования циклоспорина и поверхностно-активного вещества, могут представлять собой любые из материалов матрицы, описанных в настоящем документе, например, те, которые описаны в разделе "Композиция" в подробном раскрытии настоящего изобретения. Согласно определенным вариантам осуществления материал матрицы можно выбрать так, чтобы матрица сама по себе модифицировала высвобождение циклоспорина из композиции, как описано более подробно в подробном раскрытии настоящего изобретения. В таких композициях возможно достичь требуемого ингибирования высвобождения циклоспорина в первые 4 ч после перорального введения без необходимости в дополнительной(ых) оболочке(ах) модифицированного высвобождения. Согласно другим вариантам осуществления материал матрицы может быть покрыт одним или несколькими оболочками модифицированного высвобождения, такими, как те, которые описаны в настоящем документе для обеспечения требуемого профиля высвобождения циклоспорина. В частности, согласно этому аспекту настоящего изобретения матрица представляет собой гидрогелевый полимер, как описано в настоящем документе, более конкретно матрица представляет собой или содержит желатин.

Согласно предпочтительному варианту осуществления в указанном аспекте настоящего изобретения содержащая циклоспорин композиция может представлять собой любую из композиций циклоспорина, описанных в настоящем документе, которые содержат поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию.

Описанные в настоящем документе композиции циклоспорина, более конкретно описанные в настоящем документе композиции модифицированного высвобождения, обеспечивают фармакокинетические (РК) свойства, которые минимизируют системное воздействие циклоспорина по сравнению, например, с внутривенным введением циклоспорина и/или пероральным введением композиций циклоспорина немедленного высвобождения, таких как NeoralTM. Следующие абзацы, в которых описаны подходящие РК свойства композиций, применимы к любой из композиций циклоспорина, описанных в настоящем документе.

Композиция может обеспечивать низкое системное воздействие циклоспорина в цельной крови после перорального введения композиции. Композиция может обеспечивать среднюю AUC_{0-inf} циклоспорина А в цельной крови, составляющую меньше чем приблизительно 450 нг·ч/мл, меньше чем приблизительно 350 нг·ч/мл или меньше чем приблизительно 300 нг·ч/мл после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А, человеку натошак, или AUC_{0-inf} , прямо пропорциональную указанной, для общей дозы, отличной от 75 мг. Например, композиция может обеспечивать среднюю AUC_{0-inf} циклоспорина А в цельной крови, составляющую от приблизительно 140 до приблизительно 420 нг·ч/мл, например, от приблизительно 150 до приблизительно 300 нг·ч/мл после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А, человеку натошак, или AUC_{0-inf} , прямо пропорциональную указанной, для общей дозы, отличной от 75 мг.

Высокая пиковая концентрация циклоспорина А в крови (C_{max}) может приводить к нежелательным побочным эффектам и потенциально снижать терапевтическое окно, доступное для композиции, содержащей циклоспорин А. Соответственно, композиции соответствующим образом обеспечивают низкое значение C_{max} . Композиция, содержащая циклоспорин А, может обеспечивать среднюю максимальную концентрацию циклоспорина А в цельной крови (C_{max}), составляющую меньше чем 100 нг/мл. Композиция, например, может обеспечивать C_{max} , составляющую от приблизительно 15 до приблизительно 60 нг/мл, например, приблизительно 20-50 нг/мл, причем в каждом случае C_{max} представляет собой C_{max} , измеренную после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А, человеку натошак, или C_{max} , прямо пропорциональную указанной, для общей дозы, отличной от 75 мг.

Время, затраченное на достижение максимальной концентрации (T_{max}) циклоспорина А в цельной крови, соответственно, представляет собой от приблизительно 3 до приблизительно 10 ч после перорального введения композиции в виде однократной дозы человеку натошак. T_{max} может представлять собой от приблизительно 4 ч до приблизительно 10 ч или от приблизительно 4 ч до приблизительно 8 ч, или от приблизительно 5 до приблизительно 6 ч после перорального введения композиции. Например, T_{max} представляет собой приблизительно 5 ч, приблизительно 5,5 ч или приблизительно 6 ч.

Известно, что внутривенная (IV) доза, составляющая 2-4 мг/кг/день циклоспорина является эффективной в лечении пациентов с неспецифическим язвенным колитом (Lichtiger et al N. Engl J Med 1994; 330: 1841-1845). IV доза, составляющая 2 мг/кг приближается к дозе циклоспорина, составляющей приблизительно 150 мг (принимая, что средняя масса тела составляет приблизительно 75 кг). Как проиллюстрировано в разделе примеров, было обнаружено, что AUC, являющаяся результатом IV введения циклоспорина в виде SandimmunTM, значительно выше AUC, являющейся результатом введения композиций модифицированного высвобождения, содержащих поверхностно-активное вещество. IV введение цик-

лоспорина эффективно приводит к 100% системной биодоступности. Соответственно, сравнение AUC для IV введения с композициями циклоспорина для перорального введения, описанными в настоящем документе, обеспечивают возможность определения абсолютной пероральной биодоступности (F%). Как проиллюстрировано в примерах, описанные в настоящем документе композиции циклоспорина обеспечивают низкую абсолютную пероральную биодоступность. F% рассчитывают путем расчета относительного % AUC после перорального введения по сравнению с AUC, наблюдаемой после IV введения 2 мг/кг Sandimmun™. Следует понимать, что при расчете F% необходимо принимать во внимание корректировку на фактическую дозу циклоспорина. Например, если AUC для перорального введения является показателем, измеренным после однократной дозы, составляющей 75 мг циклоспорина, относительный % необходимо умножить на 2 для компенсации того факта, что эффективная общая IV доза составляла 150 мг циклоспорин. Аналогично, если перорально вводят дозу, составляющую 37,5 мг циклоспорина, относительный % необходимо умножить на 4.

Композиция, содержащая циклоспорин А, может обеспечивать абсолютную биодоступность циклоспорина А после перорального введения композиции, составляющую меньше чем 15%, например, меньше чем 10%; необязательно при этом абсолютная биодоступность составляет от 0,5 до 15%, соответственно от 1 до 10%.

Соответственно, композиция высвобождает циклоспорин по меньшей мере в толстой кишке. Композиция может также высвобождать циклоспорин в других частях ЖКТ, например, в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и/или подвздошной кишке. Тем не менее, соответственно, высвобождение циклоспорина в верхних отделах ЖКТ, таких как двенадцатиперстная кишка и тощая кишка, минимизировано с тем, чтобы снизить системное воздействие циклоспорина А и/или снизить метаболизм лекарственного средства с помощью Р450. Профиль высвобождения циклоспорина А из композиции можно оценить путем измерения высвобождения в испытании на *in vitro* растворение. Композиция, содержащая циклоспорин, может высвобождать меньше чем 15% (например, 0-10%) циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 10-40% (например, 10-35%, или соответственно 15-35%) циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает от приблизительно 30 до 70% (например, 40-70%) циклоспорина А от 4 до 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение с использованием аппарата II согласно Фармакопее США со скоростью вращения лопастей, составляющей 75 об/мин, и температурой среды растворения, составляющей 37°C; причем для первых 2 ч испытания на растворение среда растворения представляет собой 750 мл 0,1 н. HCl, и в 2 ч к среде растворения добавляют 250 мл 0,2М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% SDS, и pH доводят до pH 6,8 (в настоящем документе это испытание называется "двухстадийное испытание на растворение").

Композиция может высвобождать меньше чем 20% циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 10-40% циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает по меньшей мере 60% циклоспорина А через 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение. Композиция может высвобождать меньше чем 10% циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 10-30% циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает по меньшей мере 50% циклоспорина А через 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение. Композиция может высвобождать от приблизительно 30 до приблизительно 75% циклоспорина А от 4 до 12 ч в двухстадийном испытании на растворение, например, композиция высвобождает от приблизительно 40 до приблизительно 75%, в частности от приблизительно 45-70% циклоспорина А от 4 до 12 ч в двухстадийном испытании на растворение. Композиция может высвобождать меньше чем 15% (например, 0-10%) циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 10-40% (например, 10-35% или соответственно 15-35%) циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает от приблизительно 25-70% (например, 40-70%) циклоспорина А от 4 до 12 ч в двухстадийном испытании на растворение.

Следует понимать, что любой из отдельных РК параметров и/или *in vitro* или других профилей высвобождения, описанных в настоящем документе, можно комбинировать с признаками композиции, относящимися к композициям циклоспорина, описанным в настоящем документе, например, в отношении любого одного или комбинации следующего: AUC; C_{max}; T_{max}; концентрация циклоспорина А в содержимом просвета кишечника; концентрация циклоспорина А в ткани ЖКТ; соотношение циклоспорина А в содержимом просвета кишечника к циклоспорину А в тканях ЖКТ; соотношение концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в собранном кале; соотношение концентрации циклоспорина А во внутритолстокишечном кале к концентрации циклоспорина А в ткани толстой кишки; или концентрация циклоспорина А в ткани толстой кишки. В качестве неограничивающего примера такой комбинации признаков композиция, содержащая циклоспорин А, обеспечивает соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А в образце кала от человека, составляющее больше чем 12:1 после перорального введения композиции человеку; и при этом композиция обеспечивает AUC_{0-inf}, составляющую меньше чем приблизительно 450 нг·ч/мл, (например, от приблизительно 140 до приблизительно 420 нг·ч/мл) после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А, человеку натошак, или AUC_{0-inf}, прямо пропорциональную указанной, для общей дозы, отличной от 75 мг. Необязательно указанная композиция может высвобождать 0-10% циклоспорина А через 2 ч; 10-35% циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает от

приблизительно 40-70% циклоспорина А от 4 ч до 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение.

Согласно другому варианту осуществления композиция высвобождает 0-10% циклоспорина А через 2 ч, и высвобождает 50-100% циклоспорина А через 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение. Согласно другому варианту осуществления композиция высвобождает меньше чем 20% циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 5-40% циклоспорина А через 4 ч и высвобождает по меньшей мере 50% циклоспорина А через 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение.

Предполагают, что описанные в настоящем документе композиции циклоспорина обеспечивают сходные или повышенные содержания циклоспорина А в ткани толстой кишки по сравнению с IV введением Sandimmun™, но с повышенной концентрацией циклоспорина А во внутритолстокишечном кале как результат локального высвобождения циклоспорина напрямую в толстую кишку. Предполагают, что относительно высокая локальная концентрация циклоспорина в толстой кишке обеспечивает благоприятные терапевтические эффекты.

Описанная в настоящем документе композиция, содержащая циклоспорин А, может обеспечивать соотношение средней концентрации циклоспорина А, присутствующего во внутритолстокишечном кале, к средней концентрации циклоспорина А, присутствующего в ткани толстой кишки у пациента - взрослого человека после перорального введения композиции, составляющее от приблизительно 50:1 до приблизительно 500:1, необязательно от приблизительно 80:1 до приблизительно 300:1 или необязательно приблизительно 100:1 до приблизительно 250:1; причем концентрацию циклоспорина А измеряют в образцах внутритолстокишечного кала и ткани толстой кишки, взятых по существу одновременно через 4-6 ч после перорального введения последней дозы пероральной схемы приема композиции один раз в день, причем схема приема предусматривает пероральное введение композиции один раз в день в течение семи дней. Необязательно пероральная схема приема композиции один раз в день обеспечивает однократную ежедневную дозу, составляющую 75 мг циклоспорина А. Тем не менее, можно вводить другие дозы, например, любые дозы циклоспорина, описанные в настоящем документе, включая в себя без ограничения 37,5 или 150 мг один раз в день. Необязательно схема приема может представлять собой схему приема два раза в день в течение семи дней, например, 37,5 мг два раза в день, 75 мг два раза в день или 150 мг два раза в день.

Ссылка в настоящем документе на образец, собранный "по существу одновременно" означает, что образцы получают близко к одному моменту времени, например, образцы ткани толстой кишки и/или внутритолстокишечного кала и/или крови получают в пределах приблизительно 2 ч, 1 ч или 30 мин друг от друга, соответственно, образцы получают в один и тот же момент времени.

В отличие от композиций согласно настоящему изобретению IV введение циклоспорина в виде Sandimmun™ приводит к пониженному соотношению средней концентрации циклоспорина А, присутствующего в внутритолстокишечном кале, к средней концентрации циклоспорина А, присутствующего в ткани толстой кишки. Как проиллюстрировано в примерах, если пациенты получали лечение с помощью Sandimmun® IV (2 мг/кг), вводимого в виде инфузии в течение 24 ч (2 мг/кг/день), наблюдали соотношение, составляющее приблизительно 3:1.

Соответственно, предполагают, что описанные в настоящем документе композиции циклоспорина для перорального введения обеспечивают относительно высокие концентрации в ткани толстой кишки по сравнению с IV введением эквивалентной дозы циклоспорина (например, в виде Sandimmun™ IV).

Композиция, содержащая циклоспорин А, может обеспечивать концентрацию циклоспорина А в ткани толстой кишки, составляющую по меньшей мере 250 нг/г после перорального введения композиции человеку, например, по меньшей мере 300, 350, 400 или 450 нг/г. Соответственно, композиция может обеспечивать концентрацию циклоспорина А, составляющую приблизительно 250-6000 нг/г, например, 400 нг/г-6000 нг/г, 500-5000 нг/г, 600-4000 нг/г или 600-2000 нг/г. В частности, композиция обеспечивает концентрацию циклоспорина А в ткани толстой кишки, составляющую от приблизительно 1000 до приблизительно 1500 нг/г, например, приблизительно 1200 нг/г. Соответственно, композиция предусмотрена для перорального введения для обеспечения ежедневной дозы циклоспорина А в пределах диапазонов, описанных в настоящем документе, соответственно, общей ежедневной дозы в диапазоне, составляющем 15-300 мг циклоспорина. Необязательно композиция обеспечивает дозу, которая может составлять 37,5, 75 или 150 мг циклоспорина А один или два раза в день.

Описанные выше образцы ткани толстой кишки можно получить с использованием общепринятых способов, например, путем забора образца ткани во время эндоскопии, как описано в примерах в настоящем документе.

Как описано выше, композиции, содержащие циклоспорина А и поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, может ингибировать метаболизм циклоспорина А с помощью Р450. Такие композиции можно применять для получения модифицированного высвобождения циклоспорина в нижних отделах ЖКТ, как описано выше. Также предусмотрены такие композиции для введения циклоспорина в любую часть ЖКТ, например, двенадцатипер-

стную кишку или тощую кишку, как, например, композиция немедленного высвобождения. Композиции могут снижать скорость и/или степень метаболизма циклоспорина и тем самым максимизировать количество циклоспорина в ЖКТ.

Согласно дополнительному признаку настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин А и поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию. Соответственно, композиция не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Соответственно поверхностно-активное вещество присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 6% по массе композиции, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20% по массе композиции. Необязательно поверхностно-активное вещество присутствует в количестве, составляющем от 10 до приблизительно 50% по массе.

Композиция согласно этому аспекту настоящего изобретения может дополнительно содержать масляную фазу, например, любые масляные фазы, описанные в настоящем документе.

Циклоспорин может являться частично или полностью растворенным в композициях. Соответственно, циклоспорин является полностью растворенным в композиции.

Конкретная композиция содержит следующее:

- (i) 10-60 частей циклоспорина А;
 - (ii) 5-40 частей триглицерида среднецепочечной жирной кислоты, например, каприлового/капринового триглицерида;
 - (iii) 10-50 частей поверхностно-активного вещества; и
 - (iv) 0-60 частей растворителя;
- причем все части представляют собой части по массе, и сумма частей (i) + (ii) + (iii) + (iv) = 100.

Другая композиция содержит следующее:

- (i) 10-40 частей циклоспорина А;
 - (ii) 5-25 частей триглицерида среднецепочечной жирной кислоты, каприлового/капринового триглицерида;
 - (iii) 15-30 частей поверхностно-активного вещества; и
 - (iv) 10-60 частей растворителя (необязательно 20-40 частей или 25-30 частей растворитель), например, 2-(2-этоксизтокси)этанола);
- причем все части представляют собой части по массе, и сумма частей (i) + (ii) + (iii) + (iv) = 100.

Необязательно согласно настоящему аспекту поверхностно-активное вещество выбрано из глицерилкаприлата, глицерилкапрата, глицерилмоноолеата, глицерилдиолеата и глицеринмоноолеата или их комбинации.

Композиции циклоспорина согласно настоящему аспекту можно вводить перорально, например, для обеспечения композиции немедленного высвобождения. Кроме того, предусмотрено введение композиции в ЖКТ ректально, например, в форме клизмы или суппозитория. Также предусмотрены другие пути введения композиции, например, композицию можно вводить напрямую в ЖКТ, с помощью, например, интрадуоденального введения, введения в тощую кишку или введения в подвздошную кишку. Такие пути введения обеспечивают возможность того, что композиция минует желудок (и необязательно другие части ЖКТ) для доставки к конкретным местам в нижних отделах ЖКТ. Указанные пути введения можно обеспечить с использованием, например, подходящей трубки с выходом в требуемом месте в пределах ЖКТ. Соответственно, трубку вставляют перорально или назально в ЖКТ. Альтернативно, введение можно обеспечить с помощью желудочной трубки, или трубки для непрерывной или прерывистой чрескожной эндоскопической гастростомии (PEG). PEG представляет собой эндоскопическую медицинскую процедуру, при которой трубка (трубка PEG) проходит к желудку пациента через брюшную стенку. Указанный способ введения может являться особенно подходящим для пациентов, которые не могут принимать лекарственное средство перорально вследствие, например, дисфагии или воздействия седативного средства.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена описанная в настоящем документе композиция для применения в качестве лекарственного средства. Композиция может содержать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, например, по меньшей мере один дополнительный иммунодепрессант. В частности, предусмотрена композиция для применения в лечении, например, профилактики состояния ЖКТ. Композиция может быть предусмотрена для применения в лечении следующего: воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, реакция "трансплантат против хозяина", реакция "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит, дуоденит, еюнит, илеит, пептическая язва, трофическая острая язва Курлинга, аппендицит, колит, псевдомембранозный колит, дивертикулез, дивертикулит, воспаление илеоанального кармана, коллагенозный колит, микроскопический колит, диарейный колит, эндометриоз, карцинома и аденокарцинома толстой и прямой кишки. Композиция также может быть предусмотрена для применения в лечении проктита. Композиция может быть предусмотрена для применения в профилактике или лечении первичного склерозирующего холан-

гита, семейного аденоматозного полипоза или периаанальной болезни Крона, включая в себя периаанальную фистулу.

Согласно вариантам осуществления, в которых фармацевтическая композиция не содержит вторую оболочку, композиция может быть предусмотрена для применения в лечении состояний, которые поражают тонкую кишку. Такие композиции могут являться способными вылечить состояния, выбранные из целиакии, GVHD или болезни Крона.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предусмотрен способ введения циклоспорина субъекту, предусматривающий пероральное введение субъекту композиции, описанной в настоящем документе. Способ можно проводить при лечении, например, профилактике заболевания. Субъект может представлять собой млекопитающего, в частности человека. Также предусмотрен способ лечения состояния ЖКТ у субъекта, предпочтительно человека, нуждающегося в этом, предусматривающий пероральное введение млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе. Состояния ЖКТ, которые можно лечить или в отношении которых проводить профилактику, включают в себя состояния, раскрытые в настоящем документе.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрено применение описанной в настоящем документе композиции для применения в производстве лекарственного средства для лечения, например, профилактики состояния ЖКТ. Состояния ЖКТ включают в себя те, которые раскрыты в настоящем документе.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрен способ лечения состояния, выбранного из следующего: воспалительное заболевание кишечника, болезнь раздраженного кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, реакция "трансплантат против хозяина", реакция "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит, дуоденит, еунит, илеит, пептическая язва, трофическая острая язва Курлинга, аппендицит, колит, псевдомембранозный колит, дивертикулез, дивертикулит, коллагенозный колит, эндометриоз, карцинома и аденокарцинома толстой и прямой кишки, причем способ предусматривает введение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, которое поражает тонкую кишку, причем способ предусматривает введение композиции согласно настоящему изобретению, которая не содержит вторую оболочку. Состояния тонкой кишки можно выбрать из целиакии, GVHD или болезни Крона.

Согласно аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ получения жидкой композиции, причем способ предусматривает смешивание масляной фазы с водной фазой, содержащей образующий гидрогель полимер, причем масляная фаза содержит циклоспорин в растворе и содержит поверхностно-активное вещество, которое представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, причем поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Необязательно масляную фазу и водную фазу смешивают в соотношении масляной фазы к водной фазе, составляющем от 1:2 до 1:12, необязательно от 1:4 до 1:10, от 1:4 до 1:8, например, 1:5 или 1:7.

Способ может дополнительно предусматривать стадию инициирования затвердевания эмульсии.

Способ может дополнительно предусматривать стадию: нанесения на сердцевину оболочки, содержащей НРМС, причем увеличение массы за счет оболочки составляет 0,5% - 20% массы фармацевтической композиции. Сердцевина может содержать фармацевтически активный ингредиент и может представлять собой сердцевину, как описано в настоящем описании изобретения.

Дополнительное преимущество настоящей заявки может состоять в том, что композиция, растворенная в среде растворения, дает на выходе однородный размер капель с низкой полидисперсностью по сравнению с составами с другим первым поверхностно-активным веществом.

Соответственно, предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем композиция высвобождает капли с однородным размером. Необязательно капли могут характеризоваться низкой полидисперсностью. Необязательно однородный размер может представлять собой размер капель, составляющий от приблизительно 1 нм до приблизительно 350 нм.

Размер капель можно выбрать из следующего: от приблизительно 20 нм до приблизительно 350 нм; от приблизительно 20 нм до приблизительно 300 нм; от приблизительно 20 нм до приблизительно 250 нм; от приблизительно 100 нм до приблизительно 350 нм; от приблизительно 100 нм до приблизительно 300 нм; от приблизительно 100 нм до приблизительно 250 нм; от приблизительно 100 нм до приблизительно 200 нм; от приблизительно 150 нм до приблизительно 250 нм; от приблизительно 150 нм до приблизительно 200 нм; от приблизительно 150 нм до приблизительно 350 нм; и от приблизительно 150 нм до приблизительно 300 нм. Размер капель предпочтительно можно выбрать из следующего: от приблизительно 20 нм до приблизительно 250 нм; от приблизительно 100 нм до приблизительно 250 нм; и от при-

близительно 100 нм до приблизительно 200 нм.

Размер капель можно измерить с использованием динамического рассеяния света. Эксперименты по динамическому рассеянию света проводили с помощью анализа жидкой среды, полученной следующим образом. Минисферы согласно настоящему изобретению (0,5 г), содержащие Carmul GMO-50 в качестве первого поверхностно-активного вещества, добавляли в химический стакан, содержащий 50 г деионизированной воды. Содержимое химического стакана перемешивали при 250 об/мин и при 37°C в течение всего исследования. Образцы содержимого химического стакана отбирали через 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 часа. Образцы содержимого химического стакана фильтровали через фильтры с размером пор, составляющим 0,65 мкм (центрифужный фильтр Merck Millipore Ultrafree-CL Centrifugal Filter). Размер частиц и зета-потенциал измеряли с использованием наноанализатора размера частиц, молекулярной массы и дзета-потенциала Malvern.

Для определенных активных ингредиентов может являться желательным ограничить или отсрочить высвобождение активного начала из композиции, пока композиция пройдет через желудок и верхние отделы ЖКТ. Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие вторую оболочку, могут являться особенно подходящими для таких применений. Вторая оболочка действует для того, чтобы отсрочить высвобождение из композиции, при этом присутствие оболочки согласно настоящему изобретению (например, НРМС) увеличивает количество высвобожденного активного начала, когда композиция высвобождает активное начало в нижних отделах ЖКТ. Период отсрочки до высвобождения активного начала в результате присутствия второй оболочки можно отрегулировать с помощью соответствующего выбора природы или количества используемой второй оболочки. Для данного материала второй оболочки повышенное увеличение массы оболочки, как правило, будет увеличивать период времени между введением композиции и высвобождением активного начала. Композиции согласно настоящему изобретению в связи с этим можно использовать для обеспечения высоких уровней высвобождения активного средства в очень конкретных участках ЖКТ для обеспечения, например, местного лечения больной ткани в пределах ЖКТ. Такие композиции отсроченного высвобождения могут являться особенно благоприятными, когда активное начало характеризуется нежелательными побочными эффектами, которые могут возникать из-за системной абсорбции в верхних отделах ЖКТ.

Посредством ссылки в настоящее описание включены объекты прилагаемой формулы изобретения. Поэтому описание следует читать вместе с пунктами формулы и признаками, указанными в формуле изобретения, применимыми к объектам описания. Например, признак, описанный в относящемся к способу пункте формулы, также применим к продуктам, указанным в описании, если признак проявляется в продукте. Например, признак, указанный в относящемся к продукту пункте формулы, применим также к соответствующим объектам, относящимся к способу, содержащимся в настоящем описании. Аналогично, признак, указанный в настоящем описании в контексте способа, также применим к продуктам, указанным в настоящем описании, если признак проявляется в продукте. Кроме того, признак, указанный в настоящем описании в контексте продукта, также применим к соответствующим объектам, относящимся к способу, содержащимся в настоящем описании.

Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления согласно настоящему изобретению дополнительно описаны в настоящем документе ниже со ссылкой на прилагаемые графические материалы, в которых

фиг. 1 представляет собой изображение, на котором показано образование кристаллов с течением времени в композиции сравнения;

фиг. 2 представляет собой изображение, на котором показано образование кристаллов с течением времени в композиции согласно настоящему изобретению, содержащей Carmul GMO-50 (глицерилмоноолеат/диолеат) в качестве поверхностно-активного вещества (первого поверхностно-активного вещества);

фиг. 3 представляет собой изображение, на котором показано образование кристаллов с течением времени в композиции согласно настоящему изобретению, содержащей Carmul MSM (глицерилкаприлат/капрат) в качестве поверхностно-активного вещества (первого поверхностно-активного вещества);

фиг. 4 представляет собой изображение, на котором показано образование кристаллов с течением времени композиции согласно настоящему изобретению, содержащей Maisine 35-1 (глицеринмоноолеат) в качестве поверхностно-активного вещества (первого поверхностно-активного вещества);

фиг. 5 представляет собой график, на котором показана зависимость % высвобожденного циклоспорина от времени в течение 24 ч и показаны профили высвобождения минисфер согласно примеру 2;

фиг. 6 представляет собой график, на котором показана зависимость % высвобожденного циклоспорина от времени в течение 24 ч и показаны профили высвобождения минисфер согласно сравнительному примеру 1;

фиг. 7 представляет собой график, на котором показана зависимость % высвобожденного циклоспорина от времени в течение 24 ч в деионизированной воде и показаны профили высвобождения минисфер согласно примеру 6а;

фиг. 8 представляет собой график, на котором показана зависимость % высвобожденного циклоспорина от времени в течение 24 ч в двухстадийном испытании на растворение, показывающий профили

высвобождения сфер согласно примеру 4а, в частности, согласно табл. 11;

фиг. 9 представляет собой график, на котором показан размер капель и зета-потенциал композиции с оболочкой согласно настоящему изобретению, когда композицию растворили в деионизированной воде;

фиг. 10 представляет собой схему приема лекарственного средства в клиническом испытании, описанном в примере 9;

на фиг. 11 показаны медианные профили зависимости концентрации циклоспорина в цельной крови от времени (линейно-линейные) в 1 день у субъектов, получивших лечение с помощью CyCol® в клиническом испытании, описанном в примере 9.

на фиг. 12 показаны медианные профили зависимости концентрации циклоспорина в цельной крови от времени (линейно-линейные) в 7 день у субъектов, получивших лечение с помощью CyCol® в клиническом испытании, описанном в примере 9. На фиг. 11 и 12, BID=два раза в день; OD=один раз в день. Значения ниже нижнего предела количественного определения ($<0,2$ нг/мл), представлены как равные нулю;

на фиг. 13 показана средняя концентрация циклоспорина А в цельной крови, полученной из сравнительного клинического испытания сравнительного примера 10 на линейной и логарифмической шкалах;

на фиг. 14 показано соотношение циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина (AM4N + AM9), измеренное в образцах кала для каждого из исследуемых составов в примере 9 и сравнительном примере 10;

на фиг. 15 показаны *in vitro* профили высвобождения композиций, используемых в примере 9 и сравнительном примере 10. На фиг. 14 "РК быстрый", "РК средний" и "РК медленный" относятся к составу быстрого высвобождения, составу I и составу II, используемым в сравнительном примере 10. "CyCol 2014" относится к составу, используемому в примере 9;

на фиг. 16-22 показаны микрофотографии эмульсий, описанных в примере 11, содержащих поверхностно-активные вещества в водной фазе, в определенные моменты времени.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Моноглицерид или диглицерид согласно настоящему изобретению может содержать один глицерин, эстерифицированный одной жирной кислотой, или один, глицерин, эстерифицированный двумя жирными кислотами, причем жирные кислоты могут являться одинаковыми или различными, как правило, жирные кислоты будут одинаковыми. Поверхностно-активное вещество согласно настоящему изобретению представляет собой поверхностно-активное вещество, которое не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля; под этим подразумевается, что отсутствует компонент полиэтиленгликоля, связанный с молекулой поверхностно-активного вещества с помощью эфирной или сложноэфирной связи. Например, пегилированный глицерид жирной кислоты, такой как олеоилмакрогол-6 глицериды (коммерчески доступные в виде Labrafil M1944CS). Возможно, что коммерческое поверхностно-активное вещество согласно настоящему изобретению поставляют с небольшим количеством полиэтиленгликоля (ПЭГ), содержащимся в пределах поставляемой композиции поверхностно-активного вещества. Применение таких коммерческих составов поверхностно-активных веществ, которые содержат несвязанный ПЭГ, иными словами, свободный ПЭГ, не исключено из-за того ограничения, что поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Ссылка на "циклоспорин" в настоящем документе представляет собой ссылку на циклоспорин-А (также известный как циклоспорин и циклоспорин INN). Подразумевается, что другие формы циклоспорина можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, например, циклоспорин - В, -С, -D или -G и производные или пролекарственные средства любого из перечисленных.

Термины "лечение" и "виды терапии", предусмотренные настоящим изобретением, включают в себя следующее и их комбинации: (1) снижение риска или ингибирование, например, отсрочку начала и/или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния; (2) профилактика, например, снижение риска или отсрочка появления клинических симптомов заболевания, нарушения или состояния, развивающихся у пациента (например, человека или животного), который может являться пораженным заболеванием, нарушением или состоянием или предрасположенным к ним, но который еще не испытывает или у которого еще не проявились клинические или субклинические симптомы заболевания, нарушения или состояния; (3) ингибирование заболевания, нарушения или состояния (например, прекращение, снижение или отсрочка развития заболевания или его рецидива в случае поддержания лечения по меньшей мере одно его клинического или субклинического симптома); и/или (4) облегчение состояния (например, иницирование регрессии заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Если композицию согласно настоящему изобретению используют в лечении пациента, лечение предусматривает любое одно или несколько из следующего: поддержание здоровья пациента; восстановление или улучшение здоровья пациента; и отсрочку прогрессирования нарушения. Польза для пациента, подлежащего лечению, может являться либо статистически значимой, либо, по крайней мере, ощутимой для пациента или для врача. Следует понимать, что лекарст-

венное средство не обязательно будет производить клинический эффект у каждого пациента, которому его вводят, и этот абзац следует понимать соответствующим образом. Описанные в настоящем документе композиции и способы предусмотрены для применения для терапии и/или профилактики заболевания.

Лечение может включать в себя поддерживающую терапию пациентов, страдающих от нарушения и чье состояние впоследствии улучшается, например, вследствие лечения. Такие пациенты могут страдать или могут не страдать от симптоматического нарушения. Поддерживающая терапия направлена на прекращение, снижение или отсрочку появления (повторного появления) или прогрессирования нарушения.

"Эффективное количество" означает количество, достаточное для достижения требуемого лечения, например, которое приводит к требуемому терапевтическому или профилактическому ответу. Терапевтический или профилактический ответ может представлять собой любой ответ, который пользователь (например, лечащий врач) будет рассматривать как эффективный ответ на терапию. Специалист в данной области техники также может определить подходящую продолжительность лечения, подходящие дозы и любые потенциальные комбинированные терапии на основании оценки терапевтического или профилактического ответа.

Каждый из терминов "сухая" и "высушенная", применяемые к композициям или композициям согласно раскрытию, может включать в себя ссылку на композиции или композиции, содержащие меньше чем 5% свободной воды по массе, например, меньше чем 1% свободной воды по массе. Тем не менее, главным образом, термины "сухая" и "высушенная", применяемые к композициям согласно раскрытию, означают, что гидрогель, присутствующий в исходной затвердевшей композиции, высушен в достаточной степени с образованием жесткой композиции. Если ссылаются на твердый коллоид, это также является ссылкой на высушенный коллоид согласно определению, приведенному в настоящем документе.

Ингредиенты и вспомогательные вещества описанных композиций являются подходящими для целевого назначения. Например, фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемые ингредиенты.

Если не указано иное, ингредиенты, компоненты, вспомогательные вещества и т.д. композиций согласно настоящему изобретению являются подходящими для одного или нескольких из целевых назначений, обсуждаемых в другом месте в настоящем документе.

Во избежание сомнений, настоящим заявляется, что информация, раскрытая ранее в этом описании под заголовком "Предшествующий уровень техники настоящего изобретения", относится к настоящему изобретению и должна быть прочитана как часть раскрытия настоящего изобретения.

Если настоящее изобретение ссылается на состав, он имеет то же значение, что и композиция согласно настоящему изобретению. Соответственно, термины "состав" и "композиция" используют взаимозаменяемо.

В настоящем описании и формуле настоящего изобретения слова "содержат" и "включают в себя" и их варианты означают "включая в себя без ограничения", и они не подразумевают исключение (и не исключают) других фрагментов, вспомогательных соединений, компонентов, целых чисел или стадий. В настоящем описании и формуле настоящего изобретения форма единственного числа включает в себя форму множественного числа, если только контекст не требует иного. В частности, если используют форму единственного числа, настоящее описание следует понимать как предусматривающее форму множественного числа, а также форму единственного числа, если только контекст не требует иного.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные вместе с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером согласно настоящему изобретению, следует понимать как применимые в отношении любого другого аспекта, варианта осуществления или примера, описанных в настоящем документе, если только они не являются несовместимыми с ними. Все признаки, раскрытые в настоящем описании изобретения (включая в себя любые прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и графические материалы), и/или все стадии любого способа или способа, раскрытого таким образом, можно комбинировать в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями любого из предыдущих вариантов осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании изобретения (включая в себя любые прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и графические материалы), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или способа, раскрытого таким образом.

Внимание читателя направлено на все статьи и документы, которые поданы одновременно или до настоящего описания изобретения в связи с настоящей заявкой и которые открыты для публичного ознакомления с настоящим описанием изобретения, и содержание всех таких статей и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

Композиция

Жидкая композиция содержит циклоспорин, полимер, способный образовывать матрицу (образующий гидрогель полимер), поверхностно-активное вещество и масляную фазу. Масляная фаза, циклоспорин и поверхностно-активное вещество содержатся внутри полимера, способного создавать матрицу.

Циклоспорин является растворенным в масляной фазе. Если полимер образует матрицу, жидкая композиция сформирована в композицию согласно настоящему изобретению.

Композиция содержит матрицу и циклоспорин. Матрица может быть образована с помощью образующего гидрогель полимера и может содержать дополнительное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) к полимеру. Активный ингредиент содержится в пределах матрицы. Активный ингредиент может находиться в растворе или в суспензии или в их комбинации; тем не менее настоящее изобретение не ограничено композициями, содержащими раствор или суспензию активного начала, и включает в себя, например, активные ингредиенты, инкапсулированные в липосомах или циклодекстрине. Матрица может содержать включения, в которых содержится активный ингредиент; например, включения могут содержать гидрофобную среду, в которой растворен или суспендирован активный ингредиент. Активный ингредиент может в связи с этим являться непосредственно растворенным или суспендированным в матрице, или он может являться растворенным или суспендированным опосредованно в матрице с помощью включений, в которых растворен или суспендирован активный ингредиент.

Композиция, следовательно, содержит образующий матрицу полимер, в частности образующий гидрогель полимер. Матрица композиции может представлять собой или может содержать полимерную матрицу, содержащую полимер, выбранный из водопроницаемого полимера, водонабухающего полимера и биоразлагаемого полимера.

В частности, матрица представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер, описанный более подробно ниже.

Модифицированное высвобождение активного ингредиента из композиции можно осуществить с использованием свойств материала матрицы. Например, матрица может представлять собой проницаемый или эродируемый полимер, в котором содержится активный ингредиент, например, растворен или суспендирован; после перорального введения матрица постепенно растворяется или подвергается эрозии, тем самым высвобождая активный ингредиент из матрицы. Эрозия может быть достигнута с помощью биоразложения биоразлагаемой полимерной матрицы. Если матрица является проницаемой, вода проникает в матрицу, обеспечивая возможность диффузии лекарственного средства из матрицы. Матрица, образованная с помощью образующего гидрогель полимера, может в связи с этим включать в себя полимер модифицированного высвобождения. В качестве таких полимеров модифицированного высвобождения можно упомянуть производные целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, полимолочную кислоту, полиглицоловую кислоту, сополимер молочной и гликолевой кислот, блок-сополимеры полиэтиленгликоля, полиортосложные эфиры, полиангидриды, сложные эфиры полиангидридов, имиды полиангидридов, полиамиды и полифосфазины.

Водорастворимая оболочка из простого эфира целлюлозы

Согласно настоящему изобретению предусмотрены фармацевтические композиции, которые могут характеризоваться первой оболочкой, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы. Согласно настоящему изобретению предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат первую полимерную оболочку, причем полимер представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы. Водорастворимый простой эфир целлюлозы можно, например, выбрать из метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Соответственно, материал первой оболочки (т.е. подслоя) отличается от второй оболочки на композиции. Например, если первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый сложный эфир простого эфира целлюлозы, основной(ые) компонент(ы) (например, больше чем 50%) второй оболочки представляет(ют) собой или содержит(ат) полимер, отличающийся от полимера первой оболочки. Соответственно, первая и вторая оболочки соответствующим образом обеспечивают два слоя материала в качестве части композиции. Следует понимать, что, если вторая оболочка содержит смесь компонентов, минорные компоненты внешней второй оболочки могут являться такими же, как и материал первой оболочки. В качестве примера, если первая оболочка представляет собой или содержит НРМС, и вторая оболочка содержит этилцеллюлозу, этилцеллюлоза может необязательно дополнительно содержать минорное количество (например, меньше чем 50,40, 30 или 20%) материала первой оболочки, НРМС, согласно настоящему примеру. Согласно таким вариантам осуществления считается, что подслей и вторая оболочка являются различными.

Водорастворимый простой эфир целлюлозы может представлять собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, выбранный из следующего: алкилцеллюлоза, например, метилцеллюлоза, этилметилцеллюлоза; гидроксипропилцеллюлоза, например, гидроксиметилцеллюлоза (доступная в виде Cellosize™ и Natrosol™), гидроксипропилцеллюлоза (доступная в виде Klucel™) или гидроксиметилцеллюлоза; гидроксипропилметилцеллюлоза, например, гидроксиметилцеллюлоза (НЕМС), гидроксипропилметилцеллюлоза (доступная в виде Methocel™, Pharmacoat™, Benecel™) или этилгидроксиметилцеллюлоза (ЕНЕС); и карбоксипропилцеллюлоза, например, карбоксиметилцеллюлоза (СМС). Соответственно, водорастворимый простой эфир целлюлозы, например, можно выбрать из метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Водорастворимый простой эфир целлюлозы может представлять собой полимер низкой вязкости, который является подходящим для применения в качестве пленки или оболочки для композиции. Вязкость полимера может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60 мПа·с, например, вязкость составляет приблизительно 2 до приблизительно 20 мПа·с; приблизительно от 2 до приблизительно 8 мПа·с; более приемлемо вязкость составляет приблизительно 4 до приблизительно 10 мПа·с, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мПа·с. Альтернативно, вязкость полимера может выходить за пределы любого или всех из вышеупомянутых диапазонов, например, составлять выше 20 мПа·с. Альтернативно, вязкость полимера может выходить за пределы любого или всех вышеупомянутых диапазонов, например, может составлять выше 20 мПа·с. Вязкость полимера можно определить путем измерения вязкости 2% раствора полимера в воде при 20°C с использованием вискозиметра Ubbelode с использованием стандартных способов ASTM (D1347 и D2363).

Водорастворимый простой эфир целлюлозы может представлять собой водорастворимую гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC, или гипромеллоза). HPMC получают путем модификации целлюлозы с замещением гидроксигрупп метокси- и гидроксипропиловыми группами. Каждое ангидроглюкозное звено в цепи целлюлозы содержит три гидроксильных группы. Количество групп заместителей на ангидроглюкозных звеньях можно выразить как степень замещения. Если все три гидроксильных группы на каждом звене замещены, степень замещения составляет 3. Число групп заместителей в кольце определяет свойства HPMC. Степень замещения также можно выразить как мас.% присутствующих метокси- и гидроксипропиловых групп. Соответственно, HPMC характеризуется от приблизительно 19 до приблизительно 30% метоксизамещением и от приблизительно 7 до приблизительно 12% гидроксипропиловым замещением. В частности, HPMC характеризуется 25-30% метоксизамещением и 7-12% гидроксипропиловым замещением. Соответственно, HPMC представляет собой HPMC низкой вязкости, которая является подходящей для применения в качестве пленки или оболочки для композиции. Вязкость HPMC составляет, соответственно, от приблизительно 2 до 60 мПа·с, например, от приблизительно 2 до приблизительно 20 мПа·с, более приемлемо вязкость составляет от приблизительно 4 до приблизительно 10 мПа·с. Вязкость HPMC определяют путем измерения вязкости 2% раствора HPMC в воде при 20°C с использованием вискозиметра Ubbelode с использованием стандартных способов ASTM (D1347 и D2363). Такая HPMC доступна в виде, например, Methocel™, например, Methocel™ E, включая в себя Methocel™ E5.

Если первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимое производное простого эфира целлюлозы, производное может представлять собой, например, водорастворимый сложный эфир простого эфира целлюлозы. Водорастворимые сложные эфиры простых эфиров целлюлозы являются хорошо известными и могут содержать сложные эфиры простого эфира целлюлозы, образованные с помощью одного или нескольких подходящих ацилирующих средств. Ацилирующие средства могут представлять собой, например, подходящие кислоты или ангидриды кислот или ацилгалогениды. Соответственно, сложный эфир простого эфира целлюлозы может содержать один сложноэфирный фрагмент или два или больше сложноэфирных фрагментов для получения смешанного сложного эфира. Примеры водорастворимых сложных эфиров простых эфиров целлюлозы могут представлять собой водорастворимый фталатные, ацетатные, сукцинатные, пропионатные или бутиратные сложные эфиры простого эфира целлюлозы (например, HPMC). Соответственно, водорастворимый сложный эфир простого эфира целлюлозы представляет собой водорастворимый фталат, ацетат-сукцинат, пропионат, ацетат-пропионат или ацетат-бутират сложный эфир простого эфира целлюлозы (например, HPMC).

Согласно одному варианту осуществления водорастворимый сложный эфир простого эфира целлюлозы может представлять собой или может содержать водорастворимый сложный эфир любого из водорастворимых простых эфиров целлюлозы, описанных выше в отношении подслоя.

Конкретные водорастворимые сложные эфиры простых эфиров целлюлозы представляют собой водорастворимые сложные эфиры HPMC. Сложные эфиры HPMC, которые являются растворимыми в воде при pH, составляющем больше чем 5,5, могут представлять собой или могут содержать фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) или ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), в которых присутствие ионизируемых карбоксильных групп вызывает солюбилизацию полимера при высоком значении pH (>5,5 для квалификации LF и >6,8 для квалификации HF). Указанные полимеры являются коммерчески доступными от Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.

Содержащая простой эфир целлюлозы оболочка может содержать или представлять собой гипромеллозу, например, ее можно получить из смеси гипромеллозы, диоксида титана и полиэтиленгликоля; оболочка может содержать по меньшей мере 20 мас.% гипромеллозы и необязательно по меньшей мере 50 мас.% или по меньшей мере 75 мас.% гипромеллозы, например, по меньшей мере 80 мас.% или по меньшей мере 85 мас.% или 90 мас.% гипромеллозы. Материал оболочки, используемый для образования оболочки, может в связи с этим содержать процентное отношение сухой массы гипромеллозы, упомянутое в предыдущем предложении.

Если желательно для оболочки использовать смесь гипромеллозы, диоксида титана и полиэтиленгликоля, доступны коммерческие продукты, соответствующие таким смесям, включая в себя Opadry

White, продукт, выпускаемый Colorcon. В более общем смысле, можно упомянуть различные продукты, выпускаемые под торговыми названиями Opadry и Opadry II. Дополнительные неограничивающие примеры включают в себя Opadry YS-1-7706-G White, Opadry Yellow 03B92357, Opadry Blue 03B90842). Указанные составы являются доступными в виде составов сухой пленочной оболочки, которые можно разводить в воде незадолго до использования. Составы Opadry и Opadry II содержат образующий целлюлозную пленку полимер (например, НРМС и/или НРС), и могут содержать полидекстрозу, мальтодекстрин, пластификатор (например, триацетин, полиэтиленгликоль), полисорбат 80, краситель (например, диоксид титана, один или несколько красящих веществ или лаков) и/или другие подходящие пленкообразующие полимеры (например, сополимеры акрилатов и метакрилатов). Подходящие составы OPADRY или OPADRY II могут содержать пластификатор и одно или несколько из мальтодекстрина и полидекстрозы (включая в себя без ограничения а) триацетин и полидекстрозу или мальтодекстрин или лактозу, или б) полиэтиленгликоль и полидекстрозу или мальтодекстрин). Особенно предпочтительные коммерческие продукты представляют собой Opadry White (на основе НРМС/НРС) и Opadry II White (на основе PVA/PEG).

Содержащую простой эфир целлюлозы оболочку также можно наносить в виде простого раствора, содержащего воду и полимер первой оболочки. Например, если полимер представляет собой НРМС, например, такой как Methocel, первую оболочку можно наносить на сердцевину в виде водного раствора или дисперсии НРМС. Необязательно раствор оболочки может включать в себя другие растворители, такие как спирт. Альтернативно оболочку можно наносить в виде раствора или дисперсии в летучем органическом растворителе.

Соответственно, первая оболочка, которая содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет оболочки, составляющему 0,5-40% (например, 0,5-30%; 0,5-20%; 1-25%; 1-15%; 1-6%; 1-4%; 4-6%; 6-10%; 9-15% или 12-15%) по массе в расчете на массу композиции перед нанесением оболочки. Первая оболочка, которая содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет оболочки, составляющему 1-10%; 4-10%; 4-8% и 5-8% по массе в расчете на массу сердцевины или композиции перед нанесением оболочки.

Согласно другому варианту осуществления первая оболочка, которая содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки, в диапазоне, выбранном из 9-30%, соответственно 9-20% или в частности 10-15% по массе в расчете на массу композиции перед нанесением оболочки.

Соответственно, первая оболочка, которая содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, обеспечивает толщину оболочки на композиции, составляющую по меньшей мере 5 мкм, соответственно от приблизительно 5 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 1 мм, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 50 мкм до приблизительно 1 мм или приблизительно от приблизительно 50 мкм до приблизительно 500 мкм. В связи с этим, толщина может составлять от приблизительно 100 мкм до приблизительно 1 мм, например, от 100 мкм до приблизительно 750 мкм или от приблизительно 100 мкм до приблизительно 500 мкм. Толщина может составлять от приблизительно 250 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 250 мкм до приблизительно 750 мкм или от 250 мкм до приблизительно 500 мкм. Толщина может составлять от приблизительно 500 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 750 мкм до приблизительно 1 мм или от приблизительно 500 мкм до приблизительно 750 мкм. В связи с этим, толщина может составлять от приблизительно 10 мкм до приблизительно 100 мкм, например, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 50 мкм или от приблизительно 50 мкм до приблизительно 100 мкм.

Если первая оболочка содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, простой(ые) эфир(ы) целлюлозы соответствующим образом образует(ют) по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 85 или 90% по массе сухой массы первой оболочки. Альтернативно, водорастворимый простой эфир целлюлозы представляет собой первую оболочку.

Предпочтительно высушить композицию согласно настоящему изобретению перед нанесением первой оболочки, которая содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, как описано более подробно ниже в отношении относящегося к оболочке способа.

Было обнаружено, что нанесение на сердцевину, содержащую фармацевтически активный ингредиент, подслоя, который в другом месте в настоящей заявке называется подболочка (следовательно, подболочка и первая оболочка являются эквивалентными), который содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, перед нанесением оболочки отсроченного высвобождения обеспечивает неожиданные преимущества. Было обнаружено, что присутствие такого подслоя усиливает свойства растворения композиций отсроченного высвобождения согласно настоящему изобретению. В частности, было обнаружено, что присутствие такого подслоя увеличивает скорость высвобождения активного ингредиента из композиции, а также увеличивает количество активного ингредиента, высвобожденного в установленный период времени, по сравнению с композициями, полученными без использования такого подслоя. Эти данные являются неожиданными, поскольку предполагали, что присутствие подслоя в дополнение к внешней оболочке отсроченного высвобождения будет действовать для отсрочки или ингибирования

высвобождения лекарственного средства из композиции и в определенный момент времени для того, чтобы высвободить меньшее количество лекарственного средства, поскольку присутствует более толстая оболочка. Тем не менее, как проиллюстрировано в примерах, вопреки этим ожиданиям как степень, так и скорость высвобождения активного ингредиента увеличивались по сравнению с композициями без такого подслоя. Соответственно, композиции отсроченного высвобождения согласно настоящему изобретению, которые содержат подслоя, который содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, и оболочку отсроченного высвобождения снаружи подслоя, обеспечивают уникальный профиль растворения. Кроме того, было обнаружено, что присутствие такого подслоя снижает изменчивость между партиями, в частности, если сердцевина находится в форме минисферы. Подслоя, который содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, в связи с этим, также может снижать изменчивость в пределах одного пациента и между пациентами в результате более однородного профиля растворения. Уникальные свойства композиций с подслоем согласно настоящему изобретению (в частности, профиль растворения), как предполагают, вносят вклад в благоприятные фармакокинетические свойства композиций согласно настоящему изобретению.

Соответственно, согласно варианту осуществления предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем композиция дополнительно содержит первую оболочку; и при этом первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы.

Композиция может характеризоваться второй оболочкой, содержащей или представляющей собой полимер отсроченного высвобождения.

Соответственно согласно варианту осуществления предусмотрена композиция, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем композиция дополнительно содержит первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки; и при этом первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы; и вторая оболочка представляет собой или содержит оболочку отсроченного высвобождения, например, представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Аспект согласно настоящему изобретению относится к композиции из многочисленных минисфер, содержащей по меньшей мере две популяции содержащих активный ингредиент минисфер, причем представители по меньшей мере одной популяции минисфер представляют собой минисферы, как описано в настоящем документе (т.е. композиции согласно настоящему изобретению в формате минисфер). Следует понимать, что две популяции являются различными. Такая композиция из множественных популяций минисфер может содержать или состоять из следующих двух популяций:

первая популяция, характеризующаяся оболочкой, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, но характеризующаяся отсутствием внешней оболочки, например, как описано в настоящем документе; и

вторая популяция, характеризующаяся первой оболочкой, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, и второй оболочкой, которая представляет собой или содержит оболочку отсроченного высвобождения, например, как описано в настоящем документе например, оболочку, которая представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Соответственные минисферы каждой популяции композиции множественных минисфер могут содержать циклоспорин в виде минисфер некоторых или всех других популяций, или одна популяция может содержать циклоспорин, а другая популяция может содержать в себе другой(ие) активный(е) ингредиент(ы), например, другую комбинацию.

Композицию многочисленных популяций можно применять в лечении нарушения ЖКТ, например, как описано в настоящем документе. Такую композицию можно применять в лечении нарушения, поражающего многочисленные участки ЖКТ, например, верхние отделы кишечника и нижние отделы кишечника, и она может содержать активный ингредиент, выбранный из иммунодепрессантов (например, циклоспорина), ингибиторов гидроксилазы (например, гидралазина) и противовоспалительных лекарственных средств (например, месалазина).

Минисферы композиции многочисленных популяций могут в качестве примера содержаться в гелевой капсуле или саше.

Вторая оболочка находится снаружи первой оболочки и может представлять собой любую из описанных в настоящем документе оболочек отсроченного высвобождения. В частности, вторая оболочка представляет собой или содержит описанную выше pH-независимую полимерную оболочку модифицированного высвобождения. Например, вторая оболочка может представлять собой или может содержать кишечнорастворимую оболочку или pH-независимую оболочку. Вторая оболочка может содержать смесь

полимеров, включая в себя полимер, разлагаемый бактериальными или другими ферментами. Согласно конкретному варианту осуществления вторая оболочка содержит этилцеллюлозу и необязательно водорастворимый полисахарид, в частности, полисахарид, подверженный разложению бактерий в толстой кишке, соответственно, пектин. Соответственно, вторая оболочка может содержать описанную выше смесь Surelease и пектина.

Нет необходимости, чтобы как первая, так и вторая оболочки присутствовали в композиции в одно и то же время. Например, композиция может содержать вторую оболочку (внешнюю оболочку) при отсутствии первой оболочки. Наоборот, композиция может содержать первую оболочку при отсутствии второй оболочки.

Первая и вторая оболочка могут независимо представлять собой оболочки на водной основе или могут представлять собой оболочки на основе растворителя. Под этим подразумевается, что первую и/или вторую оболочку можно составить перед их нанесением на сердцевину или композицию и/или нанести на сердцевину или композицию в виде на водной основе композиция или в виде композиции на основе растворителя (на основе неводного растворителя). Композиции оболочки на водной основе или на основе растворителя могут представлять собой суспензию или раствор материала оболочки в воде или в растворителе.

Согласно варианту осуществления композиция содержит сердцевину и внешнюю оболочку (которая в настоящем документе также называется вторая оболочка), причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Композиция может необязательно дополнительно содержать подслои.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая сердцевину, первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки; и причем

сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля;

первая оболочка представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу;

вторая оболочка представляет собой или содержит оболочку модифицированного высвобождения или оболочку отсроченного высвобождения, в частности pH-независимую оболочку модифицированного высвобождения;

первая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки в диапазоне, выбранном из следующего: (i) 8-15%; (ii) 8-12%, например, приблизительно 10%; или (iii) 2,5-6%, например, приблизительно 5% по массе в расчете на массу композиции перед нанесением первой оболочки; и причем

вторая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет второй оболочки, выбранному из следующего: (a) 4-20%; (b) 7,5-20%; (c) 10-12%, например, приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или (d) 16-18%, например, приблизительно 17% по массе в расчете на массу композиции перед нанесением второй оболочки.

Первая и вторая оболочки согласно варианту осуществления непосредственно предшествующего абзаца, соответственно, представляют собой любую из первых и вторых оболочек, описанных выше или ниже. Соответственно, предусмотрено, что оболочки, описанные в этом разделе, можно наносить на любую из описанных в настоящем документе композиций для обеспечения оболочки отсроченного высвобождения при необходимости. Оболочки являются особенно применимыми для обеспечения оболочки модифицированного высвобождения на сердцевине, содержащие полимерную матрицу и фармацевтически активный ингредиент, описанные в настоящей заявке.

Внешняя барьерная или защитная оболочка

Описанные в настоящем документе композиции могут содержать защитную оболочку снаружи первой и/или второй оболочки, например, снаружи второй оболочки, оболочки модифицированного высвобождения. Защитная оболочка может помочь защитить оболочку модифицированного высвобождения от повреждения в результате, например, составления композиции в конечную лекарственную форму или во время манипуляций, транспортировки или хранения композиции. Защитную оболочку соответствующим образом наносят на наружную поверхность композиции. Защитную оболочку можно наносить непосредственно на вторую оболочку (оболочку модифицированного высвобождения) так, чтобы защитная оболочка находилась в контакте со второй оболочкой (оболочкой модифицированного высвобождения). Защитная оболочка, соответственно, представляет собой водорастворимую оболочку, которая при использовании не оказывает неблагоприятного воздействия на высвобождение циклоспорина А из композиции. Соответственно, защитная оболочка представляет собой или содержит водорастворимый полимер. За-

щитная оболочка может содержать водорастворимый целлюлозный или PVA пленкообразующий полимер. Соответственно, защитная оболочка может представлять собой или может содержать Opadry (на основе HPMC/HPC), Opadry II (на основе PVA/PEG) или привитые сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR), как описано в настоящем документе. Защитная оболочка может присутствовать в виде слоя, составляющего от приблизительно 2 до приблизительно 50 мкм. Соответственно, защитную оболочку наносят с получением увеличения массы, составляющего от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% в расчете на массу композиции перед нанесением защитной оболочки.

Полимерная матрица

Композиция согласно настоящему изобретению содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице. Кроме того, согласно определенным вариантам осуществления согласно настоящему изобретению композиция согласно настоящему изобретению содержит сердцевину, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице. Композиция или сердцевина содержит непрерывную фазу или фазу матрицы, который может представлять собой или может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу для обеспечения механической прочности. Согласно вариантам осуществления циклоспорин содержится в пределах дисперсной фазы или масляной фазы в пределах непрерывной фазы или матрицы. Циклоспорин может присутствовать в виде дисперсной фазы в пределах образующей гидрогель полимерной матрицы (непрерывной фазы или водной фазы) сердцевины или композиции. Дисперсная фаза может представлять собой или может содержать масляную фазу. Например, дисперсная фаза может содержать липид и циклоспорин А. Сердцевину или композицию можно получить путем диспергирования циклоспорина, растворенного в масляной фазе, в водной фазе, содержащей образующую гидрогель полимерную матрицу, с образованием коллоида и затем путем инициирования затвердевания (гелеобразования), тем самым иммобилизуя циклоспорин в пределах образующей гидрогель полимерной матрицы.

Сердцевина может характеризоваться формой твердого коллоида, причем коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем непрерывная фаза представляет собой или содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, и дисперсная фаза представляет собой или содержит масляную фазу, необязательно содержащую циклоспорин. Дисперсная фаза может содержать несущую среду, содержащую циклоспорин, например, содержащую его в виде раствора или суспензии или комбинации их обоих. Несущая среда может представлять собой масляную фазу, как описано в настоящем документе.

Такие сердцевинки, содержащие образующий гидрогель полимер и дисперсную фазу, содержащую циклоспорин А, описаны более подробно ниже.

Оболочки отсроченного высвобождения

Согласно настоящему изобретению предусмотрены композиции, характеризующиеся оболочкой, которая содержит или представляет собой образующий оболочку полимер, причем образующий оболочку полимер представляет собой образующий гидрогель полимер; оболочка может представлять собой первую оболочку, снаружи которой находится вторая оболочка. Вторая оболочка может представлять собой оболочку отсроченного высвобождения, хотя настоящее изобретение не требует, чтобы вторая оболочка представляла собой оболочку отсроченного высвобождения. Вторая оболочка может содержать или представлять собой полимер отсроченного высвобождения.

Первая оболочка может присутствовать в количестве, описанном в другом месте в настоящем описании изобретения.

Первая оболочка может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки, составляющему 0,5-20% по массе сердцевины.

Более того, композиция может содержать первую оболочку, присутствующую в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет оболочки, выбранному из диапазонов, составляющих: 0,5-15%; 1-15%; 1-12%; 1-10%; 1-8%; 1-6%; 1-4%, 2-10%; 2-8%; 2-6%; 2-7%; 2-4%; 4-8%; 4-7%, 4-6%, 5-7%; 7-20%; 7-16%; 9-20%; 9-16%; 10-15% и 12-16%.

Согласно настоящему изобретению предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая сердцевину, первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, и вторая оболочка содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, и первая оболочка может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки, составляющему 0,5-20% по массе сердцевины, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать первую оболочку с толщиной, составляющей 1 мкм - 1 мм. Таким образом, увеличение массы в % за счет оболочки, установленное выше, может соответствовать толщине, составляющей 1 мкм - 1 мм.

Первая оболочка может характеризоваться толщиной, выбранное из диапазонов, составляющих: 1-500 мкм; 10-250 мкм; 10-100 мкм; 10-50 мкм; 10-20 мкм; 50-100 мкм; 100-250 мкм; 100-500 мкм; 50-500 мкм; 50-250 мкм; 100-1 мм; 500-1 мм. Оболочка, характеризующаяся значениями толщины, раскрытыми в настоящем абзаце, может представлять собой любую из оболочек согласно настоящей заявке. В частности, оболочка, на которую ссылаются в настоящем абзаце, может представлять собой оболочку из водорастворимого простого эфира целлюлозы.

Первая оболочка может присутствовать при увеличении массы, выбранном из диапазона, составляющего: 1-20%, 4-7%, 5-7%, 4-15%, 8-15%, 4-12% и 8-12%. Вторая оболочка может присутствовать при увеличении массы, выбранном из диапазона, составляющего: 8-15% или 8-12%.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая сердцевину, первую оболочку и вторую оболочку снаружи первой оболочки, причем сердцевина содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, и вторая оболочка содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, и первая оболочка характеризуется толщиной, составляющей 1 мкм - 1 мм. Сердцевина может необязательно дополнительно содержать образующий гидрогель полимер, причем поверхностно-активное вещество представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля.

Вторая оболочка может присутствовать в количестве, описанном в другом месте в настоящем документе. Соответственно, вторая оболочка обеспечивает толщину оболочки на композиции, составляющую от приблизительно 10 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 50 мкм до приблизительно 1 мм или приблизительно от приблизительно 50 мкм до приблизительно 500 мкм. В связи с этим, толщина может составлять от приблизительно 100 мкм до приблизительно 1 мм, например, от 100 мкм до приблизительно 750 мкм или от приблизительно 100 мкм до приблизительно 500 мкм. Толщина может составлять от приблизительно 250 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 250 мкм до приблизительно 750 мкм или от 250 мкм до приблизительно 500 мкм. Толщина может составлять от приблизительно 500 мкм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 750 мкм до приблизительно 1 мм или от приблизительно 500 мкм до приблизительно 750 мкм. В связи с этим, толщина может составлять от приблизительно 10 мкм до приблизительно 100 мкм, например, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 50 мкм или от приблизительно 50 мкм до приблизительно 100 мкм.

Согласно любому аспекту или варианту осуществления, где существует вторая оболочка (которая также называется внешней оболочкой) предусмотрено, что вторая оболочка может присутствовать при увеличении массы в %, составляющем 2-40%. Кроме того, вторая оболочка может присутствовать в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет оболочки, выбранному из диапазонов, составляющих: 4-30%, 4-7%, 7-40%, 7-30%, 8-25%, 8-20%, 2-25%, 2-20%, 4-25%, 4-20%, 4-15%, 4-13%, 7-15%, 7-13%, 8-12%, 9-12% и 20-25%.

Согласно любому аспекту и варианту осуществления настоящего изобретения первая оболочка может присутствовать при увеличении массы в % относительно сердцевины, составляющем 0,5-20%, предпочтительно 1-16% или 4-16%, и вторая оболочка может присутствовать при увеличении массы в %, составляющем 4% -24%, 7-24%, 22-24%, 7-15%, или 8-12%, предпочтительно 22-24%, 7-15% или 8-12%.

Сердцевина предпочтительно находится в форме минисферы, например, как описано ниже более подробно, например, в форме твердого коллоида. Вторая оболочка может представлять собой пленку или она может представлять собой мембрану. Вторая оболочка, например, пленка или мембрана, может служить для отсрочки высвобождения до прохождения через желудок; оболочка может, в связи с этим, представлять собой кишечнорастворимую оболочку. Оболочка отсроченного высвобождения может содержать одно или несколько веществ отсроченного высвобождения, предпочтительно полимерной природы (например, метакрилаты и т.д.; полисахариды и т.д., как описано более подробно ниже), или комбинацию, состоящую из больше чем одного такого вещества, необязательно включая в себя другие вспомогательные вещества, например, пластификаторы. Предпочтительные пластификаторы, если их используют, включают в себя гидрофильные пластификаторы, например, триэтилцитрат (ТЕС), который является особенно предпочтительным при использовании семейства полимеров Eudragit® в качестве оболочек, как описано ниже. Другой предпочтительный пластификатор, описанный более подробно ниже в отношении оболочки с этилцеллюлозой, представляет собой дибутилсебцат (DBS). Альтернативно или дополнительно необязательно во вспомогательные вещества включены способствующие скольжению вещества. Способствующее скольжению вещество представляет собой вещество, которое добавляют к порошку или другой среде для улучшения их текучести. Типичное способствующее скольжению вещество представляет собой тальк, который является предпочтительным при использовании полимеров семейства Eudragit® в качестве оболочек.

Оболочку отсроченного высвобождения (вторую оболочку) можно наносить, как описано ниже, и

она может варьировать по толщине и плотности. Количество оболочки определяют по дополнительной массе, добавленной к (массе, на которую происходит увеличение) сухой композиции (например, сердцевине), на которую ее наносят. Увеличение массы предпочтительно находится в диапазоне, составляющем 0,1-50%, предпочтительно 1-15% сухой массы сердцевины, более предпочтительно в диапазоне 3-10% или в диапазоне 5-12% или в диапазоне 8-12%.

Полимерный покрывающий материал оболочки отсроченного высвобождения может содержать сополимеры метакриловых кислот, сополимеры аммония и метакрилата или их смеси. Такие сополимеры метакриловых кислот, как, например, EUDRAGIT™ S и EUDRAGIT™ L (Evonik) являются особенно подходящими.

Указанные полимеры представляют собой резистентные к действию желудочного сока и кишечнорастворимые полимеры. Их полимерные пленки являются нерастворимыми в чистой воде и разбавленных кислотах. Их можно растворить при повышенных значениях pH в зависимости от содержания в них карбоновой кислоты. EUDRAGIT™ S и EUDRAGIT™ L можно использовать в качестве единственных компонентов в полимерной оболочке или в комбинации в любом соотношении. При использовании комбинации полимеров полимерный материал может проявлять растворимость при разнообразных значениях pH, например, в пределах значений pH, при которых EUDRAGIT™ L и EUDRAGIT™ S отдельно являются растворимыми. В частности, оболочка может представлять собой кишечнорастворимую оболочку, содержащую один или несколько сополимеров, описанных в настоящем абзаце. Конкретный материал оболочки, который следует упомянуть, представляет собой Eudragit L 30 D-55.

Торговое название "EUDRAGIT" используют в настоящем документе ниже для обозначения сополимеров метакриловых кислот, в частности, тех, которые продает Evonik под торговым названием EUDRAGIT.

Оболочка отсроченного высвобождения, если она присутствует, может содержать полимерный материал, содержащий основную долю (например, больше чем 50% общего содержания полимерной оболочки) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого водорастворимого полимера и необязательно незначительную долю (например, меньше чем 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого нерастворимого в воде полимера. Альтернативно, мембранная оболочка может содержать полимерный материал, содержащий основную долю (например, больше чем 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого нерастворимого в воде полимера и необязательно незначительную долю (например, меньше чем 50% общего содержания полимера) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого водорастворимого полимера.

Такие сополимеры аммония и метакрилата, например, EUDRAGIT™ RS и EUDRAGIT™ RL (Evonik), являются подходящими для применения в настоящем изобретении. Указанные полимеры являются нерастворимыми в чистой воде, разбавленных кислотах, буферных растворах и/или пищеварительных жидкостях в пределах всего физиологического диапазона pH. Полимеры набухают в воде и пищеварительных жидкостях независимо от pH. В набухом состоянии они затем становятся проницаемыми для воды и растворенных активных средств. Проницаемость полимеров зависит от соотношения групп этилакрилата (EA), метилметакрилата (MMA) и триметиламмонийэтилметакрилатхлорида (TAMCl) в полимере. Например, те полимеры, которые характеризуются соотношениями EA:MMA:TAMCl, составляющими 1:2:0,2 (EUDRAGIT™ RL), являются более проницаемыми, чем полимеры с соотношениями, составляющими 1:2:0,1 (EUDRAGIT™ RS). Полимеры EUDRAGIT™ RL представляют собой нерастворимые полимеры с высокой проницаемостью. Полимеры EUDRAGIT™ RS представляют собой нерастворимые пленки с низкой проницаемостью. Диффузионно-контролируемый pH-независимый полимер в указанном семействе представляет собой RS 30 D, который представляет собой сополимер этилакрилата, метилметакрилата и низкого содержания сложного эфира метакриловой кислоты с группами четвертичного аммония, присутствующими в виде солей, чтобы сделать полимер проницаемым. RS 30 D является доступным в виде водной дисперсии.

Аминометакрилатные сополимеры можно комбинировать в любом требуемом соотношении и соотношение можно модифицировать для модификации скорости высвобождения лекарственного средства. Например, можно использовать соотношение EUDRAGIT™ RS: EUDRAGIT™ RL, составляющее 90:10. Альтернативно, соотношение EUDRAGIT™ RS: EUDRAGIT™ RL может представлять собой от приблизительно 100:0 до приблизительно 80:20, или от приблизительно 100:0 до приблизительно 90:10, или любое соотношение между ними. В таких композициях менее проницаемый полимер EUDRAGIT™ RS, как правило, составляет основное количество полимерного материала с более растворимым RL, когда он растворяется, позволяя формироваться зазорам, через которые растворенные вещества могут контактировать с сердцевинной, обеспечивая возможность высвобождения активного начала контролируемым образом.

Аминометакрилатные сополимеры можно комбинировать с сополимерами метакриловых кислот в пределах полимерного материала для достижения требуемой отсрочки в высвобождении лекарственного средства и/или порации оболочки и/или воздействия на композицию в пределах оболочки для обеспече-

ния выхода лекарственного средства и/или растворения иммобилизированной или водорастворимой полимерной матрицы. Можно использовать соотношения сополимера аммония и метакрилата (например, EUDRAGIT™ RS) к сополимеру метакриловой кислоты в диапазоне, составляющем приблизительно 99:1 до приблизительно 20:80. Два типа полимеров также можно комбинировать в один полимерный материал или их можно обеспечить в виде отдельных оболочек, которые наносят на сферы.

Eudragit™ FS 30 D представляет собой анионную акриловую полимерную дисперсию на водной основе, состоящую из метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата и являющуюся pH-чувствительной. Этот полимер содержит меньше карбоксильных групп и, таким образом, растворяется при повышенном pH (> 6,5). Преимущество такой системы состоит в том, что ее можно легко произвести в крупном масштабе в течение целесообразного времени обработки с использованием общепринятых техник наложения порошков и оболочек с псевдооживленным слоем. Дополнительный пример представляет собой EUDRAGIT® L 30D-55, который представляет собой водную дисперсию анионных полимеров с метакриловой кислотой в качестве функциональной группы. Он является доступным в виде 30% водной дисперсии.

В дополнение к полимерам EUDRAGIT™, описанным выше, ряд других таких сополимеров можно использовать для контроля высвобождения лекарственного средства. Они включают в себя такие сополимеры метакрилатных сложных эфиров как, например, спектры EUDRAGIT™ NE и EUDRAGIT™ NM. Дополнительную информацию в отношении полимеров EUDRAGIT™ можно найти в "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems" в Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., New York, pg 109-114, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Некоторые производные гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) также проявляют pH-зависимую растворимость, и их можно использовать согласно настоящему изобретению для оболочки отсроченного высвобождения. В качестве примеров таких производных можно упомянуть сложные эфиры HPMC, например, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), который быстро растворяется в верхних отделах кишечника, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), в котором присутствие ионизируемых карбоксильных групп вызывает сольubilизацию полимера при высоком pH (> 5,5 для квалификации LF и > 6,8 для квалификации HF). Указанные полимеры являются коммерчески доступными от Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Как и в случае других полимеров, описанных в настоящем документе как применимые для оболочек отсроченного высвобождения, HPMC и производные (например, сложные эфиры) можно комбинировать с другими полимерами, например, EUDRAGIT RL-30 D.

Для обеспечения оболочки можно использовать другие полимеры, в частности кишечнорастворимые, или pH-зависимые, полимеры. Такие полимеры могут включать в себя фталатные, бутиратные, сукцинатные и/или меллитатные группы. Такие полимеры включают в себя без ограничения ацетатфталат целлюлозы, ацетатсукцинат целлюлозы, гидрофталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат крахмала, ацетатфталат, поливинилацетатфталат и поливинилбутиратфталат амилозы.

pH-независимые полимерные оболочки отсроченного высвобождения Согласно конкретному варианту осуществления вторая оболочка, если она присутствует, представляет собой или содержит полимерную оболочку, которая является pH-независимой в своем профиле растворения и/или в своей способности высвобождать активный ингредиент, включенный в композиции согласно настоящему изобретению. pH-независимая полимерная оболочка отсроченного высвобождения содержит полимер отсроченного высвобождения, необязательно многочисленные полимеры отсроченного высвобождения и один или несколько других необязательных компонентов. Другие компоненты могут служить для модуляции свойств композиции. Примеры были представлены ранее (например, Eudragit RS и RL).

Другой пример pH-независимой полимерной оболочки представляет собой оболочку, которая содержит или представляет собой этилцеллюлозу; в связи с этим, pH-независимая полимерная оболочка может содержать полимер отсроченного высвобождения, который представляет собой этилцеллюлозу. Следует понимать, что состав этилцеллюлозы для применения в покрытии лекарственной формы может содержать, в дополнение к этилцеллюлозе и - в случае жидкого состава - жидкий носитель, один или несколько других компонентов. Другие компоненты могут служить для модуляции свойств композиции, например, стабильности или физических свойств оболочки, таких как эластичность пленочной оболочки. Этилцеллюлоза может представлять собой единственный полимер отсроченного высвобождения в такой композиции. Этилцеллюлоза может находиться в количестве, составляющем по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе от сухой массы композиции оболочки для применения в покрытии лекарственной формы. Соответственно, этилцеллюлозная оболочка может включать в себя другие компоненты в дополнение к этилцеллюлозе. Этилцеллюлоза может находиться в количестве, составляющем по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе этилцеллюлозной оболочки. Следовательно, этилцеллюлоза может находиться в количестве, составляющем по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%,

по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% по массе от сухой массы второй оболочки. Соответственно, этилцеллюлозная оболочка дополнительно содержит пластификатор, как описано ниже, для улучшения эластичности пленки и для улучшения пленкообразующих свойств композиции оболочки во время нанесения оболочки.

Конкретная композиция этилцеллюлозной оболочки, которую можно наносить на композицию, необязательно на сердцевину (т.е. при отсутствии первой оболочки) или на первую оболочку, представляет собой дисперсию этилцеллюлозы субмикронном -микронном диапазоне размера частиц, например, размером от приблизительно 0,1 до 10 мкм, гомогенно суспендированную в воде с помощью эмульгатора, например, олеата аммония. Дисперсия этилцеллюлозы может необязательно и предпочтительно содержать пластификатор. Соответственно, пластификаторы включают в себя, например, дибутилсебацат (DBS), диэтилфталат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин или среднецепочечные триглицериды. Количество пластификатора, присутствующего в композиции оболочки, будет варьировать в зависимости от требуемых свойств оболочки. Как правило, пластификатор составляет от 1 до 50%, например, от приблизительно 8 до приблизительно 50% комбинированной массы пластификатора и этилцеллюлозы. Такие дисперсии этилцеллюлозы можно получить, например, согласно патенту США № 4502888, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Одна такая дисперсия этилцеллюлозы, подходящая для применения согласно настоящему изобретению и коммерчески доступная под торговым названием Surelease® от Colorcon of West Point, Pa. USA. В указанном продаваемом продукте частицы этилцеллюлозы, например, смешивают с олеиновой кислотой и пластификатором, затем необязательно экструдировать и расплавляют. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем напрямую эмульгируют, например, в аммонизированной воде необязательно в устройстве для смешивания с высоким сдвиговым усилием, например, под давлением.

Олеат аммония может образоваться *in situ*, например, для стабилизации и образования дисперсии пластифицированных частиц этилцеллюлозы. Затем можно дополнительно добавить очищенную воду для получения конечного содержания твердых веществ. См. также патент США № 4123403, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Торговое название "Surelease®" используют в настоящем документе ниже для обозначения материалов этилцеллюлозной оболочки, например, дисперсии этилцеллюлозы с размером частиц в субмикронном - микронном диапазоне, например, с размером от приблизительно 0,1 до 10 мкм, гомогенно суспендированной в воде с помощью эмульгатора, например, олеата аммония. В частности, торговое название "Surelease®" используют в настоящем документе для обозначения продукта, продаваемого Colorcon под торговым названием Surelease®.

Дисперсия Surelease® представляет собой пример комбинации пленкообразующего полимера, пластификатора и стабилизаторов, которую можно использовать в качестве второй оболочки для регулирования скоростей высвобождения активного начала с воспроизводимыми профилями, которые являются относительно нечувствительными к pH. Основным средством высвобождения лекарственного средства является диффузия через мембрану дисперсии Surelease® и напрямую контролируется толщиной пленки. Применение Surelease® является особенно предпочтительным, и можно увеличить или снизить количество Surelease®, наносимой в качестве оболочки для модификации растворения композиции с нанесенной оболочкой. Если иное не предусмотрено, использование термина "Surelease" может относиться к Surelease E-7-19020, E-7-19030, E-7-19040 или E-7-19050. Состав этилцеллюлозной оболочки, например, Surelease E-7-19020, может содержать этилцеллюлозу, смешанную с олеиновой кислотой и дибутилсебацатом, затем экструдированную и расплавленную. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем напрямую эмульгируют в аммонизированной воде в устройстве для смешивания с высоким сдвиговым усилием под давлением. Олеат аммония образуется *in situ* для стабилизации и образования дисперсии пластифицированных частиц этилцеллюлозы. Затем можно дополнительно добавить очищенную воду для получения конечного содержания твердых веществ. Состав этилцеллюлозной оболочки, например, Surelease E-7-19030, может дополнительно содержать коллоидный безводный диоксид кремния, диспергированный в материале. Состав этилцеллюлозной оболочки, например, Surelease E-7-19040, может содержать среднецепочечные триглицериды вместо дибутилсебацата, в частности, в составе, содержащем коллоидный безводный диоксид кремния и олеиновую кислоту. Состав этилцеллюлозной оболочки, например, Surelease E-7-19050, можно получить путем смешивания этилцеллюлозы с олеиновой кислоты перед расплавлением и экструдированием. Расплавленную пластифицированную этилцеллюлозу затем напрямую эмульгируют в аммонизированной воде в устройстве для смешивания с высоким сдвиговым усилием под давлением. Олеат аммония образуется *in situ* для стабилизации и образования дисперсии пластифицированных частиц этилцеллюлозы. Тем не менее, составы, которые содержат среднецепочечные триглицериды, коллоидный безводный диоксид кремния и олеиновую кислоту, являются предпочтительными. Surelease E-7-19040 является особенно предпочтительным.

Согласно настоящему изобретению также предусмотрено применение комбинаций этилцеллюлозы, например, состава Surelease, с другими компонентами оболочки, например, альгинатом натрия, например, альгинатом натрия, доступным под торговым названием Nutratric™.

В дополнение к обсуждаемым выше полимерам EUDRAGIT™ и Surelease®, там, где она является совместимой, любую комбинацию полимеров оболочки, раскрытых в настоящем документе, можно смешать для обеспечения дополнительных профилей отсроченного высвобождения.

Оболочка отсроченного высвобождения может дополнительно содержать по меньшей мере одно растворимое вспомогательное вещество для увеличения проницаемости полимерного материала. Указанные растворимые вспомогательные вещества также могут называться или представлять собой порообразователи. Соответственно, по меньшей мере одно растворимое вспомогательное вещество или порообразователь выбран из следующего: растворимый полимер, поверхностно-активное вещество, соль щелочного металла, органическая кислота, сахар, полисахарид и сахарный спирт. Такие растворимые вспомогательные вещества включают в себя без ограничения следующее: поливинилпирролидон, поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль, водорастворимая гидроксипропилметилцеллюлоза, хлорид натрия, такие поверхностно-активные вещества, как, например, натрийлаурилсульфат и полисорбаты, такие органические кислоты, как, например, уксусная кислота, адипиновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глутаровая кислота, яблочная кислота, янтарная кислота и винная кислота, такие сахара, как, например, декстроза, фруктоза, глюкоза, лактоза и сахароза, такие сахарные спирты, как, например, лактит, мальтит, маннит, сорбит и ксилит, ксантановая камедь, декстрины и мальтодекстрины; и полисахарид, подверженный разложению бактериальным ферментом, в норме встречающимся в толстой кишке, например, полисахариды включают в себя хондроитинсульфат, пектин, декстран, гуаровую камедь и амилаза, хитозан и т.д. и производные любого из вышеперечисленного. Согласно некоторым вариантам осуществления поливинилпирролидон, маннит и/или полиэтиленгликоль можно использовать в качестве растворимых вспомогательных веществ. По меньшей мере одно растворимое вспомогательное вещество можно использовать в количестве в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% по массе в расчете на общую сухую массу полимерной оболочки, например, от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, от приблизительно 1% до приблизительно 3%, соответственно, приблизительно 2% в расчете на общую сухую массу полимерной оболочки. Оболочка отсроченного высвобождения может не содержать НРМС.

Модификации скоростей высвобождения, например, для достижения отсрочки или пролонгирования высвобождения, можно осуществить любыми путями. Механизмы могут являться зависимыми или независимыми от локального pH в кишечнике, и могут также зависеть от локальной ферментативной активности для достижения требуемого эффекта. Примеры композиций модифицированного высвобождения известны в настоящей области техники и описаны, например, в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 и 5733566, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Добавление к Surelease® или другому pH-независимому полимеру вещества второго полимера (например, полисахарида, особенно гетерополисахарида), который подвержен разложению бактериальными ферментами в толстой кишке (и необязательно или альтернативно ферментами поджелудочной железы или другими родственными ферментами), помогает обеспечить нацеленное высвобождение активного ингредиента в месте или местах в пределах ЖКТ, где разлагается второй полимер. Путем изменения количества добавленного второго полимера, присутствующего в оболочке, профиль растворения можно оптимизировать для обеспечения требуемого высвобождения циклоспорина А из композиции.

Согласно конкретным вариантам осуществления оболочка отсроченного высвобождения обеспечивает высвобождение активного средства по меньшей мере в толстой кишке. Соответственно, согласно одному варианту осуществления оболочка содержит комбинацию этилцеллюлозы (предпочтительно описанную выше и, в частности, составленную с таким эмульгатором, как, например, олеат аммония и/или таким пластификатором, как, например, дибутилсебаат или среднепечечные триглицериды) и полисахарида, подверженного разложению бактериальным ферментом, в норме встречающимся в толстой кишке. Такие полисахариды включают в себя хондроитинсульфат, пектин, декстран, гуаровую камедь и амилазу, хитозан и т.д. и производные любого из вышеперечисленных. Хитозан можно использовать в связи с получением специфического для толстой кишки профиля высвобождения; дополнительно или альтернативно, так можно использовать пектин.

Использование полисахаридов самих по себе для целей нанесения оболочек с отсроченным высвобождением было опробовано с ограниченным успехом. Большинство некрахмальных полисахаридов имеют недостаток, заключающийся в отсутствии хороших пленкообразующих свойств. Кроме того, они характеризуются тенденцией к набуханию в ЖКТ и превращению в пористые, что приводит к раннему высвобождению лекарственного средства. Даже аморфная амилоза, которая является устойчивой к разложению с помощью альфа-амилазы поджелудочной железы, но способна разлагаться под действием бактериальных ферментов толстой кишки, характеризуется недостатком, заключающимся в набухании в водных средах, хотя его можно контролировать с помощью встраивания нерастворимого полимера, например, этилцеллюлозы и/или акрилата, в амилозную пленку. Тем не менее, амилоза не является водорастворимой и хотя нерастворимые в воде полисахариды не исключаются, применение водорастворимого полисахарида (WSP), подверженного бактериальному ферментативному разложению, приводит к осо-

бенно благоприятным результатам при применении в качестве оболочки согласно настоящему варианту осуществления настоящего изобретения. Особенно предпочтительный полисахарид согласно настоящему варианту осуществления настоящего изобретения представляет собой пектин. Можно использовать различные виды пектина, включая в себя пектин различных доступных квалификаций, т.е. с отличающимися степенями метилирования (DM), т.е. процентным отношением карбонильных групп, эстерифицированных метанолом, например, пектины с DM, составляющей больше чем 50%, известные как пектины с высоким содержанием метокси-групп (HM) или пектины с низким содержанием метокси-групп (LM), или комбинация пектинов, содержащая пектин HM и пектин LM. Согласно настоящему варианту осуществления возможно использовать пектины, характеризующиеся различными степенями ацетилирования (Dac). Обобщая, DM и Dac или степень замещения известна как степень этерификации (DE). Пектины с различной DE можно использовать согласно настоящему изобретению. В качестве альтернативы пектину альгинат натрия можно использовать в качестве полисахарида согласно варианту осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, другие варианты осуществления для удобства могут включать в себя амилозу и/или крахмал, который содержит амилозу. Можно использовать различные квалификации крахмала, содержащие различные процентные отношения амилозы, включая в себя, например, Hylon V (National Starch Food Innovation), который характеризуется процентным отношением амилозы, составляющим 56%, или Hylon VII, который характеризуется процентным отношением амилозы, составляющим 70%. Оставшееся процентное отношение составляет амилопектин. Полисахариды пектин, амилоза и альгинат натрия являются особенно предпочтительными для достижения доставки активного ингредиента в толстую кишку.

Было обнаружено, что водорастворимый полисахарид, соответственно пектин, может действовать как порообразователь в оболочке, что в других случаях обеспечивается этилцеллюлозой (предпочтительно Surelease). Под "порами" не подразумевают шахтные отверстия от поверхности до сердцевины композиции, а скорее области слабой оболочки или ее отсутствия, которые возникают стохастически на и в пределах оболочки согласно настоящему изобретению.

Порообразователи были описаны ранее с связи с Surelease (см., например, заявку на выдачу патента США № 2005/0220878).

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения оболочка отсроченного высвобождения содержит этилцеллюлозу, например, Surelease™, и водорастворимый полисахарид (WSP), причем отношение этилцеллюлозы (в частности, Surelease™) к WSP, оптимально находится в диапазоне 90:10 - 99:1, предпочтительно 95:5 - 99:1, более предпочтительно 97:3 - 99:1, например, приблизительно 98:2 в расчете на сухую массу оболочки. Соответственно, согласно настоящему варианту осуществления увеличение массы композиции за счет нанесения оболочки, содержащей этилцеллюлозу, например, Surelease™, и WSP, находится в диапазоне, составляющем 1-30% (например: 3-25%; 5-15%; 8-14%; 10-12%; 12-18% или 16-18%, соответственно увеличение массы составляет приблизительно 11%, приблизительно 11,5% или приблизительно 17%). Особенно предпочтительно, чтобы WSP согласно настоящему варианту осуществления представляет собой пектин. В частности, преимущественные увеличения массы с использованием оболочек, содержащих этилцеллюлозу, например, Surelease™, являются те, которые находятся в диапазоне 5-12% или в диапазоне 8-12%.

Соответственно согласно варианту осуществления вторая оболочка содержит этилцеллюлозу и водорастворимый полисахарид (в частности, пектин), причем водорастворимый полисахарид (WSP) присутствует в количестве, составляющем от 0,1% до приблизительно 10% по массе в расчете на сухую массу второй оболочки. Соответственно, WSP присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,5% до приблизительно 10%, например, приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, приблизительно 1% до приблизительно 3%, соответственно приблизительно 2% из расчета на общую сухую массу второй оболочки. Согласно настоящему варианту осуществления WSP представляет собой предпочтительно пектин. Согласно настоящему варианту осуществления вторая композиция, соответственно, дополнительно содержит пластификатор. Подходящие пластификаторы включают в себя те, которые описаны выше в отношении Surelease™. Соответственно, увеличение массы композиции за счет нанесения второй оболочки согласно настоящему варианту осуществления находится в диапазоне, составляющем 1-30% (например: 3-25%; 5-15%; 8-14%; 10-12%; 12-18% или 16-18%, соответственно увеличение массы составляет приблизительно 11%, приблизительно 11,5% или приблизительно 17%).

Согласно варианту осуществления полимер отсроченного высвобождения не представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы. Если вторая оболочка содержит или представляет собой полимер отсроченного высвобождения, полимер отсроченного высвобождения может не являться таким же, как водорастворимый простой эфир целлюлозы первой оболочки. Соответственно, вторая оболочка может не являться такой же, как первая оболочка.

Полимерная матрица непрерывной фазы (водная фаза)

Настоящий раздел описания изобретения относится к полимерной матрице и непрерывной фазе, обе из которых относятся к образующей гидрогель полимерной матрице. В связи с этим, ссылку на полимерную матрицу или непрерывную фазу можно приравнять к образующей гидрогель полимерной матрице.

Более того, в настоящем разделе описания изобретения, относящемся к полимерной матрице, перечислены количества составляющих, выраженные в процентах по массе композиции. В контексте настоящего изобретения под этим подразумевается процент по массе сухой массы композиции или сердцевины, включая оболочку(и).

Композиция или сердцевина может содержать матрицу или непрерывную фазу, а также дисперсную фазу или масляную фазу. Аналогично жидкая композиция согласно настоящему изобретению содержит водную фазу, содержащую образующий гидрогель полимер. Соответственно, непрерывная фаза или фаза матрицы композиции или сердцевины представляет собой или содержит образующий гидрогель полимер. Образующий гидрогель полимер представляет собой полимер, способный образовать гидрогель. Гидрогель можно описать как твердый или полутвердый материал, который не течет, будучи в состоянии покоя, содержащий сеть (матрицу) гидрофильных полимерных цепей, которые охватывают объем водной жидкой среды. Образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой сеть цепей образующего гидрогель полимера, таким образом образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой образующий гидрогель полимер, которому обеспечили возможность образования матрицы или вызвали ее образование.

Композиция или сердцевина может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу, и для жидкой композиции можно выбрать образующий гидрогель полимер, выбранный из группы, состоящей из следующего: желатин; агар; агароза; пектин; каррагинан; хитозан; альгинат; крахмал; ксантановая камедь; гуммиарабик; гуаровая камедь; камедь бобов рожкового дерева; полиуретан; простой полиэфир полиуретана; целлюлоза; сложный эфир целлюлозы, ацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы; поперечно-сшитый поливиниловый спирт; полимеры и сополимеры акриловой кислоты, гидроксикарбоакрилаты, гидроксипропилакрилат, диэтиленгликольмонокрилат, 2-гидроксипропилакрилат, 3-гидроксипропилакрилат; полимеры и сополимеры метакриловой кислоты, гидроксипропилметакрилат, диэтиленгликольмонометакрилат, 2-гидроксипропилметакрилат, 3-гидроксипропилметакрилат, дипропиленгликольмонометакрилат; винилпирролидон; полимеры и сополимеры акриламида, N-метилакриламид, N-пропилакриламид; полимеры и сополимеры метакриламида, N-изопропилметакриламид, N-2-гидроксипропилметакриламид; и винилпирролидон; и их комбинации. Согласно конкретным вариантам осуществления предусмотрены бинарные или третичные и т.д. комбинации любого из вышеперечисленных веществ.

Согласно дополнительному варианту осуществления образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица выбрана из группы, состоящей из следующего: желатин, агар, полиэтиленгликоль, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, белок сафлора, альгинаты, желатиновая камедь, каррагинан, ксантановая камедь, фталированный желатин, сукцинированный желатин, целлюлозафталат-ацетат, олеосмола, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетат-фталата и любое производное любого из вышеперечисленного; или смесь одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров.

Образующая гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица также могут носить название гидроколлоид, т.е. коллоидная система, причем коллоидные частицы диспергированы в воде, и количество доступной воды обеспечивает возможность образования геля. Согласно вариантам осуществления предпочтительно использовать обратимые гидроколлоиды, предпочтительно термообратимые гидроколлоиды (например, агар, агароза, желатин и т.д.) в отличие от необратимых (одного состояния) гидроколлоидов. Термообратимые гидроколлоиды могут существовать в состоянии геля и золь и переходить из состояния в состояние с добавлением или устранением нагревания. Желатин, агар и агароза представляют собой термообратимые, обезвоженные коллоиды и являются особенно предпочтительными. Также предусмотрены такие производные желатина, как, например, сукцинированные или фталированные желатины. Термообратимые гидроколлоиды, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, будь то отдельно или в комбинации, включают в себя те, которые происходят из природных источников, таких как, например, каррагинан (экстрагированный из морских водорослей), желатин (экстрагированный из крупного рогатого скота, свиней, рыбы или источников растительного происхождения), агар (из морских водорослей), агароза (полисахарид, полученный из агара) и пектин (экстрагированный из кожуры цитрусовых, яблока и других фруктов). Гидроколлоид не животного происхождения может являться предпочтительным для определенных применений, например, для введения вегетарианцам или индивидуумам, не желающим употреблять в пищу продукты животного происхождения по религиозным или связанным с состоянием здоровья причинам. В отношении применения каррагинана, можно сослаться на заявку на выдачу патента США № 2006/0029660 A1 (Fonkwe с соавт.), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Образующий гидрогель полимер может содержать или представлять собой комбинацию желатина с одним или несколькими другими термообратимыми гидроколлоидами, например, с одним или несколькими другими вышеперечисленными термообратимыми гидроколлоидами. Образующий гидрогель полимер может содержать или представлять собой комбинацию желатина с агаром; необязательно, по меньшей мере один дополнительный термообратимый гидроколлоид можно включить в комбинацию, например, один из вышеперечисленных.

Термообратимые коллоиды представляют преимущество по сравнению с другими образующими

гидрогель полимерами. Гелеобразование или затвердевание термообратимых коллоидов происходит путем охлаждения коллоида, например, в жидкой охлаждающей ванне или с помощью потока воздуха. Гелеобразование других образующих гидрогель полимеров, которые получены химическим путем, может приводить к утечке содержимого композиции в среду гелеобразования, так как способ отверждения может потребовать определенного времени. Утечка содержимого композиции может привести к неточному количеству активного ингредиента в пределах композиции. Термообратимые коллоиды также известны как термообратимые гели, и поэтому предпочтительно, чтобы образующее гидрогель средство представляло собой термообратимое гелеобразующее средство.

Другой термин, который можно применить к образующим гидрогель средствам, которые являются преимущественными, представляет собой "термотропный": термотропное гелеобразующее средство (которое, как будет предполагать читатель, является предпочтительным в качестве образующего гидрогель средства, используемого согласно настоящему изобретению) представляет собой средство, превращающееся в гель за счет изменения температуры, и такие гелеобразующие средства способны образовывать гель быстрее, чем те, чье гелеобразование индуцировано химическим путем, например, ионотропные гелеобразующие средства, чье гелеобразование индуцировано ионами, например, хитозан. Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, в связи с этим, образующее гидрогель средство представляет собой термотропный гелеобразующий полимер или комбинацию таких полимеров.

Производство композиции для получения сердцевины может потребовать, чтобы образующий гидрогель полимер присутствовал в виде раствора, который предпочтительно представляет собой водный раствор. Образующий гидрогель полимер представляет 5-50%, предпочтительно 10-30%, еще более предпочтительно 15-20% по массе водной фазы во время производства, как описано в настоящем документе. Кроме того, образующий гидрогель полимер может содержать 8-35%, (например, 15-25%, предпочтительно 17-18%) образующего гидрогель полимера; 65-85% (предпочтительно 77-82%) воды, а также необязательно 1-5% (предпочтительно 1,5-3%) сорбита. Если в водной фазе присутствует поверхностно-активное вещество (например, анионное поверхностно-активное вещество) предварительно полученная смесь может присутствовать в количестве, составляющем 0,1-5% (предпочтительно 0,5-4%), причем все части представляют собой части по массе водной фазы.

Согласно аспекту настоящего изобретения, в котором предусмотрена жидкая композиция, образующий гидрогель полимер может присутствовать в виде водного раствора в водной фазе. Количества образующего гидрогель полимера, приведенные в непосредственно предшествующем абзаце, в равной степени относятся к вариантам осуществления жидкой композиции.

Согласно вариантам осуществления композиция содержит по меньшей мере 25%, соответственно по меньшей мере 40% по массе в расчете на сухую массу композиции образующей гидрогель полимерной матрицы. Например, образующая гидрогель полимерная матрица присутствует в количестве, составляющем 25-70%, например, 40-70%, соответственно 45-60% композиции, причем % представляет собой % по массе в расчете на сухую массу композиции.

Согласно вариантам осуществления образующий гидрогель полимер представляет собой фармацевтически приемлемый полимер.

Согласно определенным вариантам осуществления образующий гидрогель полимер представляет собой желатин. Согласно определенным вариантам осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой желатин. Согласно определенным вариантам осуществления образующий гидрогель полимер содержит желатин. Согласно определенным вариантам осуществления желатин составляет по меньшей мере 30%, например, 30-70% или 40-70%, соответственно, 40-60% композиция, причем % представляет собой % по массе в расчете на сухую массу композиции.

Образующий гидрогель полимер может необязательно содержать пластификатор, например, сорбит или глицерин, или их комбинацию. В частности, один или несколько пластификаторов можно комбинировать с желатином.

Согласно вариантам осуществления, в которых образующий гидрогель полимер содержит или представляет собой желатин, тем самым делают ссылку на "прочность студня по Блюму", величину прочности геля или желатина, разработанную в 1925 г. О. Т. Bloom. Анализ определяет массу (в граммах), необходимую зонду (как правило, диаметром 0,5 дюйма) для отклонения поверхности геля на 4 мм, не разрушая его. Результат выражают в блюмграммах (степени) и, как правило, находится в диапазоне от 30 до 300 блюмграмм. Для проведения анализа по Блюму на желатине 6,67% раствор желатин хранят в течение 17-18 ч при 10°C перед анализом.

Если образующий гидрогель полимер содержит или представляет собой желатин, прочность студня желатина по Блюму может находиться в диапазоне, составляющем 125-300 блюмграмм, 200-300 блюмграмм и предпочтительно 225-300 блюмграмм. Следует понимать, что желатин с более высокой прочностью студня по Блюму можно заменить желатином с пониженной прочностью студня по Блюму при повышенных концентрациях.

Согласно настоящему изобретению согласно вариантам осуществления, в которых образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица содержит или представляет собой желатин, желатин можно получить разнообразными способами. Например, его можно получить с помо-

стью частичного гидролиза такого коллагенозного материала, как кожа, белые соединительные ткани или кости животных. Желатин типа А получают преимущественно из кожи свиней с помощью обработки кислотой, и он проявляет изоэлектрическую точку в диапазоне от pH 7 до pH 9, при этом желатин типа В получают с помощью обработки щелочами костей и кож животных (коров), и он проявляет изоэлектрическую точку в диапазоне от pH 4,7 до pH 5,2. Желатин типа А является несколько более предпочтительным. Желатин для применения согласно настоящему изобретению можно получить из кожи холодноводных рыб. Смеси желатинов типа А и В можно использовать согласно настоящему изобретению для получения желатина с требуемыми характеристиками вязкости и прочности студня по Блему для производства сфер.

Низкотемпературный желатин (или желатиновые производные или смеси желатинов со средствами снижения температуры плавления) или другие полимерные матрицы, способные к отверждению при пониженных температурах (например, альгинат натрия) также можно использовать. В связи с этим считают, что полимер, который содержит или представляет собой низкотемпературный желатин, представляет собой предпочтительный матричный полимер.

Согласно настоящему изобретению согласно вариантам осуществления, в которых образующий гидрогель полимер или образующая гидрогель полимерная матрица содержит или представляет собой желатин, исходный желатиновый материал предпочтительно модифицируют перед производством "мягкого желатина" путем добавления пластификатора или смягчительного средства к желатину для регуляции твердости композиции согласно настоящему изобретению. Добавление пластификатора обеспечивает усиленную мягкость и эластичность, что может являться необходимым для оптимизации растворения и/или дополнительной обработки, такой как, например, нанесение оболочки. Применимые пластификаторы согласно настоящему изобретению для комбинации с желатином или другим образующим гидрогель полимером включают в себя глицерин (1,2,3-пропантриол), D-сорбит (D-глюцит), сорбит ВР (некристаллизирующийся раствор сорбита) или водный раствор D-сорбита, сорбитаны (например, Andidriborb 85/70), маннит, мальтит, гуммиарабик, триэтилцитрат, три-н-бутилцитрат, дибутилсебацат. Также предусмотрены другие или сходные низкомолекулярные многоатомные спирты, например, этиленгликоль и пропиленгликоль. Полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль также можно использовать, хотя они являются менее предпочтительными. Глицерин и D-сорбит можно получить от Chemical Company, St. Louis, Mo. USA или Roquette, France. Некоторые активные средства и вспомогательные вещества, включенные в композицию для других функций, могут действовать в качестве пластификаторов.

Мягчительные средства или пластификаторы, если их используют, можно оптимально включить в композицию в соотношении, возрастающем до 30%, предпочтительно не более 20% и более предпочтительно не более 10% в расчете на сухую массу композиции согласно настоящему изобретению, даже более предпочтительно от 3 до 8%, и наиболее предпочтительно от 4 до 6%.

Хотя это и не обязательно, образующая гидрогель полимерная матрица может также необязательно содержать разрыхлитель там, где это особенно желательно для усиления скорости распадаемости композиции согласно настоящему изобретению. Примеры разрыхлителей, которые можно включить, представляют собой альгиновую кислоту, кроскармеллозу натрия, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и крахмалгликолят натрия.

Ингибитор кристаллизации (например, приблизительно 1% в расчете на сухую массу композиции) можно также включить в композиции согласно настоящему изобретению. Пример представляет собой гидроксипропил/метилцеллюлозу (НРС или НРМС, гипромеллозу и т.д.), которая может играть другие роли, такие как, например, эмульгатор.

Согласно другому варианту осуществления образующая гидрогель полимерная матрица представляет собой хитозан, который может существовать в форме биогелей с добавками или без них, как описано например, в патенте США № 4659700 (Johnson and Johnson); Kumar Majeti N.V. Ravi в *Reactive and Functional Polymers*, 46, 1, 2000; и Paul et al. в *ST.P. Pharma Science*, 10, 5, 2000, полные содержания всех 3 включены в настоящий документ посредством ссылки. Также предусмотрены производные хитозана, например, тиолированные молекулы.

Образующая гидрогель полимерная матрица может представлять собой негидроколлоидную смолу. Примеры представляют собой поперечно-сшитые соли альгиновой кислоты. Например, водные растворы натрийальгинатных смол, экстрагированных из стенок бурых водорослей, характеризуются хорошо известным свойством гелеобразования при воздействии на них двух- и трехвалентных катионов. Типичный двухвалентный катион представляет собой кальций, часто в форме водного раствора хлорида кальция. Согласно настоящему варианту осуществления предпочтительно, чтобы образование поперечных связей или гелеобразование возникало в результате реакции с таким многовалентным катионом, в частности кальцием.

Образующая гидрогель полимерная матрица может характеризоваться низким содержанием воды, в связи с этим, композиция может характеризоваться низким содержанием воды. Как описано ниже, во время производства сердцевин дисперсную фазу или масляную фазу, необязательно содержащую циклопирин, смешивают с водным раствором образующего гидрогель полимера и композицию желатинируют, например, для обеспечения композиции или сердцевин, которые представляют собой минисфе-

ры. Соответственно, композицию или сердцевину высушивают после образования для снижения содержания присутствующих в них воды.

Согласно определенным вариантам осуществления композиция не содержит соединения, содержащие дисульфидную связь. Согласно вариантам осуществления образующий гидрогель полимер не содержит соединения, содержащие дисульфидную связь.

Образующая гидрогель полимерная матрица, образующая непрерывную фазу сердцевины (водную фазу), может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать в композиции, описаны в разделе "поверхностно-активные вещества" ниже.

Поверхностно-активное вещество, которое может присутствовать в непрерывной фазе, водной фазе или образующей гидрогель полимерной матрице композиции или сердцевины, включают в себя, например, поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из следующего: катионные; амфотерные (цвиттерионные); анионные поверхностно-активные вещества, например, перфтороктаноат (PFOA или PFO), перфтороктансульфонат (PFOS), натрийдодецилсульфат (SDS), аммонийлаурилсульфат и другие алкилсульфатные соли, натрийлауретсульфат, также известный как натрийлаурилэфирсульфат (SLES) и алкилбензолсульфонат; и неионные поверхностно-активные вещества, например, перфторуглероды, додециловый простой эфир полиоксиэтиленгликоля (например, Brij, такой как, например, Brij 35), Mucj (например, Mucj 49, 52 или 59), этоксилаты жирных спиртов, алкилфенолэтоксилат, этоксилаты жирных кислот, этоксилаты жирных амидов, алкилглюкозиды, Tween 20 или 80 (также известный как полисорбат) (продукты Brij, Mucj и Tween коммерчески доступны от Croda), полочкамеры, которые представляют собой неионные триблок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (поли(пропиленоксида)), ограниченного по сторонам двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (поли(этиленоксида)), или комбинация вышеперечисленного. В частности, поверхностно-активное вещество можно выбрать или оно содержит анионные поверхностно-активные вещества и их комбинации, причем анионные поверхностно-активные вещества необязательно являются теми, которые упомянуты в настоящем абзаце. Конкретный класс поверхностно-активного вещества содержит сульфатные соли. Предпочтительное анионное поверхностно-активное вещество в водной фазе представляет собой SDS. Можно использовать смеси анионных поверхностно-активных веществ. Также предусмотрены смеси дополнительных поверхностно-активных веществ, например, смеси, содержащие перфторуглероды.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения сердцевина содержит гидрофильное поверхностно-активное вещество, которое, как полагают без привязки к теории, по меньшей мере частично отделяет водную фазу (полимерную матрицу).

Такие поверхностно-активные вещества, предусмотренные для такого включения в водную фазу сердцевины, предпочтительно представляют собой легко диффундирующие или способные к диффузии поверхностно-активные вещества для облегчения производства и обработки композиции согласно настоящему изобретению.

Поверхностно-активное вещество может характеризоваться ГЛБ, составляющим по меньшей мере 10 и необязательно по меньшей мере 15, например, по меньшей мере 20, или по меньшей мере 30 и необязательно 38-42, например, 40. Такие поверхностно-активные вещества могут относиться к любому конкретному типу (ионные, неионные, цвиттерионные) и могут содержаться в соотношении в расчете на сухую массу композиции, составляющем 0,1-6%, например, 0,1-5%, 0,1-4% или 0,1-3%, более предпочтительно в соотношении, составляющем по меньшей мере 1% и, в частности, 1,0-4,5 или 5%, оптимально в пределах или в непосредственной близости от диапазона, составляющего 2-4%, например, 2-3% или приблизительно 2% или приблизительно 4%.

Если не указано или не требуется иное, все процентные отношения и соотношения представлены по массе.

Согласно одному варианту осуществления анионное поверхностно-активное вещество, которое может присутствовать в непрерывной фазе, водной фазе или образующей гидрогель полимерной матрице композиции или сердцевины, может представлять собой анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из ал кил сульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов, или их комбинаций.

Физическая форма поверхностно-активного вещества в момент введения в водную фазу во время получения композиции или сердцевины играет роль в простоте производства композиции или сердцевины. По существу, несмотря на то, что можно использовать жидкие поверхностно-активные вещества, предпочтительно использовать поверхностно-активное вещество, которое находится в твердой форме (например, кристаллические структуры, гранулы или порошок) при комнатной температуре, в частности, когда водная фаза содержит желатин.

Дисперсная фаза

Полимерная матрица или непрерывная фаза композиции или в тех вариантах осуществления, в которых присутствует сердцевина, описанная выше сердцевина (например, образующий гидрогель полимер) может содержать дисперсную фазу. Аналогично, водная фаза жидкой композиции содержит дисперсную фазу, которая представляет собой или содержит масляную фазу. Соответственно, дисперсная

фаза, если она присутствует, может содержать циклоспорин. Согласно таким вариантам осуществления циклоспорин предпочтительно является растворимым в дисперсной фазе, т.е. дисперсная фаза содержит носитель, в котором активное начало является растворенным. Варианты осуществления, в которых циклоспорин является солюбилизованным в дисперсной фазе, являются предпочтительными, поскольку такие композиции высвобождают циклоспорин в солюбилизованной форме, что может усиливать терапевтический эффект лекарственного средства в месте высвобождения, например, путем усиления абсорбции в слизистой оболочке толстой кишки.

Согласно вариантам осуществления циклоспорин находится или содержится в дисперсной фазе. Дисперсная фаза представляет собой или содержит масляную фазу. Дисперсная фаза предпочтительно представляет собой масляную фазу.

Дисперсная фаза может содержать не смешивающуюся с водой фазу (которая также в настоящем документе называется масляная фаза). Не смешивающаяся с водная фаза может являться твердой, полутвердой или жидкой при окружающей температуре (например, 25°C), и в связи с этим масляная фаза может, например, являться воскообразной при окружающей температуре. Масляная фаза может представлять собой или может содержать жидкий липид и необязательно смешивающийся с ним растворитель. Циклоспорин может присутствовать в масляной фазе. Соответственно, циклоспорин является растворимым в масляной фазе.

Дисперсная фаза может содержать комбинацию масел, например, жидких липидов. Жидкий липид может представлять собой состав коротко-, средне- или длинноцепочечного триглицерида или их комбинацию. Среднецепочечный(е) триглицерид(ы) (МСТ) содержит(ат) один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂ жирных кислот. Следует понимать, что коммерчески доступные составы триглицеридов, в частности МСТ, применимые согласно настоящему изобретению, представляют собой смеси, полученные из природных продуктов и обычно или всегда содержат минорные количества соединений, которые не представляют собой МСТ; термин "состав среднецепочечных триглицеридов", в связи с этим, следует интерпретировать как включающий в себя такие составы. Короткоцепочечный(е) триглицерид(ы) содержит(ат) один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной короткоцепочечной жирной кислоты, выбранной из C₂-C₅ жирных кислот. Длинноцепочечный(е) триглицерид(ы) содержит(ат) один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной длинноцепочечной жирной кислоты, характеризующейся по меньшей мере 13 атомами углерода.

Жидкий липид может содержать или представлять собой триглицериды и/или диглицериды. Такие глицериды можно выбрать из среднецепочечных триглицеридов или короткоцепочечных триглицеридов или их комбинации.

Жидкий липид может представлять собой каприловый/каприновый триглицерид, т.е. состав каприловых/каприновых триглицеридов (который, как следует понимать, может содержать минорные количества соединения, которые не представляют собой каприловые/каприновые триглицериды).

Дисперсная фаза может необязательно содержать растворитель. Соответственно, масляная фаза может содержать растворитель. Указанный растворитель, который необязательно включен в масляную фазу, может являться смешивающимся как с жидким липидом, так и с водой. Примеры подходящих растворителей представляют собой 2-(2-этоксипропан-1-ил)этанол, коммерчески доступный под торговыми названиями Carbitol™, Carbitol cellosolve, Transcutol™, Dioxitol™, Poly-solv DE™ и Dowanal DE™; или более чистые Transcutol™ HP (99,9). Transcutol P или HP, которые коммерчески доступны от Gattefosse, являются предпочтительными. Другой возможный сорастворитель представляет собой поли(этиленгликоль). ПЭГ с молекулярной массой 190-210 (например, ПЭГ 200) или 380-420 (например, ПЭГ 400) являются предпочтительными согласно настоящему варианту осуществления. Подходящие ПЭГ можно получить коммерчески под торговым названием "Carbowax", производимый Union Carbide Corporation, хотя возможны многие альтернативные производители или поставщики.

Дисперсная фаза может представлять 10-85% в расчете на сухую массу сердцевин.

Как обсуждалось выше, дисперсная фаза может представлять собой масляную фазу, содержащую любое фармацевтически подходящее масло, например, жидкий липид. Масляная фаза может присутствовать в виде капель масла. В расчете на сухую массу сердцевин доля масляной фазы может составлять 10-85%, например, 15-50%, например, 20-30% или от 35-45%. Термин "масло" означает любое вещество, которое является полностью или частично жидким при окружающей температуре или температуре, близкой к окружающей, например, от 10 до 40°C или от 15 до 35°C, и которое является гидрофобным, но растворимым по меньшей мере в одном органическом растворителе. Масла включают в себя растительные масла (например, масло семян маргозы) и нефтехимические масла.

Масло может присутствовать в композиции в количестве, составляющем от приблизительно 2% до приблизительно 25%, от приблизительно 3% до приблизительно 20%, от приблизительно 3% до приблизительно 10% или от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе в расчете на сухую массу сердцевин.

Масла, которые можно включать в масляную фазу, включают в себя полиненасыщенные жирные

кислоты, такие как, например, омега-3 масла, например, эйкозапентаеновая кислота (EPA), докозагексаеновая кислота (DHA), альфа-линолевая кислота (ALA), конъюгированная линолевая кислота (CLA). Предпочтительно используют ультрачистые EPA, DHA, или ALA, или CLA, например, с чистотой не более или выше 98%. Омега-масла можно получить, например, из любого подходящего растения, например, инка инчи. Такие масла можно использовать отдельно, например, EPA, или DHA, или ALA, или CLA, или в любой комбинации. Также предусмотрены комбинации таких компонентов, включая в себя бинарные, третичные и т.д. комбинации в любом соотношении, например, бинарная смесь EPA и DHA в соотношении, составляющем 1:5, коммерчески доступная под торговым названием Eрах 6000. Масляная часть масляной фазы может содержать или представлять собой масло, упомянутое в этом абзаце.

Масла, которые можно включать в масляную фазу, представляют собой, в частности, природные масла на основе триглицеридов, которые включают в себя оливковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло, пальмоядровое масло, масло семян маргозы. Масло может представлять собой или может содержать насыщенные происходящие из кокосового и пальмоядрового масла каприловые и каприновые жирные кислоты и глицерин, например, такие, которые поставляются под торговым названием Miglyol™, спектр которых является доступным и из которых можно выбрать один или несколько компонентов масляной фазы согласно настоящему изобретению, включая в себя Miglyol™ 810, 812 (каприловый/каприновый триглицерид); Miglyol™ 818: (каприловый/каприновый/линолевый триглицерид); Miglyol™ 829: (каприловый/каприновый/янтарный триглицерид; Miglyol™ 840: (дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля). Следует отметить, что Miglyol™ 810/812 представляют собой составы МСТ, которые отличаются только соотношением C₈/C₁₀ и вследствие их низкого содержания C₁₀ вязкость и температура помутнения Miglyol™ 810 являются низкими. Спектр Miglyol™ является коммерчески доступным от Salsol Industries. Как указано выше, масла, который можно включать в масляную фазу, не обязательно должны являться жидкими или полностью жидкими при комнатной температуре. Воскообразные масла также возможны: они являются жидкими при производственных температурах, но твердыми или полутвердыми при нормальных окружающих температурах. Масляная часть масляной фазы может содержать или представлять собой масло, упомянутое в этом абзаце.

Альтернативные или дополнительные масла, которые можно включать в масляную фазу согласно настоящему изобретению, представляют собой другие составы среднецепочечных триглицеридов, такие как, например, Labrafac™ Lipophile, производимый Gattefosse, в частности, продукт № WL1349. Miglyol™ 810, 812 также представляют собой составы среднецепочечных триглицеридов.

Соответственно, масляная фаза может представлять собой или может содержать среднецепочечные моно-, ди- или триглицериды.

Среднецепочечный(е) глицерид(ы) (например, моно-, ди- или триглицерид(ы)), упомянутые в настоящем документе, представляют собой те, которые содержат один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из жирных кислот, характеризующихся 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомами углерода, например, C₈-C₁₀ жирных кислот.

Масляная фаза может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество, как описано выше и в другом месте в настоящем документе. Присутствие поверхностно-активного вещества в масляной фазе может также обеспечивать стабилизирующий эффект в отношении жидкой композиции, если масляная фаза диспергирована в водной фазе. Кроме того, присутствие поверхностно-активного вещества в масляной фазе может ингибировать кристаллизацию циклоспорина из раствора циклоспорина в масляной фазе. Поверхностно-активное вещество может также обеспечивать усиленную эмульгирование, когда дисперсную фазу смешивают с водной фазой во время получения жидкой композиции, композиции или сердцевин (т.е. действовать в качестве эмульгатора).

Жидкий липид или масло масляной фазы или дисперсной фазы, соответственно, не является поверхностно-активным веществом. Тем не менее, определенные масла, в частности те, которые происходят из природных источников, будут содержать компоненты, которые могут характеризоваться поверхностно-активными свойствами. Например, многие триглицеридные масла также содержат моно- и диглицеридные компоненты и, в связи с этим, могут проявлять некоторые свойства, подобные поверхностно-активным веществам. Соответственно, масло соответствующим образом характеризуется значением ГЛБ, составляющим 0-10, тем не менее, соответственно, масло характеризуется значением ГЛБ, которое близко к 0, например, ГЛБ, составляющее 0-3, необязательно приблизительно 0, приблизительно 1 или приблизительно 2.

Поверхностно-активное вещество в масляной фазе может, например, представлять собой или содержать моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, причем поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Необязательно поверхностно-активное вещество представляет собой моноглицерид или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, необязательно при этом поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Два конкретных поверхностно-активных вещества, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой глицерилкаприлат/капрат и глице-

рилмоноолеат/диолеат. Коммерческие препараты также можно использовать в качестве поверхностно-активного вещества, например, те коммерческие препараты, которые содержат минорные компоненты. Предпочтительные примеры представляют собой Carmul GMO-50 (глицерилмоноолеат/диолеат) и Carmul MCM (глицерилкаприлат/капрат).

В пределах вариантов осуществления ГЛБ масла может находиться в диапазоне 0-10 (необязательно 1-8, например, 1-6 и иногда 1-5).

Согласно другому варианту осуществления масляная фаза содержит масло с ГЛБ в диапазоне 0-10 (предпочтительно 1-5) и характеризуется значением ГЛБ, составляющим не более 10 и необязательно не более 7, 1-8, 1-7, 1-5, 2-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 3-4, 5-8, 6-8 и 6-7.

Согласно другому варианту осуществления масляная фаза содержит масло и поверхностно-активное вещество, причем как масло, так и поверхностно-активное вещество характеризуются ГЛБ в диапазоне 0-10. Например, масло характеризуется ГЛБ, составляющим 1-5, например, 1-4 или 1-2, и поверхностно-активное вещество характеризуется ГЛБ, составляющим 2-8, например, 3-1, 2-6 или 3-4).

Подходящие масла, которые могут составлять или представлять собой масляную фазу или дисперсную фазу с низким значением ГЛБ (ГЛБ меньше чем 10), включают в себя среднецепочечные триглицериды, каприлокапроилмакроголглицериды и каприловый/каприновый триглицерид. С точки зрения коммерческих продуктов, особенно предпочтительные масла в низком диапазоне ГЛБ представляют собой Labrafac™ Lipophile (например, 1349 WL), Captex 355 и Miglyol 810.

Следует понимать, что масляная фаза или дисперсная фаза согласно вариантам осуществления, представленным выше, может дополнительно содержать один или несколько растворителей, например, 2-(2-этоксиэтокси)этанол или низкомолекулярный ПЭГ, как упомянуто выше. Растворитель может присутствовать в композиции в количестве, составляющем приблизительно 1- 0%, от приблизительно 5% до приблизительно 30%, от приблизительно 10% до приблизительно 25% или от приблизительно 12% до приблизительно 22% по массе в расчете на сухую массу композиции без оболочки или на сухую массу сердцевины.

Конкретная масляная фаза содержит масло (низкий ГЛБ), поверхностно-активное вещество и соразтворитель. Например, следующие три коммерческих продукта: Transcutol P (в качестве соразтворителя), Miglyol 810 (в качестве масла) и Carmul GMO-50 (поверхностно-активное вещество). Масляная фаза может, в связи с этим, содержать или состоять из комбинации следующего: 2-этоксиэтанол, МСТ и, в частности, состав каприловых/каприновых триглицеридов и глицерилмоноолеат/диолеат. Масляная фаза может дополнительно содержать циклоспорин.

Циклоспорин предпочтительно является растворимым в масляной фазе. Как обсуждается ниже в отношении получения композиции, циклоспорин является соответствующим образом растворенным в масляной фазе, и масляную фазу смешивают с водной фазой, содержащей образующий гидрогель полимер.

Дисперсная фаза (масляная фаза) может представлять собой или может содержать состав глицеридов, необязательно при этом дисперсная фаза представляет собой или содержит моноглицерид, диглицерид или триглицерид жирной кислоты или их комбинацию, или дисперсная фаза представляет собой или содержит состав каприловых/каприновых триглицеридов.

Дисперсная фаза коллоидной сердцевины может содержать самособирающиеся структуры, например, мицеллы, везикулы, липосомы или наночастицы, или по меньшей мере структуры, которые являются результатом высушивания водных коллоидов таких типов (которые обладают характеристиками структур, которые являются результатом высушивания водных коллоидов таких типов). Настоящее изобретение, в частности, предусматривает составы, в которых дисперсная фаза является мицеллярной, т.е. образована из мицелл и/или промицелл. Термин "промицелла" относится к части состава, которая будет образовывать мицеллу при контакте с водой, например, желудочно-кишечным содержимым.

Следующие обсуждение для удобства относится к мицеллам, но, как правило, применимо и к другим самособирающимся структурам. Образующее мицеллы поверхностно-активное вещество присутствует в виде мицелл, диспергированных в пределах образующего гидрогель полимера во "влажной" (еще не высушенной) композиции, полученной в виде промежуточной композиции в способе получения, описанном в настоящем документе. Считают, что оно также присутствует в виде мицелл в высушенной композиции, но возможность обнаружения мицелл или мицеллоподобных структуры в высушенной композиции не является требованием согласно настоящему изобретению. В этой связи упоминается, что присутствие поверхностно-активного вещества в форме мицеллы не требует, чтобы все содержание поверхностно-активного вещества в композиции находилось в форме мицеллы, так как более вероятным считается, что часть поверхностно-активного вещества будет находиться снаружи мицелл. Таким образом, во "влажной" композиции, независимо от того, находится ли образующий гидрогель полимер в состоянии геля или в состоянии золя (жидком состоянии), может содержаться образующее мицеллы поверхностно-активное вещество в концентрации, выше критической концентрации мицелл.

Диаметр диспергированных мицелл может составлять от 0,5 до 200 нм, от 1 до 50 нм или от 5 до 25 нм. Размер мицелл можно определить с помощью техник динамического рассеяния света или диффузионного ЯМР, известных в настоящей области техники. Хотя размер мицелл задан в виде диаметра, это не

подразумевает, что мицеллы должны представлять собой исключительно чисто сферические разновидности только для того, чтобы они могли обладать некоторым приблизительно круговым размером.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой неионное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может представлять собой полиоксисилированное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество содержит гидрофильную головку, которая может представлять собой гидрофильную цепь, например, полиоксисилированную цепь или полигидроксисилированную цепь.

Поверхностно-активное вещество безусловно содержит гидрофобную часть и, в частности, гидрофобную цепь. Гидрофобная цепь может представлять собой углеводородную цепь, например, характеризующуюся по меньшей мере 6 атомами углерода и необязательно по меньшей мере 10 атомами углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомами углерода; некоторые углеводородные цепи содержат не больше чем 22 атома углерода, например, C_{10} - C_{20} , C_{12} - C_{20} или C_{15} - C_{20} углеводородные цепи. Она может представлять собой алкильную цепь, например, характеризующуюся числом атомов углерода, упомянутым выше. Она может представлять собой алкенильную цепь, содержащую одну или несколько углерод-углеродных двойных связей, например, характеризующуюся числом атомов углерода, упомянутым выше. Поверхностно-активное вещество может содержать углеводородную цепь, например, алкильную цепь или алкенильную цепь, которая является замещенной при условии, что она сохраняет гидрофобную характеристику. Может присутствовать, например, один или два заместителя, например, единственный заместитель, например, выбранный из галогена (например, F или Cl), гидроксильные, тиольные, оксо-, нитро-, циано-; гидроксильные или тиольные заместители могут являться эстерифицированными, например, жирной кислотой. Один класс поверхностно-активных веществ содержит углеводород, монозамещенный гидроксильной группой; необязательно по меньшей мере часть гидроксильных групп алифатической поверхности поверхностно-активного вещества, например, поверхности поверхностно-активного вещества в головке, может быть эстерифицирована жирной кислотой или моногидроксильной жирной кислотой, как раскрыто в настоящем документе или эстерифицирована жирным спиртом, например, характеризующимся по меньшей мере 6 атомами углерода и необязательно по меньшей мере 10 атомами углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомами углерода; некоторые углеводородные цепи содержат не больше чем 22 атома углерода, например, C_{10} - C_{20} , C_{12} - C_{20} или C_{15} - C_{20} жирные спирты.

Гидрофобная цепь может являться частью эстерифицированной жирной кислоты R^1 -COOH или эстерифицированного или эстерифицированного жирного простого эфира R^1 -COH, где R^1 представляет собой гидрофобную цепь, например, как упомянуто в предыдущем абзаце. Образующая сложный эфир или, в зависимости от обстоятельств, образующая простой эфир группа, как правило, будет содержать гидрофильную цепь.

Как было упомянуто, поверхностно-активное вещество может характеризоваться гидрофильной цепью и может представлять собой неионное поверхностно-активное вещество, и может удовлетворять обоим требованиям. Гидрофильная цепь может представлять собой поли(этиленгликоль), также известный как поли(оксиэтилен) или макрогол. Гидрофильная цепь может характеризоваться формулой $-(O-CH_2-CH_2)_n-OR$, где n представляет собой от 5 или от 6 до 50, и R представляет собой H или алкил, например, этил или метил. Настоящее изобретение предусматривает варианты осуществления, в которых n составляет от 6 до 40, например, от 6 до 35. Согласно некоторым вариантам осуществления, n составляет от 6 до 25 и необязательно составляет от 8 до 25 или от 8 до 15. Согласно другим вариантам осуществления n составляет от 8 до 50 или от 8 до 40, например, составляет 10-50, 10-40 или 10-35. Согласно конкретному варианту осуществления n составляет 15. Для всех гидрофильных цепей формулы $-(O-CH_2-CH_2)_n-OR$, в одном классе вариантов осуществления R представляет собой H.

Гидрофильная цепь может представлять собой полигидроксисилированную цепь (например, C_5 - C_{20} , например, C_5 - C_{10} цепь), например, характеризующуюся гидроксильной группой на атомах углерода цепи, например, глюкамид.

Образующее мицеллы поверхностно-активное вещество может содержать комбинацию гидрофобной цепи, как описано выше, и гидрофильной цепи, как описано выше. В связи с этим, оно может представлять собой или может содержать сложный эфир макрогола и жирной кислоты, как описано в настоящем документе, или простой эфир макрогола и жирного спирта, как описано в настоящем документе.

Образующие мицеллы поверхностно-активные вещества, содержащие гидрофобную цепь и гидрофильную цепь, можно выбрать из группы, состоящей из следующего: сложные эфиры макрогола; простые эфиры макрогола; диблок-сополимеры; триблок-сополимеры; и амфифильные полимеры. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения любые комбинации группы предусмотрены в пределах настоящего изобретения.

Примеры сложных эфиров макрогола, которые являются подходящими для применения согласно настоящему изобретению, представляют собой сложные эфиры макрогола и жирных кислот, характеризующихся по меньшей мере 6 атомами углерода и необязательно по меньшей мере 10 атомами углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомами углерода; некоторые жирные кислоты содержат не больше чем 22 атома углерода, например, C_{10} - C_{20} , C_{12} - C_{20} или C_{15} - C_{20} жирные кислоты. Жирные кислоты могут

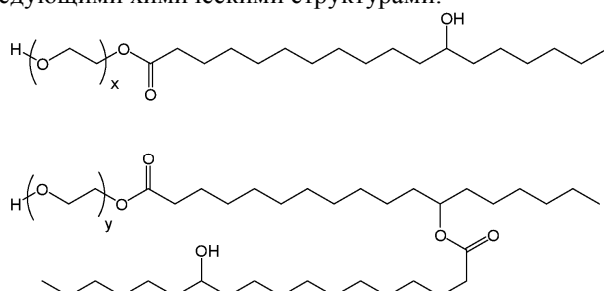
являться насыщенными или ненасыщенными, но, в частности, являются насыщенными. Следует упомянуть цетостеариловый простой эфир макрогола 25 (Cremophor® A25); цетостеариловый простой эфир макрогола 6 (Cremophor® A6); макроголглицеринрицинолеат 35 (Cremophor® EL); макроголглицерингидроксистеарат 40 (Cremophor® RH 40); макрогол-15-гидроксистеарат (Solutol® HS 15). Примеры простых эфиров макрогола, которые являются подходящими для применения согласно настоящему изобретению, представляют собой простые эфиры макрогола и жирных спиртов, характеризующихся по меньшей мере 6 атомами углерода и необязательно по меньшей мере 10 атомами углерода и, в частности, по меньшей мере 12 атомами углерода; некоторые жирные спирты содержат не больше чем 22 атома углерода, например, C₁₀-C₂₀, C₁₂-C₂₀ или C₁₅-C₂₀ жирных спиртов. Жирные спирты могут являться насыщенными или ненасыщенными, но согласно одному варианту осуществления являются насыщенными.

Примеры амфифильных полимеров, которые являются подходящими для применения согласно настоящему изобретению, представляют собой следующее: алкилглюкамиды; поли(этоксил)аты жирных спиртов, также известные как полиэтоксилированные алкиловые простые эфиры; поли(этоксил)ированные сложные эфиры жирных кислот (Mugj или Solutol); полиэтоксилат жирных амидов; этоксилат жирных аминов; алкилфенолэтоксилат; полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана (полисорбаты); полиэтоксилированные глицериды; или полиглицериновые сложные эфиры.

Примеры сополимеров, которые являются подходящими для применения согласно настоящему изобретению, представляют собой: плуроники (полоксамеры); поливинилпирролидон-поливинилацетат (Plasdone S630); сополимер аминоалкила и метакрилата (Eudragit EPO); сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit S100, L100); поликапролактон-PEG; поликапролактон-метокси-ПЭГ; поли(аспарагиновая кислота)-ПЭГ; поли(бензил-L-глутамат)-ПЭГ; поли(D,L-лактид)метокси-ПЭГ; поли(бензил-L-аспартат)-ПЭГ; или поли(L-лизин)-ПЭГ.

Согласно предпочтительному варианту осуществления образующее мицеллы поверхностно-активное вещество представляет собой сложный эфир макрогола, более предпочтительно сложный эфир макрогола, который соответствует монографии № 2052 Европейской фармакопеи: макрогол-15-гидроксистеарат, такой как Kolliphor® HS 15, продаваемый BASF.

Kolliphor® HS 15 состоит из сложных моно- и диэфиров полигликоля и 12-гидроксистеариновой кислоты и приблизительно 30% свободного полиэтиленгликоля. Основные компоненты сложноэфирной части характеризуются следующими химическими структурами:



где x и y представляют собой целые числа, и небольшая часть 12-гидроксигруппы может являться этерифицированной полиэтиленгликолем.

Подходящие поверхностно-активные вещества содержат те, которые во время производства комбинируются с водной фазой (включая в себя образующий гидрогель полимер) в количестве, превышающем их СМС с образованием прозрачной жидкости. Kolliphor® HS 15 представляет собой такое поверхностно-активное вещество.

Согласно определенным вариантам осуществления массовое отношение образующего мицеллы поверхностно-активного вещества к антигену составляет от 10:1 до 100:1, необязательно от 50:1 до 100:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение составляет от 80:1 до 90:1. Согласно конкретным вариантам осуществления соотношение составляет от 50:1 до 60:1.

Согласно конкретным вариантам осуществления композиции согласно настоящему изобретению содержат комбинацию образующих мицеллы соединений. Такая комбинация образующих мицеллы соединений может состоять из двух или более поверхностно-активных веществ, упомянутых в предыдущем разделе настоящего описания изобретения. Альтернативно, поверхностно-активное вещество можно комбинировать с одним или несколькими другими соединениями, по меньшей мере, потенциально способными к образованию мицелл с поверхностно-активным веществом, необязательно выбранными из катионных липидов и гликолипидов, среди прочего. В качестве дополнительной возможности композиция может содержать множество поверхностно-активных веществ, упомянутых в предыдущем разделе настоящего описания изобретения, и одно или несколько других соединений, по меньшей мере потенциально способных к образованию мицелл с поверхностно-активным веществом, необязательно выбранных из катионных липидов и гликолипидов, среди прочего.

В связи с этим, согласно настоящему изобретению предусмотрены композиции, как описано в настоящем документе, которые содержат следующее:

два или более образующих мицеллы поверхностно-активных веществ, например, два или более поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофобной цепью и гидрофильной цепью;

соединение, например, одно соединение или два или более соединений, выбранных из катионных липидов и гликолипидов;

два или более образующих мицеллы поверхностно-активных веществ и соединение, например, одно соединение или два или более соединений, выбранных из катионных липидов и гликолипидов.

Дисперсная фаза, которая представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, может усиливать абсорбцию активного ингредиента, например, циклоспорина А, в ткань ЖКТ, например, путем образования самособирающихся структур, таких как мицеллы, которые ассоциированы с активным ингредиентом и, таким образом, предоставляют лекарственное средство ткани слизистой оболочки ЖКТ в форме, которая усиливает поглощение/абсорбцию в ткань.

Масляная фаза может также включать в себя один или несколько летучих или нелетучих растворителей, которые могут являться одинаковыми или могут отличаться от растворителя или сорастворителя, упомянутого ранее. Такие растворители могут, например, оставаться в составе согласно настоящему изобретению после обработки, например, начального растворения компонентов, присутствующих в сердцевине, и не характеризоваться какой-либо конкретной функцией в составе сердцевины. Альтернативно, такие растворители, если они присутствуют, могут функционировать для поддержания циклоспорина в растворенном состоянии (в растворе) в пределах масляной фазы или для облегчения дисперсии, выхода и т.д. Согласно другим вариантам осуществления растворитель может частично или полностью испаряться в течение обработки и, в связи с этим, присутствовать только в минорных количествах, если вообще присутствовать. Согласно родственному варианту осуществления растворитель, в частности, если используют растворитель, который является как жиро-, так и водорастворимым, может частично или полностью присутствовать в водной фазе сердцевины. Пример такого растворителя представляет собой этанол. Другой пример представляет собой Transcutol, который уже упомянут в качестве сорастворителя.

Соответственно, композиция может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу, которая образует непрерывную фазу, и дисперсную фазу, содержащую циклоспорин, поверхностно-активное вещество с низким значением ГЛБ средне- или длинноцепочечный сложный моно- или диэфир, масло с низким ГЛБ и необязательно сорастворитель. Необязательно поверхностно-активное вещество -средне- или длинноцепочечный сложный моно- или диэфир представляет собой поверхностно-активное вещество - средне- или длинноцепочечный моно- или диглицерид.

Согласно конкретному варианту осуществления композиция или сердцевина находится в форме твердого коллоида, причем коллоид содержит непрерывную фазу и дисперсную фазу, причем дисперсная фаза представляет собой или содержит

циклоспорин;

среднецепочечный моно-, ди- и/или триглицерид, например, среднецепочечной триглицерид, в частности каприловый/каприновый триглицерид;

средне- или длинноцепочечный моно- или диглицерид, в частности глицерилмоноолеат/диолеат; и сорастворитель (например, 2-(этоксипропан-2-ил)этанол);

и при этом непрерывная фаза представляет собой или содержит следующее:

образующая гидрогель полимерная матрица, которая представляет собой или содержит гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации, необязательно выбранный из желатина и агара или их комбинации, более конкретно полимер образующей гидрогель полимерной матрицы представляет собой или содержит желатин;

пластификатор, причем необязательно пластификатор выбран из глицерина, многоатомного спирта, например, сорбита, полиэтиленгликоля и триэтилцитрата или их смеси, в частности, сорбита; и

анионное поверхностно-активное вещество, например, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из солей жирных кислот, алкилсульфатов и солей желчных кислот, в частности, алкилсульфата, например, натрийдодецилсульфата.

Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления дисперсная фаза содержит циклоспорин в количестве, составляющем 60-180 мг/г;

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 40-80 мг/г;

2-(2-этоксипропан-2-ил)этанол в количестве, составляющем 100-200 мг/г; и

глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 100-150 мг/г,

причем массы представлены в расчете на сухую массу композиции.

Масляная фаза или дисперсная фаза может содержать

циклоспорин в количестве, составляющем 120-360 мг/г;

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 80-160 мг/г;

2-(2-этоксипропан-2-ил)этанол в количестве, составляющем 200-400 мг/г; и

глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 200-300 мг/г,

причем массы представлены в расчете на массу влажной композиции.

Жидкая композиция может содержать масляную фазу, содержащую

циклоспорин в количестве, составляющем 20-60 мг/г;

каприловый/каприновый триглицерид в количестве, составляющем 13-27 мг/г;
2-(2-этоксietокси) этанол в количестве, составляющем 50-70 мг/г; и
глицерилмоноолеат и/или глицерилдиолеат в количестве, составляющем 30-55 мг/г,
причем массы представлены в расчете на массу влажной композиции, т.е. жидкой композиции, не-
обязательно при этом соотношение масляной фазы к водной фазе может составлять 1:5.

Согласно варианту осуществления водная фаза или непрерывная фаза содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, содержащую желатин в количестве, составляющем 300-700 мг/г, и SDS в количестве, составляющем 15-50 мг/г, причем массы представлены в расчете на сухую массу композиции.

Согласно варианту осуществления водная фаза может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу, содержащую желатин в количестве, составляющем 120-280 мг/г, и SDS в количестве, составляющем 6-20 мг/г, причем массы представлены в расчете на массу водной фазы. Водная фаза может содержать образующую гидрогель полимерную матрицу, содержащую желатин в количестве, составляющем 100-230 мг/г, и SDS в количестве, составляющем 5-16 мг/г, причем массы представлены в расчете на массу композиции, т.е. жидкой композиции, необязательно при этом соотношение масляной фазы к водной фазе может составлять 1:5.

Соответственно, согласно варианту осуществления в непосредственно предшествующих двух абзацах циклоsporин может присутствовать в количестве, составляющем 90-140 мг/г, например 60-150 мг/г, 80-120 мг/г или, в частности, 80-100 мг/г. Анионные поверхностно-активные вещества представляют собой те, которые определены в настоящем документе, например, анионное поверхностно-активное вещество, выбранное из алкилсульфатов, карбоксилатов или фосфолипидов (в частности, SDS).

Композиция или сердцевина, описанные выше, содержащие образующую гидрогель полимерную матрицу, можно покрыть оболочкой, как описано в настоящем документе. Конкретная оболочка для указанных вариантов осуществления представляет собой оболочку, содержащую следующее:

первая оболочка (подслой), которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу;

вторая оболочка снаружи первой оболочки, которая представляет собой или содержит оболочку модифицированного высвобождения, конкретно рН-независимую оболочку модифицированного высвобождения, более конкретно оболочку, содержащую этилцеллюлозу (например, Surelease), еще более конкретно оболочку, содержащую этилцеллюлозу и такой водорастворимый полисахарид, как пектин (например, Surelease-пектиновая оболочка, как описано в настоящем документе); и

причем первая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки в диапазоне, выбранном из следующего: (i) 8-12%, например, приблизительно 10%; или (ii) 4-6%, например, приблизительно 5% по массе в расчете на массу состава перед нанесением первой оболочки; и причем

вторая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второй оболочки, выбранному из следующего: (a) 10-12%, например, приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или (b) 16-18%, например, приблизительно 17% по массе в расчете на массу состава перед нанесением второй оболочки.

Аналогично, композиция или сердцевина, описанные выше, содержащие образующую гидрогель полимерную матрицу, можно покрыть с помощью оболочки, содержащей следующее:

вторая оболочка, которая представляет собой или содержит оболочку модифицированного высвобождения, конкретно рН-независимую оболочку модифицированного высвобождения, более конкретно оболочку, содержащую этилцеллюлозу (например, Surelease), еще более конкретно оболочку, содержащую этилцеллюлозу и такой водорастворимый полисахарид, как пектин (например, Surelease-пектиновая оболочка, как описано в настоящем документе); и

причем вторая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второй оболочки, выбранному из следующего: (a) 10-12%, например, приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или (b) 16-18%, например, приблизительно 17% по массе в расчете на массу состава перед нанесением второй оболочки.

Поверхностно-активное вещество

Композиция содержит поверхностно-активное вещество, как описано выше. Поверхностно-активное вещество может присутствовать в композиции или сердцевине, например, в образующей гидрогель полимерной матрице, или в дисперсной фазе, или и там, и там. Поверхностно-активное вещество может также присутствовать в одной или нескольких оболочках, содержащихся в композиции или нанесенных на сердцевину.

Композиция может содержать дополнительное поверхностно-активное вещество. Если композиция содержит дополнительное поверхностно-активное вещество, указанное поверхностно-активное вещество может носить название второе поверхностно-активное вещество, и поверхностно-активное вещество, присутствующее в композиции согласно настоящему изобретению, может носить название первое поверхностно-активное вещество. Соответственно, первое поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты

или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля. Дополнительное поверхностно-активное вещество может присутствовать в композиции или сердцевине, например, в образующей гидрогель полимерной матрице, или в дисперсной фазе, или и там, и там. Дополнительное поверхностно-активное вещество может также присутствовать в одной или нескольких оболочках, содержащихся в композиции или нанесенных на сердцевину. Подходящие дополнительные поверхностно-активные вещества могут являться анионными, катионными, цвиттерионными или неионными.

В настоящем описании и формуле изобретения согласно настоящему описанию изобретения термин "сурфактант" используют как сокращения для "поверхностно-активного средства". Для целей настоящего описания и формулы изобретения, принято считать, что существуют четыре основных классификации поверхностно-активных веществ; в связи с этим, дополнительное поверхностно-активное вещество может являться: анионным, катионным, неионным и амфотерным (цвиттерионным). Неионное поверхностно-активное вещество остается целым, не характеризуется зарядом в водных растворах и не диссоциирует на положительные и отрицательные ионы. Анионные поверхностно-активные вещества являются водорастворимыми, характеризуются отрицательным зарядом и диссоциируют на положительные и отрицательные ионы при помещении в воду. Отрицательный заряд снижает поверхностное натяжение воды и действует в качестве поверхностно-активного средства. Катионные поверхностно-активные вещества характеризуются положительным зарядом, а также диссоциируют на положительные и отрицательные ионы при помещении в воду. В этом случае, положительные ионы снижают поверхностное натяжение воды и действуют в качестве поверхностно-активного вещества. Амфотерное (цвиттерионное) поверхностно-активное вещество приобретает положительный заряд в кислых растворах и ведет себя как катионное поверхностно-активное вещество, или оно приобретает отрицательный заряд в щелочном растворе и действует как анионное поверхностно-активное вещество.

Дополнительное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) можно выбрать из следующего: анионные поверхностно-активные вещества и их комбинации; неионные поверхностно-активные вещества и их комбинации; и комбинация анионного поверхностно-активного вещества (например, одно такое поверхностно-активное вещество или их множество) и неионного поверхностно-активного вещества (например, одно такое поверхностно-активное вещество или их множество). Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой анионное поверхностно-активное вещество.

Соответственно, согласно варианту осуществления жидкая композиция содержит водную фазу, содержащую образующий гидрогель полимер, первое поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в водной фазе, в которой растворен циклоспорин, причем первое поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, и первое поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем жидкая композиция дополнительно содержит второе поверхностно-активное вещество, предпочтительно при этом второе поверхностно-активное вещество представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Второе поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве, составляющем 10-70 или 15-60 мг/г.

Более того, согласно варианту осуществления композиция содержит циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, первое поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем первое поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем композиция дополнительно содержит второе поверхностно-активное вещество, предпочтительно при этом второе поверхностно-активное вещество представляет собой анионное поверхностно-активное вещество.

Поверхностно-активные вещества также можно классифицировать в соответствии с их гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), который представляет собой величину степени, в которой поверхностно-активное вещество является гидрофильным или липофильным, что определяют по расчету значений для различных участков молекулы, как описано (изначально для неионных поверхностно-активных веществ) Griffin в 1949 г. и 1954 г. и позже Davies. Согласно способам применяют формулу к молекулярной массе целой молекулы и гидрофильной и липофильной частей с получением произвольной (полуэмпирической) шкалы значений не более 40, хотя обычно в диапазоне 0-20. Значение ГЛБ, составляющее 0, соответствует полностью гидрофобной молекуле, и значение 20 будет соответствовать молекуле, полностью состоящей из гидрофильных компонентов. Значение ГЛБ можно использовать, чтобы спрогнозировать поверхностно-активные свойства молекулы.

Значение ГЛБ	Предполагаемые свойства
0 - 3	пеногаситель
4 - 6	W/O эмульгатор
7 - 9	смачивающее средство
8 - 18	O/W эмульгатор
13 - 15	типично для детергентов
10 - 18	солубилизатор или гидротроп

Хотя числовые значения ГЛБ присваивают поверхностно-активным веществам, отличным от неионных, для которых была изобретена система, числовые значения ГЛБ для анионных, катионных, неионных и амфотерных (цвиттерионных) поверхностно-активных веществ могут характеризоваться меньшей значимостью и часто представляют относительное или сравнительное числовое значение и не представляет собой результат математического расчета. Вот почему возможно, что поверхностно-активные вещества характеризуются значением ГЛБ, выше "максимального", составляющего 20. Числовые значения ГЛБ, тем не менее, можно применять для описания требования к ГЛБ в отношении желательного применения данной эмульсионной системы для достижения хорошей эффективности.

Неионные поверхностно-активные вещества

Дополнительное поверхностно-активное вещество (второе поверхностно-активное вещество) может представлять собой или может содержать по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, выбранное из следующих неионных поверхностно-активных веществ.

Поверхностно-активные вещества, представляющие собой сложный моноэфир ПЭГ и жирной кислоты, поверхностно-активные вещества, представляющие собой сложный диэфир ПЭГ и жирной кислоты, смеси поверхностно-активных веществ, представляющих собой сложный моноэфир ПЭГ и жирной кислоты и сложный диэфир ПЭГ и жирной кислоты, сложные эфиры ПЭГ-глицерина и жирной кислоты, перизтерифицированные продукты масел и спиртов, сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот, полиглицеризированные жирные кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, моно- и диглицеридные поверхностно-активные вещества, поверхностно-активные вещества, относящиеся к стерину и производному стерина, сложные эфиры ПЭГ-сорбитана и жирной кислоты, сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты, простые алкиловый эфиры полиэтиленгликоля, поверхностно-активные вещества, представляющие собой сложные эфиры Сахаров, поверхностно-активные вещества, представляющие собой алкилфенол полиэтиленгликоля, блок-сополимеры РОЕ-РОР, фосфолипиды.

Поверхностно-активное вещество, представляющее собой сложный моноэфир ПЭГ и жирной кислоты, например, ПЭГ 4-100 монолаурат, ПЭГ 4-100 моноолеат, ПЭГ 4-100 моностеарат, ПЭГ-лаурат, ПЭГ-олеат, ПЭГ стеарат, и ПЭГ-рицинолеат. Поверхностно-активное вещество, представляющее собой сложный диэфир ПЭГ и жирной кислоты, например, ПЭГ-дилаурат; ПЭГ-диолеат, ПЭГ-дистеарат, ПЭГ-дипальмитат. Смесь сложных моно- и диэфиров ПЭГ и жирной кислоты.

Сложный эфир ПЭГ-глицерина и жирной кислоты, например, ПЭГ-глицериллаурат, ПЭГ-глицерилстеарат, ПЭГ-глицерилолеат.

Сложные эфиры ПЭГ-сорбитана и жирной кислоты, например, ПЭГ-сорбитанлаурат, ПЭГ-сорбитанмонолаурат, ПЭГ-сорбитанмонопальмитат, ПЭГ-сорбитанмоностеарат, ПЭГ-сорбитантристеарат, ПЭГ-сорбитантетрастеарат, ПЭГ-сорбитанмоноолеат, ПЭГ-сорбитанолеат, ПЭГ-сорбитантриолеат, ПЭГ-сорбитантетраолеат, ПЭГ-сорбитанмоноизостеарат, ПЭГ-сорбитгексаолеат, ПЭГ-сорбитгексастеарат.

Сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, например, пропиленгликольмонокаприлат, пропиленгликольмонолаурат, пропиленгликольолеат, пропиленгликольмиристат, пропиленгликольмоностеарат, пропиленгликольгидроксистеарат, пропиленгликольрицинолеат, пропиленгликольизостеарат, пропиленгликольмоноолеат, пропиленгликольдикаприлат/дикапрат, пропиленгликольдиооктаноат, пропиленгликолькаприлат/капрат, пропиленгликольдилаурат, пропиленгликольдистеарат, пропиленгликольдикаприлат, пропиленгликольдикапрат.

Сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, например, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмоностеарат, сорбитантриолеат, сорбитансесквиолеат, сорбитантристеарат, сорбитанмоноизостеарат, сорбитансесквистеарат.

Сложные эфиры низшего спирта и жирной кислоты, например, этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, этиллинолеат, изопропиллинолеат.

Блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, например, полксамер 105, полксамер 108, полксамер 122, полксамер 123, полксамер 124, полксамер 181, полксамер 182, полксамер 183, полксамер 184, полксамер 185, полксамер 188, полксамер 212, полксамер 215, полксамер 217, полксамер 231, полксамер 234, полксамер 235, полксамер 237, полксамер 238, полксамер 282, полксамер 284, полксамер 288, полксамер 331, полксамер 333, полксамер 334, полксамер 335, полксамер 338, полксамер 401, полксамер 402, полксамер 403, полксамер 407.

Полиглицеризированные жирные кислоты, например, полиглицерилстеарат, полиглицерилолеат,

полиглицерилизостеарат, полиглицериллаурат, полиглицерилрицинолеат, полиглицериллинолеат, полиглицерилпентаолеат, полиглицерилдиолеат, полиглицерилдистеарат, полиглицерилтриолеат, полиглицерилсептаолеат, полиглицерилтетраолеат, полиглицерилдекаизостеарат, полиглицерилдекаолеат, полиглицерилмоноолеат, диолеат, полиглицерилполирицинолеат.

Простые алкиловый эфиры ПЭГ, например, простой олеиловый эфир ПЭГ, простой лауриловый эфир ПЭГ, простой цетиловый эфир ПЭГ, простой стеариловый эфир ПЭГ.

Алкилфенолы ПЭГ, например, нонилфенол ПЭГ, простой октилфеноловый эфир ПЭГ.

Продукты переэтерификации спирта или полиатомного спирта природными или гидрогенизированными маслами, например, ПЭГ-касторовое масло, ПЭГ-гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-кукурузное масло, ПЭГ-миндальное масло, ПЭГ-масло абрикосовых косточек, ПЭГ-оливковое масло, ПЭГ-6-арахисовое масло, ПЭГ-гидрогенизированное пальмоядровое масло, ПЭГ-пальмоядровое масло, ПЭГ-триолеин, ПЭГ-кукурузные глицериды, ПЭГ-миндальные глицериды, ПЭГ-триолеат, ПЭГ-каприловый/каприновый триглицерид, лауроилмакроголглицерид, стеароилмакроголглицерид, сложные моно-, ди-, три-, тетраэфиры растительных масел и сорбита, пентаэритритилтетраизостеарат, пентаэритритилдистеарат, пентаэритритилтетраолеат, пентаэритритилтетрастеарат, пентаэритритилтетракаприлат/тетракапрат, пентаэритритилтетраоктаноат.

Жирорастворимые витамины, например, витамины А, D, E, K и их изомеры, аналоги и производные. Производные включают в себя, например, сложные эфиры органической кислоты указанных жирорастворимых витаминов, например, сложные эфиры витамина E или витамина A с янтарной кислотой. Производные указанных витаминов включают в себя токоферил-ПЭГ-1000-сукцинат (витамин E TPGS) и другие производные токоферил-ПЭГ-сукцината с различными молекулярными массами ПЭГ-фрагмента, например, ПЭГ 100-8000.

Стерины или производные стерина (например, эстерифицированные или этерифицированные стеринины, как, например, пегилированные стеринины), например, холестерин, ситостерин, ланостерин, простой эфир ПЭГ-холестерина, ПЭГ-холестанол, фитостерин, ПЭГ-фитостерин.

Сложные эфиры Сахаров, например, дистеарат сахарозы, дистеарат/моностеарат сахарозы, дипальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, монопальмитат сахарозы, монолаурат сахарозы, алкилглюкозид, алкилмальтозид, алкилмальтотриозид, алкилглицозиды, производные и другие типы сахаров: глюкоамиды.

Карбоксилаты (в частности, сложные эфиры карбоксилата), например, эфирные карбоксилаты, сукцинированные моноглицериды, натрийстеарилфумарат, гидросукцинированный стеароилпропиленгликоль, моно/диацетилованные сложные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов, сложные глицерил-лакто-эфиры жирных кислот; ациллактаты: лактиловые сложные эфиры жирных кислот, кальций/натрийстеароил-2-лактат, кальций/натрийстеароиллактат, альгинатные соли, пропиленгликольальгинат.

Моноглицерид, диглицерид или триглицерид жирной кислоты или их комбинация.

Анионные поверхностно-активные вещества

Дополнительное поверхностно-активное вещество (второе поверхностно-активное вещество) может представлять собой или может содержать по меньшей мере одно анионное поверхностно-активное вещество.

Второе поверхностно-активное вещество может представлять собой соль жирной кислоты или соль желчной кислоты, например, натрийкапроат, натрийкаприлат, натрийкапрат, натрийлаурат, натриймиристат, натриймиристолат, натрийпальмитат, натрийпальмитолеат, натрийолеат, натрийрицинолеат, натрийлинолеат, натрийлиноленат, натрийстеарат, натрийлаурилсульфат, натрийтетрадецилсульфат, натрийлаурилсаркозинат, натрийдиктилсульфосукцинат; натрийхолат, натрийтаурохолат, натрийглицохолат, натрийдезоксихолат, натрийтауродезоксихолат, натрийглицодезоксихолат, натрийурсодезоксихолат, натрийхенодесоксихолат, натрийтаурохенодесоксихолат, натрийглицохенодесоксихолат, натрийхолилсаркозинат и натрий-N-метилтаурохолат. Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой натрийлаурилсульфат.

Фосфолипиды, например, яичный/соевый лецитин, кардиолипин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидная кислота, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин.

Сложные эфиры ортофосфорной кислоты, характеризующиеся общей формулой $RO-PO_3-M^+$, где группа R представляет собой образующую сложный эфир группу, например, группу алкила, алкенила или арила, необязательно замещенную ПЭГ-фрагментом, через который группа алкила, алкенила или арила соединена с фосфатным фрагментом. R может представлять собой остаток длинноцепочечного (например, $>C_9$) спирта или фенола. Конкретные примеры включают в себя фосфат простого олеилового эфира диэтаноламмонийполиоксиэтилена-10, продукты эстерификации жирных спиртов или этоксилаты жирных спиртов с ортофосфорной кислотой или ангидридом.

Сульфаты и сульфонаты (в частности, их сложные эфиры), например, этоксилированные алкилсульфаты, алкилбензолсульфоны, α -олефинсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты, сульфонаты алкилглицерилового эфира, октилсульфосукцинатдинатрий, динатрийундециленамидо-МЕА-сульфосукцинат, алкилфосфаты и фосфаты алкиловых эфиров.

Катионные поверхностно-активные вещества

Дополнительное поверхностно-активное вещество (второе поверхностно-активное вещество) может представлять собой или может содержать по меньшей мере одно катионное поверхностно-активное вещество, выбранное из следующих катионных поверхностно-активных веществ.

Гексадецилтриаммонийбромид, додециламмонийхлорид, соли алкилбензилдиметиламмония, соли диизобутилфеноксиддиметилбензиламмония, соли алкилпиридиния; бетаины (триалкилглицин): лаурильбетаин (N-лаурил,N,N-диметилглицин); этоксилированные амины: полиоксиэтилен-15-кокосовый амин, алкил-амины/диамины/четвертичные амины и алкиловый сложный эфир.

Эмульгаторы

Поверхностно-активное вещество может действовать как эмульгатор, такие поверхностно-активные вещества включают в себя неионные эмульгаторы, например, выбранные из следующего: смесь тристеарет-4-фосфата, этиленгликольпальмитостеарата и диэтиленгликольпальмитостеарата (например, продаваемая под торговым названием SEDFOS™ 75); сложные эфиры сорбитана, например, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат (например, продукты, продаваемые под торговым названием Span®), ПЭГ-8-пчелиный воск, например, продаваемый под торговым названием Apifil®; смесь цетилового спирта, цетет-20 и стеарет-20 (например, Emulcire™ 61 WL 2659); смесь ПЭГ-6-стеарата и ПЭГ-32-стеарата (например, Tefose® 1500); смесь ПЭГ-6-пальмитостеарата, этиленгликольпальмитостеарата и ПЭГ-32-пальмитостеарата (например, Tefose® 63); триглицериндиизостеарат (например, продукты, продаваемые под торговым названием Plurol Diisostearique®); полиглицерил-3-диолеат (например, продукты, продаваемые под торговым названием Plurol® Oleique).

Предпочтительные вторые поверхностно-активные вещества

Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Например, второе поверхностно-активное вещество может представлять собой алкилсульфат, например, натрийдодецилсульфат.

Второе поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве, составляющем 10-70 мг/г или 15-60 мг/г.

Второе поверхностно-активное вещество может представлять собой соль жирной кислоты или соль желчной кислоты, например, натрийкапроат, натрийкаприлат, натрийкапрат, натрийлаурат, натриймиристат, натриймиристолат, натрийпальмитат, натрийпальмитолеат, натрийолеат, натрийрицинолеат, натрийлинолеат, натрийлиноленат, натрийстеарат, натрийлаурилсульфат, натрийтетрадецилсульфат, натрийлаурилсаркозинат, натрийдиктилсульфосукцинат; натрийхолат, натрийтаурохолат, натрийгликохолат, натрийдезоксикхолат, натрийтауродезоксикхолат, натрийгликодесоксикхолат, натрийурсодесоксикхолат, натрийхенодесоксикхолат, натрийтаурохенодесоксикхолат, натрийгликохенодесоксикхолат, натрийхолилсаркозинат и натрий-N-метилтаурохолат. Второе поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой натрийлаурилсульфат.

Другие вспомогательные вещества

Композиция необязательно содержит одно или несколько следующих дополнительных веществ или категорий веществ. Например, композиция может содержать протектор, такой как, например, ингибитор протеолитического фермента или протектор против кислотного разложения или их оба (например, щелочь, например, гидроксид натрия); адгезивную молекулу, такую как, например, муко- или био-адгезив; вспомогательные вещества для обеспечения максимальной растворимости активного ингредиента; вспомогательные вещества для обеспечения максимальной проницаемости активного ингредиента в ЖКТ. Типичные вспомогательные вещества для усиления проницаемости эпителиального барьера включают в себя без ограничения натрийкапрат, натрийдодеканоат, натрийпальмитат, SNAC, хитозан и его производные, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, простые полиэфиры, соли желчных кислот, фосфолипиды, алкилполиглюкозиды, сложные эфиры Сахаров, ингибиторы гидроксилазы, антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота) и/или доноры оксида азота. Предыдущий перечень представляет особый интерес для усиления проницаемости в подвздошной кишке.

Для усиления проницаемости в толстой кишке типичные вспомогательные вещества включают в себя без ограничения натрийкапрат, натрийдодеканоат, натрийпальмитат, SNAC, хитозан и его производные, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, простые полиэфиры, соли желчных кислот, фосфолипиды, алкилполиглюкозиды, ингибиторы гидроксилазы, антиоксиданты (необязательно выбранные из следующего: куркуминоиды, флавоноиды, куркумин, бета-каротин, α-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбат, лазароид, карведиллол, бутилированный гидрокситолуол, пропилгаллат, гидралазин, карнозиновая кислота, витамин Е, лецитин олецитин (вителин), вегилецитин, фумаровая кислота или лимонная кислота) и/или доноры оксида азота, включая в себя группы донора оксида азота, ковалентно прикрепленные к различным фармацевтически активным ингредиентам. Композиция может дополнительно содержать вспомогательные вещества или другие активные фармацевтические или другие ингредиенты для усиления локальной тканевой биодоступности в ЖКТ, например, в тонкой кишке или толстой кишке, включая в себя ингибиторы выкачивающего насоса, включая в себя без ограничения ингибиторы насоса Pgp (необязательно выбранные из НПВС, циметидина, омепразола, витамина Е TPGS,

верапила, хинидина, PSC833, ампренавира (APV), индинавира (IDV), нелфинавира (NFV), ритонавира (RTV) и саквинавира (SQV)), и ингибиторы метаболизма, включая в себя без ограничения ингибиторы цитохрома P450, необязательно выбранные из следующего: эфирные масла, циметидин, поверхностно-активные вещества (например, кремофор), масла, омепразол, верапамил, ритонавир и карбамазепин, а также растительные экстракты, например, из цитрусовых. В связи с этим, композиция может дополнительно содержать ингибитор P450 для дополнительного снижения метаболизма циклоспорина после введения композиции. Ингибитор P450 может действовать для ингибирования метаболизма циклоспорина в кишечнике и/или печени. Композиция может дополнительно содержать ингибитор Pgp. Необязательно композиция может содержать ингибитор P450 и ингибитор Pgp.

Композиция может дополнительно содержать вспомогательные вещества для усиления терапевтического потенциала активного ингредиента, например, циклоспорина А или другого иммунодепрессанта, на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, включая в себя подвздошную кишку и толстую кишку, включая в себя без ограничения ограничители абсорбции, такие эфирные масла, как, например, омега-3 масла, такие природные растительные экстракты, как, например, экстракты маргозы, ионообменные смолы, такие разлагаемые бактериями конъюгационные линкеры, как, например, азо-связи, такие полисахариды, как, например, амилоза, гуаровая камедь, пектин, хитозан, инулин, циклодекстрины, хондроитинсульфат, декстраны, гуаровая камедь и камедь бобов рожкового дерева, ингибиторы ядерного фактора каппа В, такие кислоты, как, например, фумаровая кислота, лимонная кислота и другие, а также их модификации.

Композиция может дополнительно содержать вспомогательные вещества для снижения системных побочных эффектов, ассоциированных с абсорбцией определенных активных ингредиентов, например, циклоспорина или других иммунодепрессантов, в ЖКТ, например, в тонкой кишке, включая в себя без ограничения такие антиоксиданты, как, например, куркуминоиды, флавоноиды или более конкретно включая в себя куркумин, бета-каротин, α -токоферол, аскорбат или лазаرويد.

Композиция дополнительно или отдельно может содержать антиоксиданты (такие как, например, аскорбиновая кислота или ВНТ-бутилгидрокситолуол), исправляющие вкус лекарственного средства или фоточувствительные компоненты или фотозащитные компоненты. Антиоксиданты можно включить в водную фазу (например, гидрофильные антиоксиданты) или в дисперсную фазу сердцевин (например, гидрофобные антиоксиданты, такие как, например, витамин Е), например, не более 1% по массе, предпочтительно 0,01-0,50% по массе, более предпочтительно 0,10-0,20% по массе.

Композиция может дополнительно содержать иммуноукрепляющие питательные вещества, такие как витамины А/В/С/Е; каротиноиды/бета-каротин и железо, марганец, селен, цинк, особенно если композиция содержит иммунодепрессант, как в случае иммунодепрессанта, направленного на подвздошную кишку и/или толстую кишку, например, толстую кишку. Такие питательные вещества могут присутствовать в композиции, или если композиция содержит оболочку, например, если она находится в форме сферы, питательные вещества можно включить в оболочку.

Композиция может также включать в себя другие хорошо известные вспомогательные вещества, используемые в фармацевтических композициях, включая в себя красители, исправляющие вкус лекарственного средства, разбавители, связующие и т.д. Присутствие таких необязательных дополнительных компонентов безусловно будет зависеть от конкретной выбранной лекарственной формы.

Форма, размер и геометрия

Композиция согласно настоящему изобретению могут приобретать неограниченное количество форм и размеров. В приведенном ниже разделе, описывающем способ получения композиции, представлены различные способы, включая в себя заливку или введение жидкой дисперсии в пресс-форму, где она затвердевает или может затвердевать. Таким образом, композицию можно получить в любой требуемой форме путем создания соответствующей пресс-формы (например, в форме диска, драже или таблетки). Тем не менее, не обязательно использовать пресс-форму. Например, композицию можно формовать в лист, например, в результате заливки жидкой дисперсии на плоскую поверхность, где она затвердевает или может затвердевать.

Композиция предпочтительно может находиться в форме сфер или сферических форм, полученных согласно приведенному ниже описанию. Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно находится в форме по существу сферических, бесшовных минисфер. Отсутствие швов на поверхности минисфер представляет собой преимущество, например, в дальнейшей обработке, например, нанесения оболочки, поскольку обеспечивает более однородное покрытие, текучесть и т.д. Отсутствие швов на минисферах также усиливает однородность растворения сфер.

Предпочтительный диапазон размеров или диаметров минисфер согласно настоящему изобретению можно выбрать во избежание удержания в желудке при пероральном введении минисфер. Лекарственные формы большего размера задерживаются в течение изменяющихся периодов времени в желудке и проходят сфинктер привратника только с пищей, тогда как меньшие по размеру частицы проходят привратник независимо от пищи. Выбор соответствующего диапазона размеров (см. ниже), таким образом, делает терапевтический эффект после введения дозы более однородным. По сравнению с однократным большим монолитным пероральным форматом, таким как, например, общепринятое прессованное драже,

популяция сфер, высвобождающихся в ЖКТ, (как это предусмотрено лекарственной формой согласно настоящему изобретению) обеспечивает повышенную дисперсию в просвете кишечника, тем самым усиливая абсорбцию посредством воздействия на большую площадь эпителия, и достигает большего местного покрытия в определенных частях ЖКТ, например, в толстой кишке). Сокращение времени удержания в илеоцекальном соединении представляет собой другое потенциальное преимущество.

Композиции согласно настоящему изобретению являются предпочтительно монолитными, иными словами, внутренне (т.е. в поперечном сечении) гомогенными, исключая возможную тонкую пленку материала матрицы и исключая любые слои оболочки.

Диаметр минисфер, предусмотренных составом согласно настоящему изобретению, как правило, находится в диапазоне, составляющем 0,5-10 мм с верхним пределом, составляющим предпочтительно 5 мм, например 2,5 мм. Особенно подходящий верхний предел составляет 2 мм или 1,7 мм. Нижний предел может предпочтительно составлять 1 мм, например 1,2 мм, более предпочтительно от 1,3 мм, наиболее предпочтительно от 1,4 мм. Согласно одному варианту осуществления диаметр составляет 0,5-2,5 мм, например 1-3 мм, 1-2 мм, 1,2-3 мм или 1,2-2 мм. Минисферы могут характеризоваться диаметром, не больше чем 2,5 мм, независимо от их минимального размера. Сферы могут характеризоваться диаметром, составляющим не больше чем 2 мм, независимо от их минимального размера.

Минисфера согласно представленному в настоящем документе описанию может характеризоваться аспектным отношением, составляющим не больше чем 1,5, например, составляющим не больше чем 1,3, например, составляющим не больше чем 1,2 и, в частности, составляющим 1,1-1,5, 1,1-1,3 или 1,1-1,2. Популяция минисфер, как описано в настоящем документе, например, по меньшей мере 10 сфер, может характеризоваться средним аспектным отношением, составляющим не больше чем 1,5, например, составляющим не больше чем 1,3, например, составляющим не больше чем 1,2 и, в частности, составляющим 1-1,5, 1-1,3 или 1-1,2. Аспектные отношения, упомянутые в этом абзаце, необязательно применимы к покрытым оболочкой минисферам и необязательно применимы к минисферам без оболочки. Среднее аспектное отношение, соответственно, определяют для популяции минисфер, например, по меньшей мере 10 минисфер, с использованием анализатора размера частиц, например, анализатора частиц Eureson™ от Innopharma Labs, Dublin 18, Ireland.

Минисферы согласно настоящему раскрытию, в связи с этим, могут характеризоваться раскрытым выше размером и аспектным отношением, составляющим 1-1,5. Сферы согласно настоящему раскрытию могут характеризоваться раскрытым выше размером и аспектным отношением, составляющим не больше чем 1,3, например, составляющим не больше чем 1,2 и, в частности, составляющим 1,1-1,5, 1,1-1,3 или 1,1-1,2.

Размер (диаметр) сфер можно измерить с помощью любой подходящей техники, например, микроскопии, просеивания, седиментации, способа с использованием зон с оптической чувствительностью, способа с использованием зон с электрической чувствительностью или рассеяния лазерного излучения. Для целей настоящего описания изобретения размер сфер измеряют с помощью аналитического просеивания согласно Общему испытанию USP (Фармакопея США) <786> способом I (USP 24-NF 18, (U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2000), pp. 1965-1967).

Согласно вариантам осуществления минисферы согласно настоящему изобретению являются монодисперсными. Согласно другим вариантам осуществления минисферы согласно настоящему изобретению не являются монодисперсными. Под термином "монодисперсный" подразумевается, что для популяции сфер (например, по меньшей мере 100, более предпочтительно по меньшей мере 1000) минисферы характеризуются коэффициентом вариации (CV) их диаметров составляет 35% или меньше, необязательно 25% или меньше, например, 15% или меньше, такой как, например, 10% или меньше и необязательно 8% или меньше, например, 5% или меньше. Конкретный класс полимерных сферы характеризуется CV, составляющим 25% или меньше. CV при ссылке на него в настоящем описании изобретения определяют как 100 раз (стандартное отклонение), деленное на среднее, где "среднее" представляет собой средний диаметр частиц, и стандартное отклонение представляет собой стандартное отклонение в размере частиц. Такое определение CV можно выполнить с использованием сита.

Согласно настоящему изобретению предусмотрены минисферы, характеризующиеся CV, составляющим 35%, и средним диаметром, составляющим 1-2 мм, например, 1,5 мм. Согласно настоящему изобретению также предусмотрены минисферы, характеризующиеся CV, составляющим 20%, и средним диаметром, составляющим 1-2 мм, например, 1,5 мм, а также минисферы, характеризующиеся CV, составляющим 10%, и средним диаметром, составляющим 1-2 мм, например, 1,5 мм. Согласно одному классу вариантов осуществления 90% минисфер характеризуются диаметром, составляющим 0,5-2,5 мм, например, 1-2 мм.

Лекарственные формы

Композиция согласно настоящему изобретению можно получить в виде лекарственной формы для перорального введения, подходящей для фармацевтического применения. Согласно тем вариантам осуществления, где состав находится в форме минисферы, настоящее изобретение предусматривает лекарственную форму, содержащую множество минисфер, например, в виде капсулы, таблетки, лекарственные формы с возможностью вскрытия и высыпания содержимого в пищу или саше. Минисферы также

могут представлять собой композицию для ректального или вагинального введения, например, в виде клизмы или суппозитория. Композицию, например, в форме минисфер, можно смешать в подходящей среде для обеспечения композиций суппозитория или клизмы. Подходящие среды для суппозитория и клизм хорошо известны и включают в себя, например, воск с низкой температурой плавления для суппозитория или подходящую среду на водной или масляной основе для композиции клизмы.

Жидкую композицию согласно настоящему изобретению можно составить в виде лекарственной формы для перорального, ректального или вагинального введения, подходящей для фармацевтического применения. Жидкую композицию можно ввести в состав твердой или мягкой желатиновой капсулы, суппозитория или клизмы. Доставку жидкой композиции в желудок можно осуществить посредством желудочной трубки для искусственного кормления, расположенной в желудке, или с помощью трубки для чрескожной эндоскопической гастростомии (PEG-трубки), как описано настоящем документе выше. Жидкую композицию также можно ввести напрямую в конкретные участки в ЖКТ, например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку или подвздошную кишку через пероральную или интраназальную трубку с выходом в требуемом месте в ЖКТ. Доставка жидкой композиции посредством трубки может происходить под действием гравитационного потока или под действием положительного давления с использованием насоса или шприцевой помпы и т.д.

Согласно вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая популяцию сфер, может быть представлена в единичной лекарственной форме, например, может содержаться в отдельной твердой гелевой капсуле, которая высвобождает сферы, например, в желудке. Альтернативно, сферы могут содержаться в саше или другом контейнере, который обеспечивает возможность высыпания сфер в пищу или напиток или введения через трубку для искусственного кормления, например, назогастральный зонд или дуоденальный зонд для искусственного кормления. Альтернативно, сферы можно вводить в виде таблетки, например, если популяция сфер спрессована в отдельную таблетку, как описано ниже. Альтернативно, сферы можно заполнить, например, спрессовать в специальную колпачок для бутылки, или иным образом они могут заполнить пространство в специальной колпачке для бутылки или другом элементе герметичного контейнера (или контейнера, подлежащего герметизации), например, при выкручивании колпачка бутылки сферы высвобождаются в жидкость или другое содержимое бутылки или флакона, так что сферы диспергируются (или растворяются) с перемешиванием или без него в таком содержимом. Жидкость или другое содержимое бутылки или флакона может необязательно содержать одно из нескольких дополнительных активных средств для облегчения общепринятого совместного введения композиции циклоспорина с другими активными средствами. Пример представляет собой Smart Delivery Cap, производимую Humana Pharma International (HPI) S.p.A, Milan, Italy.

Лекарственную форму можно составить таким образом, чтобы сферы согласно настоящему изобретению можно было дополнительно разработать для создания большей массы сфер, например, посредством прессования (с соответствующим связующим и/или наполнителем на масляной или порошковой основе, известным специалистам в настоящей области техники). Большая (например, спрессованная) масса сама по себе может принимать разнообразные формы, включая в себя формы драже, формы таблеток, формы капсул и т.д. Конкретная проблема, которую решает указанная версия варианта осуществления сфер, представляет собой "мертвое пространство" (выше осевшего содержимого в виде частиц) и/или "пустое пространство" (между элементами содержимого в виде частиц), как правило, встречающееся в твердых гелевых капсулах, заполненных порошками или гранулами. В случае таких заполненных гранулами или порошком капсул с мертвым/пустым пространством пациенту необходимо проглотить большую по размеру капсулу, чем это было бы необходимо, если бы капсулы не содержали такого мертвого пространства. Сферы согласно настоящему варианту осуществления настоящего изобретения можно легко спрессовать в капсулу, принимающую внутреннюю форму любой капсулы или может потребоваться оболочка, оставляющая намного меньшее, например, по сути, не оставляющая мертвого/пустого пространства. Альтернативно, мертвое или пустое пространство можно использовать для получения преимущества путем суспендирования сфер в носителе, таком как, например, масло, которое может являться инертным или может характеризоваться такими функциональными свойствами, как, например, усиление проницаемости или усиленное растворение, или может содержать активный ингредиент, являющийся одинаковым или отличающимся от любых активных ингредиентов в сфере. Например, твердые желатиновые или НРМС капсулы можно заполнить жидкой средой, комбинированной с непокрытыми и/или покрытыми оболочкой сферами. Жидкая среда может представлять собой один или несколько компонентов фазы, являющихся поверхностно-активными веществами, описанных в настоящем документе, или она может представлять собой одно или несколько поверхностно-активных веществ. Особенно предпочтительны, но неограничивающие примеры представляют собой кукурузное масло, сорбитантриолеат (продаваемый под торговым названием SPAN 85), пропиленгликоль дикаприлокапрат (продаваемый под торговым названием Labrafac), 2-(2-этоксипропан-2-ил)этанол (продаваемый под торговым названием Transcutol P) и полисорбат 80 (продаваемый под торговым названием Tween 80).

Согласно репрезентативному варианту осуществления сферы лекарственной формы получают, как описано в настоящем документе, например, путем смешивания вместе по меньшей мере со следующими материалами: образующий гидрогель полимер; масляная фаза, поверхностно-активное вещество, пред-

ставляющее собой или содержащее моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, причем поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, и циклоспорин А, соответственно, циклоспорин А, растворенный в масляной фазе, такой как жидкий липид, с образованием дисперсии циклоспорина А в образующем гидрогель полимере. Дисперсию иммобилизуют в пределах затвердевшей сферы путем выброса из одноканального сопла в подходящую охлаждающую текучую среду. После удаления охлаждающей текучей среды на сферу наносят оболочку модифицированного высвобождения (вторую оболочку) (соответственно, с подслоем под оболочкой модифицированного высвобождения), сферу с нанесенной оболочкой затем необязательно помещают в желатиновую или НРМС капсулу, подходящую для фармацевтического применения.

Соответственно, лекарственную форму получают в виде единичной лекарственной формы для перорального введения, содержащей от 0,1 до 1000 мг, необязательно от 1 до 500 мг, например, от 10 до 300 мг, от 15 до 300 мг или от 25 до 250 мг, соответственно, приблизительно 15 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг или приблизительно 250 мг циклоспорина А

Определение содержания и распределения составов

Идентичность и/или распределение одного или нескольких компонентов композиции согласно настоящему изобретению можно определить с помощью любого способа, известного специалистам в настоящей области техники. Распределение одного или нескольких компонентов композиции, например, можно определить с помощью технологии химической визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR). Технологию химической визуализации NIR можно использовать для получения изображений поверхности или поперечного сечения композиции, например, минисферы. На изображении, полученном с помощью данной техники, видно распределение одного или нескольких компонентов композиции. В дополнение к технологии химической визуализации NIR распределение одного или нескольких компонентов композиции, такой как минисфера, например, можно определить с помощью времяпролетной масс-спектрометрии вторичных ионов (ToFSIMS). Получение изображений с помощью ToFSIMS может выявить распределение одного или нескольких компонентов в композиции. На изображениях, полученных с помощью анализа ToFSIMS или анализа NIR, можно увидеть распределение компонентов по поверхности композиции или в поперечном сечении композиции. Описанные в этом абзаце способы являются применимыми, например, к композиции, содержащей полимерную матрицу, например, высушенный коллоид, раствор или дисперсию.

Фармакокинетика

Содержащие циклоспорин А композиции для перорального введения, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать, среди других признаков, благоприятный фармакокинетический профиль по сравнению с Neoral для перорального введения и/или с внутривенно вводимым циклоспорином А, как например, Sandimmun™.

Композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают пониженное среднее воздействие циклоспорина А в цельной крови после перорального введения по сравнению с пероральным введением Neoral™ в той же дозе циклоспорина А. Воздействие циклоспорина А в цельной крови можно определить путем измерения площади под кривой (AUC) зависимости концентрации циклоспорина А в цельной крови от времени после введения однократной дозы композиции, содержащей циклоспорин А. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), рассчитанную от начала введения доз ($t=0$) до последней измеряемой концентрации (t), обозначают "AUC_{0-t}". Соответственно, ссылка на "AUC_{0-24ч}" представляет собой AUC от $t=0$ до последней измеряемой точки через 24 ч после введения. AUC_{0-t} можно рассчитать с использованием хорошо известных способов, например, с помощью линейного трапециевого анализа. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированная на бесконечность, представляет собой "AUC_{0-inf}". AUC_{0-inf} рассчитывают с использованием известных способов как:

$$AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K_{el}}$$

где C_t = подобранная последняя ненулевая концентрация для данного лечения, AUC_{0-t} соответствует представленному выше определению; и K_{el} = константа скорости элиминации. K_{el} рассчитывают с помощью регрессионного анализа натурального $\log(Ln)$ профиля зависимости значений концентрации в цельной крови от времени.

Термин " C_{max} " относится к максимальной концентрации циклоспорина в цельной крови после введения однократной дозы композиции, содержащей циклоспорин А.

Термин " T_{max} " относится ко времени, затраченному на достижение C_{max} после перорального введения композиции, содержащей циклоспорин А.

Для статистического анализа данные РК логарифмически преобразовывали перед проведением ста-

статистического анализа. Как правило, статистические анализы проводят с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) и расчета 90% доверительного интервала для каждого фармакокинетического параметра ($C_{\max}$ и AUC).

Измерение и анализ AUC, $C_{\max}$ и $T_{\max}$ хорошо известны в настоящей области техники и их можно провести с использованием способов и техник, описанных более подробно в примерах или ссылаясь на такие стандартные учебники, как Remington, The Science and Practice of Pharmacy 22nd edition, или Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An integrated Textbook and Computer Simulations, Sara E. Rosenbaum, 2011 John Wiley & Sons. Во всех случаях ссылки на AUC, $C_{\max}$ и $T_{\max}$ представляют собой средние значения, измеренные после введения композиции, содержащей циклоспорин А, человеку, предпочтительно здоровому мужчине, натошак. Соответственно, субъекты, используемые в исследовании ПК, представляют собой взрослых мужчин массой приблизительно 70 кг (например, 70 ± 12 кг).

Соответственно, субъекты характеризуются индексом массы тела, составляющим приблизительно 25 кг/м^2 (например, $25 \pm 2,5 \text{ кг/м}^2$).

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает значение AUC и/или $C_{\max}$, как значение AUC или $C_{\max}$ "после перорального введения однократной дозы 75 мг циклоспорина А". Известно, что циклоспорин А проявляет приблизительно линейный фармакокинетический профиль согласно Отчету о государственной оценке EU HMA мягких капсул циклоспорина "Dospharma" DK/H/968/1-3/MR, стр. 4.

Соответственно, следует понимать, что ссылка на "AUC или $C_{\max}$ конкретного значения после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А человеку натошак, или на AUC или $C_{\max}$, прямо пропорциональные указанным, для общей дозы, отличной от 75 мг" означает, что значение AUC или $C_{\max}$ прямо пропорционально массе вводимой дозы циклоспорина А. В качестве примера, если однократная доза 150 мг циклоспорин А подлежала введению, то соответствующие значения AUC и $C_{\max}$ будут приблизительно в два раза превышать значения, полученные с помощью однократной дозы 75 мг циклоспорина А. Аналогично, введение однократной дозы, составляющей 37,5 мг циклоспорина А, как предполагают, будет обеспечивать значения AUC и $C_{\max}$, приблизительно отличающиеся в половину от наблюдаемых после введения 75 мг циклоспорина А. Пропорциональность от дозы для циклоспорина А применима в широком диапазоне дозировок циклоспорина А, например, от 0,1 до 1000 мг, соответственно, от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг, более конкретно от приблизительно 5 мг до приблизительно 350 мг.

Согласно одному варианту осуществления композиция обеспечивает среднее значение $AUC_{0-\text{inf}}$ в цельной крови, составляющее от приблизительно 140 до приблизительно 420 нг·ч/мл, например, от приблизительно 140 до приблизительно 350 нг·ч/мл, приблизительно 140 до приблизительно 400 нг·ч/мл, от приблизительно 150 до приблизительно 350 нг·ч/мл, от приблизительно 150 до приблизительно 300 нг·ч/мл, от приблизительно 180 до приблизительно 350 нг·ч/мл, от приблизительно 200 до приблизительно 400 нг·ч/мл или от приблизительно 180 до приблизительно 320 нг·ч/мл и среднее значение $C_{\max}$ в цельной крови, составляющее от приблизительно 25 до приблизительно 45 нг/мл после перорального введения композиции в виде однократной дозы, содержащей 75 мг циклоспорина А человеку натошак, или значения $AUC_{0-\text{inf}}$ и $C_{\max}$, прямо пропорциональные указанным, для общей дозы, отличной от 75 мг. Соответственно, композиция обеспечивает значение $T_{\max}$, составляющее от приблизительно 4 ч до приблизительно 8 ч, соответственно от приблизительно 4 ч до приблизительно 6 ч и, в частности, приблизительно 5 ч; или приблизительно 5,5 ч; или приблизительно 6 ч.

Концентрация циклоспорина А в образцах кала

Композиция циклоспорина может высвобождать циклоспорин А (предпочтительно в солюбилизированной форме, например, в виде раствора в масляной капле или в виде мицелл, содержащих циклоспорин А) в нижних отделах ЖКТ и, в частности, толстой кишке. Соответственно, композиция обеспечивает высокие локальные концентрации циклоспорина А в содержимом просвета и дополнительно приводит к абсорбции циклоспорина А в ткань ЖКТ. Концентрация циклоспорина А в просвете и ткани после перорального введения композиции согласно настоящему изобретению является повышенной относительно той, которая является результатом перорального введения Neoral™ или IV введения в виде Sandimmun™. Тем не менее, как обсуждалось выше, композиция согласно настоящему изобретению приводит к относительно низкому системному воздействию циклоспорина А в крови. Описанные в настоящем документе композиции циклоспорина, содержащие поверхностно-активное вещество, также могут снижать метаболизм циклоспорина А после высвобождения циклоспорина из композиции в ЖКТ.

Композиция циклоспорина может обеспечивать соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина А (например, сумме средних концентраций метаболитов AM4N и AM9, или сумме средних концентраций метаболитов AM1, AM9 и AM4N), составляющее больше чем 12:1. Соответственно, концентрацию метаболитов измеряют как сумму средней концентрации каждого метаболита, присутствующего в образце кала. Согласно одному варианту осуществления "концентрация метаболитов циклоспорина А" относится к сумме средних концентраций метаболитов AM4N + AM9, присутствующих в образце. Согласно другому варианту осуществления "концентрация

метаболитов циклоспорина А" относится к сумме средних концентраций метаболитов AM4N + AM9 + AM1, присутствующих в образце. Соответственно, согласно одному варианту осуществления соотношение средней концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов AM1, AM9 и AM4N составляет больше чем 12:1, например, от 20:1 до 40:1, от 20:1 до 35:1. Соответственно, соотношение циклоспорина А к концентрации метаболитов в образце кала определяют после перорального введения однократной дозы, составляющей 75 мг циклоспорина А. Тем не менее, также можно использовать другие дозы и режимы введения доз, такие как введение дозы два раза в день. Как описано выше, концентрации можно определить в образце кала, собранном через 12-28 ч после введения дозы композиции. Тем не менее, концентрации можно определить в кале, собранном в другие моменты времени после перорального введения композиции при условии, что прошло достаточно времени после перорального введения композиции для прохождения через кишечник так, чтобы циклоспорин и его метаболиты присутствовали в собранном образце кала. Предполагают, что соотношения циклоспорина к метаболитам, измеренные в собранных образцах кала, будут являться приблизительно одинаковыми, независимо от конкретного момента времени, в который собирали кал. Соответственно, не подразумевается, что ссылка в настоящем документе на забор образца кала через 12-28 ч является ограничивающей. Соответственно, соотношения циклоспорина к метаболитам измеряют в образцах кала, взятых от субъектов, которые подверглись воздействию регулярной ежедневной дозы композиции. После длительного периода ежедневного введения дозы предполагают, что будет достигнута равновесная концентрация циклоспорина и метаболитов и, таким образом, может быть достигнута меньшая изменчивость в измеренных концентрациях циклоспорина и метаболитов в кале. Соответственно, соотношение концентрации циклоспорина к концентрации метаболитов, например, можно измерить в образце кала, собранном через 4-6 ч после перорального введения последней дозы при пероральной схеме приема композиции один раз в день и схемы приема, содержащей пероральное введение композиции один раз в день (например, содержащей 75 мг циклоспорина А) в течение семи дней.

В качестве сравнения с композициями согласно настоящему изобретению, примеры в настоящем документе показывают, что пероральное введение Neoral™ приводит к соотношению концентрации циклоспорина А к концентрации метаболитов циклоспорина (AM4N + AM9), составляющему приблизительно 0,6:1, отражая относительно высокое системное воздействие и относительно низкое локальное тканевое воздействие в нижних отделах ЖКТ, в частности, в толстой кишке. Аналогично IV введение 2 мг/кг циклоспорина приводило к соотношению, составляющему от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 0,45:1.

Циклоспорин А в содержимом просвета и ткани ЖКТ

Высокую концентрацию циклоспорина А в содержимом просвета нижних отделов ЖКТ и концентрацию циклоспорина А в ткани ЖКТ можно определить с помощью измерения концентрации циклоспорина А в содержимом просвета и образцах ткани, взятых в конкретных местах в ЖКТ. Концентрации циклоспорина А во внутритолстокишечном кале и ткани толстой кишки можно измерить у пациентов - людей, как описано в протоколах, описанных в примерах. Содержащая циклоспорин композиция обеспечивает высокие концентрации циклоспорина А в слизистой и подслизистой (т.е. внутренних тканях), например, толстой кишки. Концентрацию циклоспорина А в тканях толстой кишки можно измерить путем получения среза ткани толстой кишки, разделения слоев ткани (например, слизистого, подслизистого и наружный мышечный слой) и измерения концентрации циклоспорина в каждом из соответствующих слоев ткани.

Присутствие высокой концентрации циклоспорина А в просвете толстой кишки, обеспечиваемой композицией согласно настоящему изобретению, как предполагают, обеспечивает концентрационный градиент, который действует для стимуляции абсорбции циклоспорина А (предпочтительно в солюбилизированной форме) в собственную пластинку слизистой оболочки толстой кишки, где преобладают основные целевые разрегулированные иммунные клетки, ассоциированные со многими воспалительными заболеваниями толстой кишки. В связи с этим, композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают локальное местное лечение подвергнутой заболеванию ткани толстой кишки и, как предполагают, являются применимыми в лечении состояний, таких как неспецифический язвенный колит и другие воспалительные заболевания, поражающие по меньшей мере толстую кишку. В отличие от этого, пероральное введение Neoral™ обеспечивает относительно низкую внутрипросветную концентрацию циклоспорина А к внутренним тканям толстой кишки. Внутривенное введение циклоспорина А в виде Sandimmun™ снижает метаболизм в кишечнике и может обеспечивать концентрации метаболитов в кале, сходные с концентрациями, обеспечиваемыми композицией для перорального введения согласно настоящему изобретению. Тем не менее, IV введение циклоспорина приводит к существенно повышенному системному воздействию и, более того, к тому, что относительно высокие дозы IV циклоспорина могут быть необходимыми для обеспечения терапевтических концентрации циклоспорина в ткани толстой кишки по сравнению с пероральным введением композиции согласно настоящему изобретению.

В связи с этим, содержащая циклоспорин композиция, как предполагают, может обеспечивать терапевтический эффект при более низких дозах, чем Neoral и/или Sandimmun™, таким образом, дополни-

тельно минимизируя побочные эффекты, ассоциированные с системным воздействием циклоспорина А. Некоторое высвобождение циклоспорина А из композиции может происходить по мере того, как композиция проходит через ЖКТ, и высвобождение циклоспорина может происходить не исключительно в толстой кишке. В связи с этим, такая композиция согласно настоящему изобретению может обеспечивать локально действующий циклоспорин А по меньшей мере в толстой кишке и в других частях ЖКТ, например, в прямой кишке и подвздошной кишке, в связи с этим, композиция может обеспечивать терапевтический эффект в лечении или профилактике состояний, поражающих не только толстую кишку, но также другие части ЖКТ, как описано в настоящем документе.

Измерение концентрации циклоспорина в ткани толстой кишки и внутритолстокишечном кале людей можно проводить, как описано в примерах. Соответственно, образцы ткани толстой кишки получали от пациента, который получил пероральное лечение с помощью содержащей циклоспорин композиции, путем сигмоидоскопии с использованием, например, биопсийных щипцов с зажимом, для получения образцов ткани толстой кишки. Соответственно, сигмоидоскопия представляет собой гибкую сигмоидоскопию. Сигмоидоскопию предпочтительно проводят на неподготовленном кишечнике (за исключением воздуха и воды) с тем, чтобы полученные образцы ткани насколько это возможно воспроизводили *in vivo* состояние ткани, которое иначе могло бы быть нарушено обширной подготовкой кишечника. Размер биоптатов, соответственно, составлял приблизительно 5 мм и оптимально по меньшей мере по 5 биоптатов с интервалом в приблизительно 1 см друг от друга получали от субъекта. Предпочтительно биоптаты получали насколько это возможно ближе к селезеночный изгиб ободочной кишки. Альтернативно, биоптаты также можно получить из сигмовидной ободочной кишки. Каждый биоптат необходимо промыть физиологическим раствором, высушить промокающим и затем хранить при низкой температуре, соответственно, при приблизительно -70°C , до анализа. Образцы ткани можно анализировать напрямую в отношении концентрации циклоспорина А, присутствующего в ткани. Тем не менее, предпочтительно из образца вначале удаляют слизистый слой, присутствующий на поверхности ткани так, чтобы измеренная концентрация циклоспорина представляла собой концентрацию циклоспорина, присутствующего в эпителиальной и слизистой ткани. Слизистый слой можно удалить путем отмывки таким подходящим растворителем, как N-ацетилцистеин в воде. Удаление слизистого слоя обеспечивает то, что измеренная концентрация циклоспорина является репрезентативной для концентрации, абсорбированной в ткань, а не слизистый слой. Циклоспорин, присутствующий в слизистом слое, можно определить путем анализа смывов со слизистой. Подходящие способы получения и анализа ткани толстой кишки представлены в разделе примеров.

Образцы внутритолстокишечного кала соответствующим образом собирали приблизительно из того же места в пределах толстой кишки, что и тканевые биоптаты, с тем, чтобы измерение концентрации циклоспорина в ткани и внутритолстокишечном кале представляло концентрации, присутствующие приблизительно в одном и том же месте в пределах толстой кишки.

Тканевые биоптаты и образцы внутритолстокишечного кала следует получать после достаточной продолжительности введения доз циклоспорина для достижения равновесных концентраций в толстой кишке. Например, забор биоптатов и образцов кала, соответственно, можно проводить через 7 дней ежедневного перорального приема доз композиции. Биоптаты и образцы внутритолстокишечного кала, соответственно, получают одновременно в пределах 4-6 ч после последней дозы в 7-дневной схеме приема.

Соотношение средней концентрации циклоспорина А, присутствующего во внутритолстокишечном кале, к средней концентрации циклоспорина А, присутствующего в ткани толстой кишки, у взрослого пациента - человека после перорального введения композиции составляет больше чем 30:1, например, больше чем приблизительно 40:1 или больше чем приблизительно 50:1. Соотношение средней концентрации циклоспорина А, присутствующего во внутритолстокишечном кале, к средней концентрации циклоспорина А, присутствующего в ткани толстой кишки, может составлять от приблизительно 30:1 до приблизительно 500:1, от приблизительно 50:1 до приблизительно 500:1, необязательно от приблизительно 80:1 до приблизительно 300:1 или необязательно от приблизительно 100:1 до приблизительно 250:1. Напротив, в примерах показано, что IV введение Sandimmun приводит к соотношению концентрации циклоспорина А во внутритолстокишечном кале к концентрации циклоспорина А в ткани, составляющему приблизительно 3:1.

Ссылки на "среднее" значение в отношении анализа РК, ткани и кала, описанных в настоящем документе, если не указано иное, представляют собой ссылку на арифметическое среднее значение измеренных значений.

Профиль растворения

Содержащие циклоспорин композиции обеспечивают композиции со специфическим *in vitro* профилем растворения для высвобождения циклоспорина А из композиции. Композиции демонстрируют минимальное высвобождение циклоспорина А в желудке и верхних отделах ЖКТ, таких как двенадцатиперстная кишка и тощая кишка, и повышенное высвобождение по меньшей мере в толстой кишке. *In vivo* высвобождение можно моделировать с использованием двухстадийного *in vitro* испытания на растворение, в котором композицию подвергают действию 0,1N. HCl в течение двух часов для имитации pH сре-

ды желудка и затем подвергают действию pH 6,8 в течение 22 ч (путем добавления достаточного количества 0,2 М раствора трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% натрийдодецилсульфат (SDS)) для имитации pH в тонкой кишке и нижних отделах ЖКТ.

Ссылка на "двухстадийное испытание на растворение с использованием аппарата II согласно Фармакопее США со скоростью вращения лопастей, составляющей 75 об/мин и температурой среды растворения, составляющей 37°C; причем для первых 2 ч испытания на растворение среда растворения представляет собой 750 мл 0,1н. HCl, и через 2 ч 250 мл 0,2 М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% SDS, добавляют к среде растворения и pH доводят до pH 6,8" представляет собой *in vitro* испытание, проводимое согласно USP <711> Испытание на растворение с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), который работает со скоростью вращения лопастей, составляющей 75 об/мин и со средой растворения при температуре, составляющей 37±0,5°C. В начале испытания (t=0) образец помещают в кислую среду растворения. Через 2 ч аликвоту среды отбирают для последующего анализа и немедленно (соответственно, в пределах 5 мин) начинают вторую стадию испытания на растворение. На второй стадии испытания на растворение 250 мл 0,2М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% натрийдодецилсульфат (SDS), добавляют к среде растворения и pH доводят до 6,8±0,05 с использованием 2 н. NaOH или 2н. HCl при необходимости. Образцы среды растворения отбирают в моменты времени в течение второй стадии испытания, например, через 4, 6, 12 и 24 ч от начала испытания (т.е. от t=0 в начале первой стадии). Образцы анализируют в отношении циклоспорина А, растворенного в среде. Значение "% высвобожденного" представляет собой количество циклоспорина А в растворе в соответственной среде растворения в конкретный момент времени по отношению к количеству циклоспорина в композиции в начале испытания. Концентрации циклоспорина А в образце можно измерить с использованием стандартных техник, таких как обращенно-фазовая ВЭЖХ, как проиллюстрировано в примерах. Ссылки на "двухстадийное испытание на растворение" в настоящем документе также относятся в указанному способу испытания.

In vitro профиль растворения композиции согласно настоящему изобретению описан выше в кратком раскрытии настоящего изобретения.

Способы получения

Различные способы можно использовать для получения составов согласно настоящему изобретению.

Согласно тем вариантам осуществления, в которых состав содержит активный ингредиент в нерастворимой в воде полимерной матрице, основной способ получения сердцевины состоит в смешивании жидкой формы материала матрицы, например, материала образующей гидрогель полимерной матрицы (например, поли(амиды), поли(аминокислоты), гиалуроновая кислота; липопротеины; поли(сложные эфиры), поли(ортосложные эфиры), поли(уретаны) или поли(акриламиды), поли(гликолевая кислота), поли(молочная кислота) и соответствующие сополимеры (сополимер молочной и гликолевой кислоты; PLGA); силоксан, полисилоксан; сополимер диметилсилоксана/метилвинилсилоксана; диметилвиниловый или триметилвый сополимер диметилсилоксана/метилвинилсилоксана/метилгидросилоксана; полимеры силикона; алкилсиликон; диоксид кремния, силикат алюминия, силикат кальция, силикат алюминия-магния, силикат магния, диатомовый кремнезем и т.д., как описано в более общем смысле в другом месте в настоящем документе), с активным ингредиентом с образованием смеси, которая может принимать форму суспензии, раствора или коллоида. Смесь обрабатывают с образованием композиции или сердцевины. Например, композиции можно придать требуемую форму с использованием способ формования или экструзии горячего расплава с образованием сфер.

Способы получения композиции и сердцевины, содержащих поверхностно-активное вещество, циклоспорин, масляную фазу и водорастворимую полимерную матрицу, описаны ниже. Как правило, указанные сердцевины покрыты оболочкой.

Как правило, описанные в настоящем документе способы получения предусматривают смешивание жидкост(ей). Такие способы смешивания необходимо проводить при температурах, при которых вещества, подлежащие смешиванию в жидком состоянии, находятся в жидкой форме. Например, термообратимые гелеобразующие средства необходимо смешивать при температуре, при которой они находятся в жидком состоянии, например, при температуре, составляющей 50-75°C, например, 50-70°C или 55-75°C, например, 60-70°C и согласно конкретным вариантам осуществления приблизительно 55°C или 65°C в случае смешивания составов, содержащих водный желатин. Аналогично, другие компоненты состава, возможно, необходимо нагреть, чтобы расплавить компонент, например, воски или поверхностно-активные вещества, которые можно использовать в дисперсной фазе.

Жидкую композицию, композицию или сердцевину, содержащие поверхностно-активное вещество, масляную фазу, образующий гидрогель полимер и циклоспорин, как раскрыто в настоящем документе, можно получить путем смешивания материалов, содержащих, например, воду, образующий гидрогель полимер и второе поверхностно-активное вещество, с образованием водной непрерывной фазы, и смешивания с дисперсной фазой. По меньшей мере одна из водной фазы и дисперсной фазы содержит циклоспорин, циклоспорин может являться растворенным в фазе, которая его содержит, например, обе фазы

могут представлять собой прозрачную жидкость до того, как их смешают вместе. Дисперсная фаза (масляная фаза) предпочтительно может содержать циклоспорин, (например, дисперсная фаза, содержащая масло, необязательный растворитель, циклоспорин и первое поверхностно-активное вещество) с водной фазой с образованием коллоида. Коллоид может характеризоваться формой эмульсии или микроэмульсии, причем дисперсная фаза является диспергированной в водной непрерывной фазе. Указанный коллоид может необязательно представлять жидкую композицию согласно настоящему изобретению. Для получения композиции согласно настоящему изобретению или сердцевине, затем вызывают гелеобразование или позволяют произойти гелеобразованию у образующего гидрогель полимера с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы. Соответственно, способ предусматривает составление или обработку композиции в требуемую форму, например, сферу (которая также называется "минисфера"), причем способ формирования может предусматривать формование, но предпочтительно предусматривает выталкивание водного коллоида через одноканальное сопло с образованием капель, которые пропускают или которым позволяют пройти в охлаждающую среду, например, несмешивающуюся с водой охлаждающую текучую среду, в которой капли охлаждаются с образованием, например, сфер.

Смешивание материалов может предусматривать смешивание водной предварительно полученной смеси (или водной фазы, или непрерывной фазы) и предварительно полученной смеси дисперсной фазы (например, предварительно полученной смеси масляной фазы), причем предварительно полученная водная смесь содержит воду и водорастворимые вещества, при этом предварительно полученная смесь дисперсной фазы может содержать носитель, содержащий циклоспорин и поверхностно-активное вещество. Носитель может представлять собой гидрофобную жидкость, например, жидкий липид, или она может представлять собой или может содержать материал, например, поверхностно-активное вещество, для образования самособирающихся структур. В частности, предварительно полученная смесь дисперсной фазы может содержать циклоспорин А, первое поверхностно-активное вещество, масло и другие растворимые в масле компоненты, например, необязательный растворитель. Предварительно полученные смеси могут содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, подходящих для фазы, которую они образуют, как указано ранее, например, водная предварительно полученная смесь может содержать второе поверхностно-активное вещество.

Водная предварительно полученная смесь содержит или, как правило, состоит из раствора в воде водорастворимых компонентов, а именно, образующего гидрогель полимера и водорастворимого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ). Водная предварительно полученная смесь может включать в себя пластификатор для образующего гидрогель полимер, как описано в другом месте в настоящем описании изобретения. Водная предварительно полученная смесь может включать в себя второе поверхностно-активное вещество, например, для увеличения вязкости полимера и улучшения эмульгирования и, тем самым, помогает предотвратить осаждение активного средства во время обработки. SDS представляет собой пример такого поверхностно-активного вещества. В любом случае компоненты водной предварительно полученной смеси можно перемешивать в течение периода, достаточного для растворения/расплавления компонентов, например, от 1 до 12 ч для завершения образования водной предварительно полученной смеси.

Предварительно полученная смесь дисперсной фазы может содержать первое поверхностно-активное вещество и циклоспорин в виде дисперсии или предпочтительно в виде раствора в носителе (например, масляной фазе), как описано выше, например, в жидкости, содержащей масло, или в жидкости, содержащей компонент(ы) самособирающихся структур. Например, предварительно полученная смесь масляной фазы, в связи с этим, может представлять собой жидкий липид, например, состав среднецепочечных триглицеридов (МСТ), причем среднецепочечный(е) триглицерид(ы) представляют собой один или несколько триглицеридов по меньшей мере одной жирной кислоты, выбранной из C_6 - C_{12} жирных кислот, и циклоспорин А и поверхностно-активное вещество, содержащее или представляющее собой моно- или диглицерид средне- или длинноцепочечной жирной кислоты. Соответственно, предварительно полученную смесь масляной фазы перемешивают при окружающей температуре с образованием раствора циклоспоринона в масле и поверхностно-активном веществе. Согласно некоторым вариантам осуществления компоненты предварительно полученной смеси масляной фазы смешивают (или иным образом перемешивают) в течение периода, составляющего, например, от 10 мин до 3 ч с образованием предварительно полученной смеси.

Две предварительно полученных смеси можно комбинировать и перемешивать, например, в течение периода, составляющего от нескольких секунд до часа, например, от 30 с до 1 ч, соответственно, от 5 мин до 1 ч, с образованием дисперсии дисперсной фазы в водном образующем гидрогель полимере с образованием жидкой композиции согласно настоящему изобретению. Дисперсию затем можно дополнительно обработать с образованием композиции или сердцевины. Две предварительно полученных смеси можно комбинировать в дисперсию путем перемешивания в смесительном сосуде; их можно дополнительно или альтернативно комбинировать в смесителе непрерывного потока.

Основной способ получения композиции или сердцевины, содержащих циклоспорин и образующую гидрогель полимерную матрицу, в связи с этим, состоит в смешивании жидкой формы (предпочтительно раствора) образующего гидрогель полимера (или смеси полимеров) с циклоспорином, поверхно-

стно-активным веществом (во избежание какого-либо двусмысленного толкования первым поверхностно-активным веществом) и масляной фазой (и любыми другими компонентами дисперсной фазы) с образованием дисперсии в полимере, который позднее в способе образует гидрогель. Способ, как правило, предусматривает смешивание вместе предварительно полученной смеси водной полимерной фазы и предварительно полученной смеси дисперсной фазы. Принимая во внимание требуемую конечную композицию (как описано в другом месте в настоящем документе), предварительно полученную смесь дисперсной фазы и жидкий образующий гидрогель полимер (т.е. раствор или суспензию образующего гидрогель полимера, водную фазу) можно смешать в массовом отношении, составляющем от 1:1 до 1:10, в частности, от 1:4 до 1:9, например, от 1:5 до 1:7. Как правило, требуется лишь аккуратное перемешивание компонентов с использованием магнитной или механической системы, например, верхнеприводной мешалки, что будет понятно специалисту в настоящей области техники, для достижения дисперсии дисперсной фазы в водной фазе с образованием коллоида (который может находиться в форме, например, эмульсии или микроэмульсии, в которой водный гидрогель представляет собой непрерывную фазу). Непрерывное перемешивание является предпочтительным. Смешивание можно осуществить с использованием встроенной системы смешивания. Любого подходящий лабораторный прибор для смешивания или смеситель промышленного масштаба можно использовать с этой целью, например, магнитная мешалка (произведенная Stuart) или верхнеприводная мешалка (произведенная KNF или Fisher). Предпочтительное установить оборудование таким образом, чтобы минимизировать испарение содержимого, такого как, например, вода. Согласно одному варианту осуществления способа согласно настоящему изобретению предпочтительное использовать закрытую систему перемешивания для достижения указанной цели. Встроенное смешивание может являться особенно подходящим для обработки в закрытой системе. Соответственно, смешивание двух компонентов происходит при температуре, составляющей 50-70°C или 55-75°C, например, 60-70°C. Смешивание двух фаз дает в результате коллоид, в котором водный образующий гидрогель полимер представляет собой водную непрерывную фазу, а компонент(ы), не растворимый(е) в водной фазе, представляет(ют) собой дисперсную фазу. Коллоид может характеризоваться формой эмульсии или микроэмульсии.

Согласно вариантам осуществления, в которых дисперсная фаза представляет собой или содержит второе поверхностно-активное вещество, количество второго поверхностно-активного вещества можно выбрать так, чтобы при комбинации предварительно полученной смеси дисперсной фазы с водной предварительно полученной смесью концентрация второго поверхностно-активного вещества в комбинированной смеси превышала СМС для используемого второго поверхностно-активного вещества так, чтобы формировались мицеллы в водной фазе, содержащей образующий гидрогель полимер. В зависимости от концентрации используемого второго поверхностно-активного вещества, также могут формироваться самособирающиеся структуры, отличные от мицелл. СМС для конкретного поверхностно-активного вещества можно определить с использованием хорошо известных способов, например, как описано в *Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions Second Edition, Chapter 2, Holmberg et al.* Согласно вариантам осуществления смешивание водной фазы и дисперсной фазы, которая представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, может приводить к образованию прозрачной жидкости, например, микроэмульсии, в которой водная фаза, содержащая образующий гидрогель полимер, представляет собой непрерывную фазу. Микроэмульсии представляют собой термодинамически стабильную дисперсию самособирающихся структур в водной фазе, причем размер самособирающихся структур является достаточно небольшим для получения прозрачного внешнего вида. Размер самособирающихся структур, присутствующих в виде дисперсной фазы, являющейся результатом смешивания водной фазы и фазы поверхностно-активного вещества, может составлять от приблизительно 0,5-200 нм, например, приблизительно 1-50 нм или приблизительно 5-25 нм. Размер образованных самособирающихся структур и других характеристик, таких как оптическая изотропия состава (например, микроэмульсии), можно определить с использованием хорошо известных техник, таких как динамическое рассеяние света.

Если полимерная матрица по существу состоит из желатина с добавлением сорбита, водную фазу полимерной матрицы получают путем добавления подходящих количеств сорбита (и поверхностно-активного вещества при необходимости) к воде, нагревания до приблизительно 50-75°C, например, 60-75°C, пока он находится в растворе, и затем добавления желатина, хотя точный порядок и время добавления не являются критическими. Типичный "раствор желатина" содержит 8-35%, (например, 15-25%, предпочтительно 17-18%) желатина; 65-85% (предпочтительно 77-82%) воды, а также 1-5% (предпочтительно 1,5-3%) сорбита. Если оно присутствует, второе поверхностно-активное вещество (например, анионное поверхностно-активное вещество) в предварительно полученной смеси водной фазы может присутствовать в количестве, составляющем 0,1-5% (предпочтительно 0,5-4%), причем все части представлены по массе водной фазы.

Необязательно температуру обработки, необходимую для стандартного желатина, можно снизить до требуемой целевой температуры, например, 37°C, с использованием легкоплавкого желатина (или производных желатина или смесей желатинов с редукторами температуры плавления) или других материалов полимерной матрицы, таких как, например, альгинат натрия. Если желатиновые капли формируют с помощью автоматической экструзии и немедленно охлаждают, например, в охлаждающей ванне,

дополнительную подходящую впускную трубку можно использовать для введения масляной фазы, содержащей циклоспорин А, при окружающей температуре в более горячий жидкий раствор желатина (и смесь можно немедленного гомогенизировать) непосредственно перед выпуском из сопла для образования сфер или другого каплеобразующего способа так, чтобы продолжительность воздействия на циклоспорин А желатина с повышенной температурой было ограниченным, чтобы снизить степень какого-либо термозависимого разложения активного ингредиента. Согласно указанному способу можно использовать любое подходящее устройство, такое как, например, гомогенизатор, например, шнековый гомогенизатор, совместно с устройством экструзионного типа, как описано, например, в международной патентной публикации WO 2008/132707 (Sigmoid Pharma), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Альтернативно, растворы на водной и масляной основе можно накачивать с подходящей скоростью и пропускать через статический смеситель с образованием эмульсии перед капанием.

Коллоид образуют путем комбинирования предварительно полученной смеси дисперсной фазы с жидкой водной фазой с перемешиванием, как описано выше. Полученная коллоидная дисперсия затем характеризуется составом затвердевшей сердцевинки, описанным выше, но с жидкой водой, все еще присутствующей в составе сердцевинки.

Необязательно циклоспорин можно добавить после смешивания водной фазы и других компонентов дисперсной фазы типа, содержащего жидкий липид в дополнение к циклоспорино, тем не менее, предпочтительно, чтобы циклоспорин добавляли вместе с другими компонентами дисперсной фазы в виде предварительно полученной смеси.

Полученный коллоид затем выливают или вводят в пресс-форму или другой сосуд или выливают на листы или между листами или вводят по каплям (или экструдировать) в другую жидкость так, чтобы содержащая полимерную матрицу водная фаза, при затвердевании, принимала форму предусмотренной пресс-формы, сосуда, листа или капли/сферы. Предпочтительно переходить к формованию, например, образованию сфер без задержки.

Затвердевание (гелеобразование) может происходить различными путями в зависимости от полимера матрицы, например, путем изменения температуры вокруг пресс-формы, сосуда, листа, капли/сферы и т.д. или путем нанесения жидкости для затвердевания или раствора для отверждения так, чтобы прессованная форма подверглась гелеобразованию или затвердеванию. Согласно определенным вариантам осуществления как изменение температуры, так и нанесение жидкости для затвердевания или раствора для отверждения используют вместе или одновременно. Например, при использовании способа капания затвердевание может происходить путем капания в охлаждающее масло, воздух или их комбинацию.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в котором композиция или сердцевинка принимает форму сфер, сферы можно образовать, например, путем капания коллоида по каплям в жидкость, что вызывает затвердевание. Если вязкость композиции, подлежащей образованию сфер, достигает определенной точки, образование капель становится более тяжелым и в этом случае предпочтительным является специализированное устройство.

Используя термин "сухой" не подразумевают, что стадия высушивания является необходимой для получения сухой сердцевинки (хотя это не исключено), скорее, что твердая или затвердевшая водная внешняя фаза по существу не содержит воду или не содержит доступную воду. Затвердевание водной фазы (внешней фазы) может происходить различными способами, включая в себя химические (например, путем образования поперечных связей) или физические (например, путем охлаждения или нагревания). В этом отношении, термин "водная фаза", тем не менее, в настоящем документе используют для обозначения внешней (непрерывной) фазы сердцевинки, даже если вода согласно определенным вариантам осуществления в основном отсутствует в сердцевинке (или удерживается в пределах перекрестно-сшитой матрицы сердцевинки).

Внешняя фаза сердцевинки, тем не менее, является водорастворимой и растворяется в водных средах.

В случае, когда затвердевания можно достичь путем повышения или снижения температуры, температуру обеспечивающей затвердевание текучей среды можно отрегулировать для достижения затвердевания сердцевинки при требуемой скорости. Например, если желатин используют в качестве образующего гидрогель полимера, обеспечивающая затвердевание текучая среда находится при более низкой температуре, чем температура эмульсии, таким образом вызывая затвердевание, т.е. гелеобразование полимерной матрицы. В этом случае обеспечивающая затвердевание текучая среда называется охлаждающей текучей средой.

В случае, когда затвердевания можно достичь химически, например, путем индукции образования поперечных связей при воздействии на компонент обеспечивающей затвердевание текучей среды, концентрацию такого компонента в обеспечивающей затвердевание текучей среде и/или ее температуру (или другие характеристики или содержание) можно регулировать для достижения требуемой скорости и степени затвердевания. Например, если альгинат выбирают в качестве полимерной матрицы, один компонент обеспечивающей затвердевание текучей среды может представлять собой содержащее кальций

соединение (такое как, например, хлорид кальция), способное индуцировать образование поперечных связей альгината и последующее затвердевание. Альтернативно, такое же или сходное содержащее кальций соединение можно включать (например, диспергировать) в водную фазу жидкой эмульсии перед формированием сфер и запускать для индукции образования поперечных связей, например, путем приложения повышенного или пониженного pH к обеспечивающей затвердевание текучей среды, в которую падают капли эмульсии или в которую их вводят. Такое электростатическое образование поперечных связей можно изменять в отношении полученных характеристик сферы путем регулирования доступности ионов кальция (концентрации) и других физических условий (в частности, температуры). Обеспечивающая затвердевание текучая среда может представлять собой газ (например, воздух) или жидкость или и то, и другое. Например, если желатин используют в качестве образующей гидрогель полимерной матрицы, обеспечивающая затвердевание текучая среда вначале может являться газообразной (например, капли, пропускаемые через охлаждающий воздух), а затем впоследствии жидкой (например, капли, пропускаемые в охлаждающую жидкость). Кроме того, можно применять обратную последовательность, а также можно использовать газообразную или жидкую охлаждающие текучие среды отдельно. Альтернативно, текучая среда может являться охлаждающей распылением, при этом эмульсию распыляют в охлаждающий газ для эффекта затвердевания.

В случае, когда желатин или другой водорастворимый полимер (или смесь полимеров) предназначен для образования иммобилизационной матрицы, предпочтительно, чтобы обеспечивающая затвердевание текучая среда являлась неводной жидкостью (такой как, например, среднецепочечные триглицериды, минеральное масло или аналогичное, предпочтительно с низким значением ГЛБ для обеспечения минимального смачивания), которую с легкостью можно поместить в ванну (охлаждающую ванну) для получения капель коллоида, так как они затвердевают с образованием сфер сердцевин. Применение неводной жидкости обеспечивает большую гибкость в выборе температуры, при которой проводят охлаждение.

Если используют жидкую охлаждающую ванну, как правило, температуру в ней поддерживают при значении, составляющем меньше чем 20°C, предпочтительно поддерживают в диапазоне 5-15°C, более предпочтительно 8-12°C, если стандартный желатин используют в качестве образующего гидрогель полимера. Если триглицерид выбирают в качестве охлаждающей текучей среды в охлаждающей ванне, предпочтительный пример представляет собой Miglyol 840 от Sasol.

Если альгинат выбирают в качестве полимерной матрицы, типичный способ получения сфер предусматривает добавление по каплям 3% раствора альгината натрия, в котором масляные капли диспергируют, как описано выше, в 4°C обеспечивающей образование поперечных связей ванне, содержащей 0,1 М хлорида кальция с получением альгината кальция (указанный способ может носить название "диффузионное затвердевание", поскольку кальций, как считают, диффундирует в сферы с эффектом образования поперечных связей или затвердевания). С использованием шприцевого насоса, или устройства Inotech, капли можно создать или экструдировать (например, со значением 5 мл/ч, если используют насос) через стерильную иглу или другое сопло (описанное в другом месте в настоящем документе), которое может являться вибрационным, как обсуждается в другом месте в настоящем документе. Поток воздуха, составляющий 15-20 л/мин через 4,5 мм трубку, можно прилагать вниз через иглу для снижения размера капель при необходимости. Вновь образованные сферы затем можно перемешивать в ванне с хлоридом кальция в течение не более часа. Если каррагинан используют в качестве полимерной матрицы, как соль, так и снижение температуры, например, путем капания в охлаждающее масло, можно использовать для получения затвердевания.

Альтернативный подход, в котором используют альгинат, представляет собой внутреннее гелеобразование, при котором ионы кальция диспергируют в водной фазе перед их активацией для того, чтобы вызвать гелеобразование частиц гидроколлоида. Например, это можно осуществить путем добавления неактивной формы иона, которая будет вызывать образование поперечных связей альгината, которую затем активируют путем изменения, например, pH после завершения достаточного диспергирования иона (см. Glicksman, 1983a; Noefler, 2004, которые включены в настоящий документ посредством ссылки). Указанный подход является особенно применимым, если необходимо быстрое гелеобразование и/или если диффузионный подход может привести к потере API за счет его диффузии в обеспечивающую образование поперечных связей ванну.

Если используют другой ионотропный полимер, отличный от альгината, можно использовать подходящие способы, аналогичные описанным в настоящем документе в отношении альгината.

После формования, литья или образования сфер, полученные формованные изделия или формы можно промывать, затем высушивать при необходимости. В случае сфер, затвердевших в обеспечивающей затвердевание текучей среде, необязательная конечная стадия в способе получения, описанном выше, в связи с этим, предусматривает удаление затвердевших сфер из обеспечивающей затвердевание текучей среды. Это можно осуществить, например, путем сбора в сеточную корзину, через которую сливают обеспечивающую затвердевание текучую среду (например, среднецепочечные триглицериды), а сферы остаются, и это проводят предпочтительно без задержки, например, как только формируются сферы или не позже 5, 10, 15, 20, 25 или 30 минут от их формирования. Избыток обеспечивающей затверде-

вание текучей среды затем можно удалить с использованием центрифуги (или другого прибора или устройства, приспособленного для удаления избытка текучей среды) с последующим высушиванием сфер для удаления воды или свободной воды и/или удаления некоторого количества или всего любого дополнительного растворителя, например, этанола или изопропилового спирта, используемого для растворения или облегчения растворения активного начала на предыдущих стадиях, необязательно с последующей отмывкой (например, с использованием этилацетата) и последующей стадией "высушивания" для удаления избытка растворителя (например, этилацетата). Изопропиловый спирт представляет собой пример растворителя, который предпочтительно удаляют позже в процессе обработки для снижения остатков в масле или водной фазе. Высушивание можно осуществить с помощью любого подходящего способа, известного в настоящей области техники, такого как использование сушильного барабана (например, сушильного барабана Freund, который может являться частью оборудования Spheredex, если его используют) с помощью теплого воздуха при температуре, составляющей 15-25°C, предпочтительно приблизительно 20°C, приводя к испарению или захвату воды воздухом. Альтернативно, высушивание можно проводить с использованием сушилки с псевдооживленным слоем (например, Glatt GPCG 1.1) с помощью теплого воздуха при температуре, составляющей 40-60°C; или с использованием вибрационной сушилки с псевдооживленным слоем. Применение желатина в качестве полимерной матрицы (например, в качестве основной составляющей водной иммобилизационной фазы) в большинстве случаев необходима стадия высушивания, и для сфер предпочтительным является получение с помощью высушивания на воздухе, как описано выше. Сферы можно высушить с использованием других техник, как понятно специалисту в настоящей области техники, например, вибропсевдооживленный слой, высушивание на поддонах или вакуумное высушивание. Полученный состав (состав согласно настоящему изобретению) является, по существу, сухим, как описано более подробно выше.

Как правило, сферы можно создать с помощью приложения поверхностного натяжения между жидкой дисперсией (смесью водной фазы и фазы поверхностно-активного вещества) и соответствующей обеспечивающей затвердевание текучей средой, такой как, например, газ или жидкость для создания сферической или по существу сферической формы конечных сфер.

Альтернативно, сферы можно получить посредством выталкивания или экструзии жидкой дисперсии (смеси предварительно полученной смеси водной фазы и предварительно полученной смеси дисперсной фазы) через отверстие или сопло с определенным диаметром и необязательно подвергая вибрации (с использованием выбранных вибрационных частот) и/или гравитационного потока. Примеры устройств, которые можно использовать, представляют собой устройства для прилирования путем инкапсулирования, дражирования капель, распылительного охлаждения или распылительного отвердевания, например, оборудование для обработки Freund Spheredex, ITAS/Lambo, Globex, Inotech, GEA Niro, Droppo, Buchi, Gelpell, Brace. Работа устройства Spheredex, произведенного Freund, как может быть необходимо для производства сфер согласно настоящему изобретению, описана в патенте США № 5882680 (Freund), полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Предпочтительное выбирать вибрационную частоту в диапазоне, составляющем 2-200 Гц, соответственно 10-50 Гц, хотя окончательный выбор (и отдельно выбранная амплитуда вибрации) зависит от вязкости дисперсии, из которой образуют сферы. Если полимерная матрица выбрана для затвердевания при пониженной температуре, может быть целесообразным поддерживать линии на отверстии/сопле при определенной температуре для поддержания текучести раствора. Соответственно, коллоид выпускают через сопло с одним отверстием, например, характеризующимся диаметром, составляющим от 0,1 до 5 мм (например, 0,5-5 мм), с образованием капель, затем падение вызывает или обеспечивают их падение в охлаждающее масло или другую обеспечивающую отверждение среду и позволяют им затвердеть с образованием зародышей, после чего зародыши выделяют из охлаждающее масло и высушивают.

В связи с этим следует понимать, что настоящее изобретение предусматривает способ производства композиции согласно настоящему изобретению или сердцевины, содержащих циклоспорин, первое поверхностно-активное вещество, представляющее собой или содержащее моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, причем поверхностно-активное вещество не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, и масляную фазу в образующей гидрогель полимерной матрице, причем способ предусматривает: образование водной предварительно полученной смеси, которая содержит воду и водорастворимые/диспергируемые материалы (включая в себя, в связи с этим, образующий гидрогель полимер) и предварительно полученной смеси дисперсной фазы (например, предварительно полученной смеси масляной фазы), которая содержит масляную фазу, циклоспорин и первое поверхностно-активное вещество, необязательно другие вспомогательные вещества (например, масло(а) и растворимые/диспергируемые в масле материалы), и комбинирование двух предварительно полученных смесей с образованием коллоида (дисперсной фазы) в пределах водной фазы, содержащей образующий гидрогель полимер. Коллоид можно затем сформировать в формованную единицу, например, сферу для обеспечения сердцевины, содержащей активный ингредиент. Более конкретно производство композиции или сердцевины, как определено выше, может предусматривать следующее:

- (i) образование предварительно полученной смеси водной фазы, содержащей раствор в воде водо-

растворимых компонентов (например, образующего гидрогель полимера, любого(ых) водорастворимого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ), как описано в другом месте в настоящем документе);

(ii) образование предварительно полученной смеси дисперсной фазы, как правило, содержащей дисперсию или предпочтительно раствор циклоспорина, в жидком липиде, и первое поверхностно-активное вещество, необязательно вместе с другими компонентами дисперсной фазы (например, поверхностно-активное вещество, растворители и т.д., как описано в другом месте в настоящем документе);

(iii) смешивание предварительно полученной смеси водной фазы (i) и предварительно полученной смеси дисперсной фазы (ii) с образованием коллоида;

(iv) выталкивание коллоида через сопло с образованием капель;

(v) инициирование или обеспечение возможности образующему гидрогель полимеру желатинироваться или затвердевать с образованием образующей гидрогель полимерной матрицы; и

(vi) высушивание твердого вещества.

Производство жидкой композиции согласно настоящему изобретению может предусматривать следующее:

(i) образование предварительно полученной смеси водной фазы, содержащей раствор в воде водорастворимых компонентов (например, образующего гидрогель полимера, любого(ых) водорастворимого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ), как описано в другом месте в настоящем документе);

(ii) образование предварительно полученной смеси дисперсной фазы, как правило, содержащей дисперсию или предпочтительно раствор циклоспорина, в жидком липиде, и первое поверхностно-активное вещество, необязательно вместе с другими компонентами дисперсной фазы (например, поверхностно-активное вещество, растворители и т.д., как описано в другом месте в настоящем документе); и

(iii) смешивание предварительно полученной смеси водной фазы (i) и предварительно полученной смеси дисперсной фазы (ii) с образованием коллоида.

Некоторые способы производства предусматривают стадии (A)-(D) ниже или альтернативно способ производства может предусматривать одну единственную или любую комбинацию стадий (A)-(D).

(A) Иллюстративное получение водной фазы.

Компоненты водной фазы добавляют в воду, например, очищенную воду, при встряхивании, например, обработке ультразвуком или перемешивании. Температуру постепенно увеличивают, например, до 60-70° С и, в частности, до 65°С, для достижения полного растворения твердых веществ. Компоненты водной фазы включают в себя образующий гидрогель полимер, например, желатин или агар и необязательно одно или несколько других вспомогательных веществ, например, D-сорбит (пластификатор) и поверхностно-активное вещество (например, SDS). Возможные компоненты водной фазы описаны в другом месте в настоящем документе.

Желатин может представлять собой желатин типа А. Согласно некоторым менее предпочтительным вариантам осуществления желатин относится к типу В. Желатин может характеризоваться прочностью студня по Блему, составляющей 125-300, необязательно 200-300, например, 225-300 и, в частности, 275. Компоненты водной фазы можно перемешивать в течение периода, составляющего, например, от 1 ч до 12 ч для полного получения водной фазы (водной предварительно полученной смеси).

(B) Иллюстративное получение дисперсной фазы.

Циклоспорин смешивают с первым поверхностно-активным веществом, маслом и другими компонентами дисперсной фазы (например, сорастворителем) при встряхивании, например, обработке ультразвуком или перемешивании, соответственно, при окружающей температуре для диспергирования или предпочтительно растворения активного ингредиента.

(C) Иллюстративное смешивание двух фаз.

Водную фазу и дисперсную фазу смешивают. Две фазы можно смешивать в требуемой массе; например, массовое отношение дисперсной фазы к водной фазе может составлять от 1:1 до 1:10, например, от 1:4 до 1:9 и необязательно от 1:5 до 1:8, например, приблизительно 1:5 или приблизительно 1:7. Полученный коллоид подвергают встряхиванию, например, обрабатывают ультразвуком или перемешивают, при температуре, составляющей 60-70°С и, в частности, 65°С, для получения гомогенной дисперсии, затем из гомогенной дисперсии формируют сферы. В частности, гомогенную дисперсию выпускают через одноканальное сопло с образованием капель, которые падают в охлаждающую среду. Сопло соответствующим образом вибрирует для облегчения формирования капель. Сопло может вибрировать с частотой, составляющей 2-200 Гц и необязательно 15-50 Гц.

Охлаждающая среда, например, может представлять собой воздух или масло; масло, соответственно, является физиологически приемлемым, как, например, в случае среднецепочечных триглицеридов, например, Miglyol 810N. Охлаждающая среда может находиться при охлаждающей температуре, часто составляющей меньше чем 15°С, например, меньше чем 10°С, но выше 0°С. Согласно некоторым вариантам осуществления охлаждающая температура составляет 8-10°С. Размер сопла (диаметр), как правило, составляет от 0,5 до 7,5 мм, например, от 0,5 до 5 мм и необязательно от 0,5 до 4 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления диаметр сопла составляет от 1 до 5 мм, например, от 2 до 5 мм и необязательно от 3 до 4 мм и, в частности, может составлять 3,4 мм. Диаметр сопла может составлять от 1 до 2 мм.

Объемная скорость потока через 3,4 мм сопло или через 1,5 мм сопло составляет 5-35 г/мин и обязательно 10-20 г/мин и для сопел различных размеров ее можно отрегулировать соответственно площади сопла.

(D) Иллюстративная обработка сфер.

Охлажденные сферы извлекают, например, их можно извлечь из охлаждающего масла после периода времени удержания, составляющего 15-60 мин, например, через приблизительно 30 мин. Сферы, извлеченные из охлаждающей жидкости (например, масла) можно центрифугировать для устранения избытка охлаждающей жидкости и затем высушить. Соответственно, высушивание проводят при комнатной температуре, например, при 15-40°C и необязательно при 20-35°C. Высушивание можно проводить в сушильном барабане, например, в течение периода, составляющего от 6 до 24 ч, например, в течение приблизительно 12 ч в случае сфер, высушенных при комнатной температуре. Высушенные сферы можно промыть, соответственно, с помощью летучей неводной жидкости, по меньшей мере частично смешивающейся с водой, например, их можно промыть этилацетатом. Промытые сферы можно высушить при комнатной температуре, например, при 15-25°C и необязательно при 20-25°C. Высушивание можно проводить в сушильном барабане, например, в течение периода, составляющего 6-48 ч, например, в течение приблизительно 24 ч в случае сфер, высушенных при комнатной температуре. Высушивание можно осуществить с помощью любых подходящих средств, например, с использованием сушильного барабана, соответственно, под действием вакуума, или путем простого пропускания теплого воздуха через партию сфер, или путем псевдоожижения сфер в подходящем оборудовании с помощью теплого воздуха, например, в сушилке с псевдоожиженным слоем. После высушивания сферы пропускают через сито с размером пор, составляющим 1-10 мм, необязательно 2-5 мм для удаления сфер выше номинального размера и затем через сито с размером пор, составляющим 0,5-9 мм, необязательно 1-4 мм для удаления сфер ниже номинального размера.

Следует понимать, что существует возможность повторного использования сфер, отбракованных с помощью способа просеивания.

В качестве дополнительного аспекта согласно настоящему изобретению предусмотрен состав, получаемый с помощью (обладающий характеристикой) любого из способов, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что описанные в настоящем документе способы, в связи с этим, можно использовать для обеспечения любой из конкретных сердцевин, описанных согласно вариантам осуществления в настоящем документе, с помощью диспергирования соответствующих компонентов, которые образуют дисперсную фазу сердцевины, в соответствующих компонентах, которые образуют водную непрерывную фазу матрицы сердцевины.

В предыдущих абзацах описано образование композиций или сердцевин без оболочек. Композиция может содержать оболочку. На сердцевину можно нанести оболочку. На композицию или сердцевину можно нанести подслои и/или нанести вторую оболочку (которая также называется оболочка модифицированного высвобождения или внешняя оболочка). Подходящие подслои и оболочки модифицированного высвобождения (вторая оболочка или внешняя оболочка) представляют собой любые из описанных в настоящем документе и любые из первой оболочки (для подслоя) или второй оболочки (для оболочки модифицированного высвобождения). Оболочку(и) можно наносить с использованием хорошо известных способов, например, с помощью напыления, как описано ниже, с получением требуемых увеличений массы подслоя и оболочки модифицированного высвобождения.

В отношении одного из способов, описанных выше (выталкивание эмульсии через необязательно пульсационное сопло) с двумя концентрическими отверстиями (центральной и наружной), наружная текучая среда может формировать оболочку (снаружи сферы), как описано в настоящем документе. Предпочтительно используют устройство Spherex, произведенное Freund (см. патент США № 5882680 - Freund) (полное содержание указанного патента включено в настоящий документ посредством ссылки). Также можно использовать другое сходное устройство для выталкивания или экструзии, например, устройство для выталкивания, описанное в настоящем документе ранее.

Применение устройства Spherex достигает очень высокой моносферности. Например, в типичной 100 г партии 97 г сфер характеризовались диаметром, составляющим от 1,4 до 2 мм или от 1 до 2 мм. Требуемых диапазонов размеров можно достичь с помощью способов, известных в настоящей области техники для выбраковки/скрининга частиц различных размеров. Например, существует возможность выбраковки/скрининга сфер большего/меньшего размеров путем пропускания партии вначале через, например, сито с размером ячейки, составляющим 2 мм, а впоследствии через сито с размером ячейки, составляющим 1,4 мм.

Диапазон размеров 1,4-2 мм представляет собой хороший размер, если необходимо распылить оболочку на сферы (если сфера будет меньшего размера, спрей машины для нанесения оболочки может пропустить сферу; если они слишком большая, сферы может быть трудно псевдоожижить, что необходимо для достижения равномерного покрытия).

Способ нанесения оболочки

Способ нанесения оболочки можно проводить с помощью любого подходящего средства, такого как, например, использование машины для нанесения оболочки, которая наносит раствор полимерной

оболочки (как описано выше конкретно) на состав. Полимеры для нанесения оболочки представляют собой или предоставленные производителем в готовых растворах для непосредственного использования, или их можно получить перед применением согласно инструкциям производителя.

Нанесение оболочки, соответственно, проводят с использованием такой системы нанесения оболочек с псевдооживленным слоем, как колонка Wurster для нанесения оболочки(ек) на композицию или сердцевину. Подходящие машины для нанесения оболочки известны специалистам в настоящей области техники и включают в себя, например, системы перфорированного барабана или системы с псевдооживленным слоем, например, оборудование для обработки GLATT, Vector (например, CF 360 EX), ACCE-LACOTA, Diosna, O'Hara и/или NICOATER. Следует упомянуть устройство для нанесения оболочки в псевдооживленном слое MFL/01 Устройство для нанесения оболочки в псевдооживленном слое (Freund), используемое в конфигурации "Распыление снизу".

Типичные условия нанесения оболочки представляют собой следующие:

Параметр способа	Значения
Воздушный поток псевдооживления (м ³ /ч)	20-60 (предпочтительно 30-60)
Температура воздуха на входе (°C)	20 – 65
Температура отработанного воздуха (°C)	20 – 42
Температура продукта (°C)	20 – 45 (предпочтительно 40 - 42)
Давление распыляемого воздуха (бар)	Не более 1,4 например, 0,8-1,2
Скорость рапыления (г/мин)	2-10 и 3-25 об/мин

Соответственно, оболочку наносят в виде раствора или дисперсии полимеров (и других компонентов) оболочки. Как правило, оболочки наносят в виде водного раствора или дисперсии, хотя другие системы растворителей можно использовать при необходимости. Дисперсию оболочки наносят на композицию или сердцевину в виде спрея в устройстве для нанесения оболочки в псевдооживленном слое с получением требуемого увеличения массы за счет оболочки. Как правило, способ нанесения оболочки проводят при температуре, которая сохраняет сердцевину при температуре, составляющей от 35 до 45°C, предпочтительно от 40 до 42°C.

После нанесения оболочки композицию можно высушить, например, путем высушивания при 40 - 45°C.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предусмотрен продукт с характеристиками композиции, полученной, как описано в настоящем документе, причем продукт определяют в терминах его характеристик, определяемых по характеристикам композиции для исключения способа, с помощью которого он получен.

Как упомянуто в настоящем документе, описанные способы можно использовать для получения любой композиции, описанной согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе. В качестве примера предусмотрена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая сердцевину и первую оболочку, содержащую водорастворимый простой эфир целлюлозы или водорастворимое производное простого эфира целлюлозы, и/или вторую оболочку, содержащую полимер отсроченного высвобождения, причем сердцевина содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, содержащую желатин, циклоспорин А, среднецепочечные моно-, ди- и/или триглицериды, первое поверхностно-активное вещество, представляющее собой или содержащее моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, который не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, сорастворитель и необязательно второе поверхностно-активное вещество, причем сердцевина обладает характеристиками сердцевины, полученной способом, предусматривающим стадии (i)-(vi), описанные выше для образования сердцевины, причем предварительная полученная смесь водной фазы на стадии (i) способа содержит желатин и необязательно второе поверхностно-активное вещество (соответственно, анионное поверхностно-активное вещество), и предварительно полученная смесь масляной фазы на стадии (ii) способа содержит среднецепочечные моно-, ди- или триглицериды, гидрофобный активный ингредиент, поверхностно-активное вещество (соответственно, неионное поверхностно-активное вещество) и сорастворитель; и причем на сердцевину необязательно наносят первую оболочку, содержащую водорастворимый простой эфир целлюлозы или водорастворимое производное простого эфира целлюлозы, и/или вторую оболочку, содержащую полимер отсроченного высвобождения; причем оболочки представляют собой любые из описанных в настоящем документе. Соответственно, способ может производить композицию, как описано выше, содержащую первую оболочку и/или вторую оболочку. Способ может дополнительно производить композицию,

содержащую первую оболочку и вторую оболочку, находящуюся снаружи первой оболочки.

В сердцевинах, описанных в настоящем документе, к которым применимы следующие характеристики, например, в непосредственно предшествующем абзаце, могут присутствовать следующие характеристики:

желатин может присутствовать в количестве, составляющем 300-700 мг/г;

среднепечечные моно-, ди- или триглицериды (например, каприловый/каприновый триглицерид) может присутствовать в количестве, составляющем 20-200 мг/г;

соразтворитель (например, 2-(этоксисетокси)этанол) может присутствовать в количестве, составляющем 150-250 мг/г;

неионное поверхностно-активное вещество (например, поверхностно-активные вещества на основе сорбитана, ПЭГ-жирные кислоты, или жирные кислоты глицерила, или полоксамеры, или, в частности, полиэтоксилированное касторовое масло, например, Kolliphor EL) может присутствовать в количестве, составляющем 80 - 200 мг/г;

анионное поверхностно-активное вещество (например, алкилсульфаты, карбоксилаты или фосфолипиды (в частности, SDS)) может присутствовать в количестве, составляющем 15-50 мг/г; и

циклоспорин А, может присутствовать в количестве, составляющем 60-180 мг/г, соответственно 60-150 мг/г, 90-150 мг/г или 80-100 мг/г, например, 81-98 мг/г;

причем все массы представлены в расчете на сухую массу сердцевины перед нанесением оболочки.

Композиция может содержать или на сердцевину можно нанести первую оболочку (подслой), которая представляет собой или содержит водорастворимое соединение, выбранное из простых эфиров целлюлозы и их производных, в частности, гидроксипропилметилцеллюлозы; причем первая оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет первой оболочки в диапазоне, выбранном из следующего: (i) 8-12%, например, приблизительно 10%; или (ii) 4-6%, например, приблизительно 5% по массе в расчете на массу сердцевины перед нанесением первой оболочки. Первая оболочка может характеризоваться оболочкой модифицированного высвобождения (или второй оболочкой), нанесенной на нее.

Предпочтительно любая оболочка модифицированного высвобождения (вторая оболочка), особенно согласно вариантам осуществления в непосредственно предшествующих абзацах, представляет собой или содержит рН-независимую оболочку модифицированного высвобождения, более конкретно вторая оболочка может представлять собой оболочку модифицированного высвобождения, содержащую этилцеллюлозу (например, Surelease), еще более конкретно оболочку модифицированного высвобождения, содержащую этилцеллюлозу и водорастворимый полисахарид, пектин (например, Surelease-пектиновая оболочка, как описано в настоящем документе); и причем оболочка модифицированного высвобождения присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы состава за счет второй оболочки, выбранному из следующего: (a) 10-12%, например, приблизительно 11% или приблизительно 11,5%; или (b) 16-18%, например, приблизительно 17% по массе в расчете на массу состава перед нанесением второй оболочки.

Кроме того, способ получения композиции согласно настоящему изобретению может предусматривать стадии смешивания первой популяции и второй популяции, причем первая популяция содержит оболочку, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, но не содержит внешнюю оболочку, например, как описано в настоящем документе; и

вторая популяция содержит первую оболочку, которая представляет собой или содержит водорастворимый простой эфир целлюлозы, и вторую оболочку, которая представляет собой или содержит оболочку отсроченного высвобождения, например, как описано в настоящем документе, например, оболочку, которая представляет собой или содержит полимер отсроченного высвобождения.

Применения

Композиция согласно настоящему изобретению может преимущественно использовать для пероральной доставки фармацевтически активных ингредиентов посредством достигнутых усиленных профилей растворения.

Композиции согласно настоящему изобретению включают в себя композиции модифицированного высвобождения, которые содержат циклоспорин А и оболочку модифицированного высвобождения, например, содержащую рН-независимый полимер, для нацеленного высвобождения циклоспорино в нижних отделах кишечника. Такие композиции приводят к низкому системному воздействию циклоспорино А, при этом обеспечивая высокие содержания циклоспорино А в нижних отделах ЖКТ, в частности в толстой кишке. Такие композиции высвобождают циклоспорин А в активной форме, например, в виде раствора, что обеспечивает усиленную абсорбцию циклоспорино А в локальной ткани нижних отделов ЖКТ. Если композицию используют в форме минисфер, минисферы преимущественно диспергируются на больших участках ЖКТ после перорального введения и, в связи с этим, как предполагают, обеспечивают более однородное воздействие циклоспорино А на большие участки, например, толстую кишку.

Соответственно, предполагают, что композиции модифицированного высвобождения согласно настоящему изобретению, содержащие циклоспорин для локального лечения нижних отделов ЖКТ, являются применимыми в лечении или профилактике состояния ЖКТ. В частности, композиция согласно

настоящему изобретению может содержать циклоспорин А и/или другой иммунодепрессант и являться применимой в профилактике или лечении воспалительных состояний, поражающих нижние отделы ЖКТ, в частности, состояний, поражающих толстую кишку.

Композицию согласно настоящему изобретению вводят перорально. Необходимая доза будет варьировать в зависимости от конкретного подлежащего лечению состояния и стадии состояния. В случае композиций, содержащих циклоспорин А, композицию, как правило, будут вводить для обеспечения дозы циклоспорина А, составляющей 0,1-100 мг, например, дозы, составляющей 1-500 мг или, в частности, дозы, составляющей 25-250 мг циклоспорина А. Композицию, соответственно, вводят в виде однократной ежедневной дозы.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрена композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении или профилактике следующего: воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, реакция "трансплантат против хозяина", реакция "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, тяжелая миастения, синдром раздраженного кишечника (например, с симптомами запора, диареи и/или боли), целиакия, язвы желудка, дивертикулит, воспаление илеоанального кармана, проктит, воспаление слизистой оболочки, связанный с химиотерапией энтерит, связанный с облучением энтерит, синдром укороченной тонкой кишки или хроническая диарея, гастроэнтерит, дуоденит, еунит, пептическая язва, трофическая острая язва Курлинга, аппендицит, колит, дивертикулез, эндометриоз, карцинома и аденокарцинома толстой и прямой кишки, аденокарцинома, такие воспалительные нарушения, как воспаление в отключенной кишке, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая в себя коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), нетипичный колит, псевдомембранозный колит, молниеносный колит, аутический энтероколит, неопределенный колит, еуноилеит, илеит, илеоколит или грануломатозный колит, профилактика отторжения после трансплантации костного мозга, псориаз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, нефротический синдром, первичный склерозирующий холангит, семейный аденоматозный полипоз или перианальная болезнь Крона, включая в себя перианальную фистулу.

Согласно одному варианту осуществления композиция согласно настоящему изобретению предусмотрена для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника. Основные формы воспалительного заболевания кишечника представляют собой болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Соответственно, композиция согласно настоящему изобретению может являться применимой в лечении обоих указанных состояний.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть предусмотрена для применения в лечении или профилактике следующего: синдром раздраженного кишечника (например, с симптомами запора, диареи и/или боли), целиакия, язвы желудка, дивертикулит, воспаление илеоанального кармана, проктит, воспаление слизистой оболочки, связанный с облучением энтерит, синдром укороченной тонкой кишки или хроническая диарея, гастроэнтерит, дуоденит, еунит, пептическая язва, трофическая острая язва Курлинга, аппендицит, колит, дивертикулез, эндометриоз, карцинома и аденокарцинома толстой и прямой кишки, аденокарцинома, такие воспалительные нарушения, как воспаление в отключенной кишке, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая в себя коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), нетипичный колит, псевдомембранозный колит, молниеносный колит, аутический энтероколит, неопределенный колит, еуноилеит, илеит, илеоколит, грануломатозный колит, фиброз, реакция "трансплантат против хозяина", реакция "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, профилактика и лечение ВИЧ (например, ВИЧ-энтеропатии) или желудочно-кишечные энтеропатии. Композиция также может быть предусмотрена для применения в лечении или профилактике вызванного *Clostridium difficile* колита.

Болезнь Крона может поражать весь ЖКТ, включая в себя толстую кишку. Тем не менее, неспецифический язвенный колит представляет собой состояние, которое поражает только толстую кишку и прямую кишку. Соответственно, предполагают, что профиль высвобождения, обеспечиваемый нацеленной на толстую кишку, содержащей иммунодепрессант (например, содержащей циклоспорин А) композицией согласно настоящему изобретению, является особенно благоприятным в лечении неспецифического язвенного колита.

Нацеленная на толстую кишку композиция согласно настоящему изобретению главным образом высвобождает циклоспорин А в толстой кишке. Тем не менее, циклоспорин также может высвобождаться в расположенных выше отделах ЖКТ, и, соответственно, композиция также может обеспечивать терапевтический эффект при состояниях, которые поражают другие части нижних отделов ЖКТ, например, следующих: болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (например, с симптомами запора, диареи и/или боли), целиакия, язвы желудка, дивертикулит, коллагенозный колит, воспаление илеоанального кармана, проктит, воспаление слизистой оболочки, связанный с облучением энтерит, синдром укороченной тонкой кишки, хроническая диарея, гастроэнтерит, дуоденит, еунит, пептическая язва, трофическая острая язва Курлинга, аппендицит, дивертикулез, эндометриоз, карцинома и аденокарцинома толстой и прямой кишки, аденокарцинома, такие воспалительные нарушения, как еуноилеит, илеит, илеоколит, целиакия, фиброз, реакция "трансплантат против хозяина", реакция "трансплантат против хозяина" же-

лудочно-кишечного тракта, профилактика и лечение ВИЧ (например, ВИЧ-энтеропатии) или энтеропатии.

Реакция "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта (GI-GVHD) представляет собой опасное для жизни состояние и одну из наиболее распространенных причин недостаточности трансплантата костного мозга и стволовых клеток. У пациентов с GI-GVHD существуют клетки донора, атакующие организм пациента - наиболее часто кишечник, печень и кожу. У пациентов с GI-GVHD со степенью от слабой до умеренной, как правило, развиваются симптомы отсутствия аппетита, тошноты, рвоты и диареи. Если оставить без лечения GI-GVHD может прогрессировать до образования язв в оболочке ЖКТ, и в своей наиболее тяжелой форме это может быть смертельным. Соответственно, согласно одному варианту осуществления композиция предусмотрена для применения в лечении или профилактике реакции "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта (GI-GVHD).

Согласно дополнительному варианту осуществления предусмотрена композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении целиакии.

Согласно дополнительному варианту осуществления предусмотрена композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении или профилактике неспецифического язвенного колита.

Кроме того, предусмотрена композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера или сосудистой деменции) или детских заболеваний, включая в себя без ограничения неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и GvHD.

Хроническое воспаление ЖКТ может приводить к клеточной трансформации и возникновению злокачественной опухоли за счет опухолеобразования. Было показано, что циклоспорин является эффективным в ингибировании клеточного роста в ряде клеточных линий злокачественных опухолей толстой и прямой кишки (Werneck et al Cell Cycle 11:21; 2012; 3997-4008). Также было показано, что циклоспорин может представлять собой эффективный ингибитор опухолеобразования (Kawahara et al, Cyclosporine A and Tacrolimus Inhibit Urothelial Tumorigenesis; Molecular Carcinogenesis, 2015). Соответственно, циклоспорин может являться эффективным в обеспечении цитостатического противоракового эффекта, тем самым ингибируя рост опухоли. Циклоспорин может являться эффективным в профилактике или отсрочке возникновения злокачественной опухоли толстой и прямой кишки у пациентов с хроническими воспалительными состояниями, поражающими ЖКТ, в частности толстую кишку, например, воспалительными состояниями, описанными в настоящем документе, такими как неспецифический язвенный колит или болезнь Крона. Как обсуждалось выше, содержащие циклоспорин композиции обеспечивают высокие содержания циклоспорина в солюбилизированной форме в толстой кишке и, в связи с этим, могут являться особенно эффективными в лечении злокачественной опухоли толстой и прямой кишки.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена содержащая циклоспорин композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении злокачественной опухоли, поражающей ЖКТ, в частности нижние отделы ЖКТ и особенно толстую кишку. Соответственно, содержащая циклоспорин композиция может быть предусмотрена для применения в лечении злокачественной опухоли толстой и прямой кишки. Содержащая циклоспорин композиция может быть предусмотрена для применения в обеспечении цитостатического эффекта при злокачественной опухоли, поражающей ЖКТ, в частности, злокачественной опухоли толстой и прямой кишки.

Кроме того, предусмотрена содержащая циклоспорин композиция для применения в профилактике или отсрочке возникновения злокачественной опухоли ЖКТ у пациента с хроническим воспалительным состоянием, поражающим ЖКТ, в частности нижние отделы ЖКТ и особенно толстую кишку. Соответственно, содержащая циклоспорин композиция может быть предусмотрена для применения в ингибировании опухолеобразования в ЖКТ, в частности в толстой кишке.

Содержащую циклоспорин композицию можно использовать отдельно или совместно с другим противораковым средством, например, содержащую циклоспорин композицию можно использовать вместе с противоопухолевым средством для лечения или отсрочки возникновения злокачественной опухоли, поражающей ЖКТ. Содержащую циклоспорин композицию можно вводить субъекту в виде комбинации фиксированной дозы с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами. Содержащую циклоспорин композицию можно вводить отдельно, последовательно или по существу одновременно с другим противораковым средством.

Противораковые средства, которые могут являться подходящими для применения с композицией, содержащей циклоспорин, включают в себя без ограничения одно или несколько средств, выбранных из следующего:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, мустарген, урамустин, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, хлорметин, бусульфан, темозоламид, нитрозомочевин, ифосфамид, мелфалан, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиотрифосфорамин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и дакарбазин); антимицетины (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и теагфур, ралитрексед, метотрексат, пеметрексед, цитозинарабинозид, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и

гемцитабин и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимиотические средства (например, такие алкалоиды барвинка, как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и такие таксоиды, как таксол и таксотер и ингибиторы полокиназы); протеасомные ингибиторы, например, карфилзомиб и бортезомиб; терапия с помощью интерферона; и ингибиторы топоизомеразы (например, такие эпиподофиллотоксины, как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон и камптотецин); блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубин, ара-С, паклитаксел (TaxolTM), наб-паклитаксел, доцетаксел, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN-альфа), этопозид, тенипозид, ДНК-деметирующие средства, (например, азацитидин или децитабин); и ингибиторы гистон-деацетилазы (HDAC) (например, вориностат, MS-275, панобиноостат, ромидеписин, вальпроевая кислота, моцетиноостат (MGCD0103) и праиноостат SB939);

(ii) такие цитостатические средства, как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и сципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, госерелин, лейп-рорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид; и навелбен, CPT-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксифин;

(iii) антиинвазивные средства, например, дазатиниб и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металло-протеиназы, ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

(iv) ингибиторы функции факторов роста: например, такие ингибиторы включают в себя антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста, например, антитело к erbB2 трастузумаб [HerceptinTM], антитело к EGFR панитумумаб, антитело к erbB1 цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермальных факторов роста (например, такие ингибиторы семейства тирозинкиназ EGFR, как gefitinib, эрлотиниб, 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хинолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб) и антитела к стимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-бета); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулиновых факторов роста; модуляторы белковых регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигналов Ras/Raf, такие как ингибиторы фarnesилтрансферазы, например, сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы клеточной передачи сигнала через киназы MEK и/или AKT, ингибиторы c-kit, ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы CSF-1R, ингибиторы рецептора киназы IGF; ингибиторы киназы аутогана и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4; и антагонисты CCR2, CCR4 или CCR6;

(v) антиангиогенные средства, такие как те, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело к фактору роста эндотелиальных клеток сосудов, бевацизумаб (AvastinTM)]; талидомид; леналидомид; и например, такой ингибитор рецептора тирозинкиназы VEGF, как вандетаниб, баталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) подходы на основе генной терапии, включая в себя, например, подходы с замещением абerrантных генов, таких как абerrантный p53 или абerrантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) подходы на основе иммунотерапии, включая в себя, например, терапию с помощью антител, таких как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан (Zevalin[®]) и офатумумаб; такие интерфероны, как интерферон α ; такие интерлейкины, как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторы интерлейкина, например, ингибиторы IRAK4; противораковые вакцины, включая в себя профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины HPV, например, Гардасил, Церварикс, Онкофаг и Сипулейсел-Т (Provenge); gp100; вакцины на основе дендритных клеток (такие как Ad.p53 DC); модуляторы toll-подобных рецепторов, например, агонисты TLR-7 или TLR-9; модуляторы PD-1, PD-L1, PD-L2 и CTL4-A (например, Ниволумаб), антитела и вакцины; другие ингибиторы IDO (такие как индоксимод); моноклональные антитела к PD-1 (такие как MK-3475 и ниволумаб); моноклональные антитела к PDL1 (такие как MEDI-4736 и RG-7446); моноклональные антитела к PDL2; и антитела к CTLA-4 (такие как ипилиумаб); и

(viii) цитотоксические средства, например, флударабин (флудара), кладрибин, пентостатин (NipentTM);

Оболочку, содержащую водорастворимый простой эфир целлюлозы согласно настоящему изобретению, можно применять для снижения изменчивости между профилями высвобождения различных партий минисфер.

"Партия" представляет собой конкретное количество лекарственного средства или другого материала, который должен обладать однородным характером и качеством, в пределах установленных преде-

лов, и производится по одному производственному заказу в течение одного и того же цикла производства. "Серия" означает партию, или конкретную установленную часть партии, характеризующуюся однородным характером и качеством в пределах установленных пределов; или в случае лекарственного продукта, произведенное, с помощью непрерывного технологического способа, она представляет собой конкретное установленное количество, произведенное в единицу времени или количества таким образом, чтобы обеспечить ее единообразный характер и качество в заданных пределах. "Номер серии", "контрольный номер" или "номер партии" означает любую опознавательную комбинацию букв, чисел или символов, или любую их комбинацию, по которой можно определить полную историю производства, обработки, упаковки, хранения и транспортировки партии или серии лекарственного продукта или другого материала.

Примеры

Пример 1а. Получение жидкой композиции согласно настоящему изобретению.

Водную фазу получали путем смешивания натрийдодецилсульфата (SDS) и D-сорбита с очищенной водой при постоянном перемешивании. Желатин затем добавляли к этому раствору и применяли умеренное нагревание до приблизительно 60-70°C до достижения полного расплавления желатина. Композиция водной фазы показана в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Компонент	масс.масс.%
Вода	79,6
SDS	1,3
Сорбит	2,0
Желатин	17,1

Масляную фазу получали путем смешивания вместе 2-(2-этоксизтокси)этанола (Transcutol HP), глицерилмоноолеата/диолеата (Capmul GMO-50) и капринового/каприлового триглицерида (Miglyol 810) при перемешивании при комнатной температуре с образованием раствора. Циклоспорин А добавляли и перемешивали до получения прозрачного раствора. Композиция масляной фазы показана ниже в табл. 2.

Таблица 2

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	24,5
Miglyol 810 N	12,5
Transcutol HP	37,0
Capmul GMO-50	26

Масляную фазу смешивали с нагретой водной фазой в соотношении, составляющем приблизительно 1:5 (масляная фаза:водная фаза). Полученную смесь перемешивали при 60-70°C, 250-350 об/мин с использованием магнитной мешалки до достижения гомогенности.

Пример 1b. Получение дополнительной жидкой композиции.

Следуя процедуре примера 1а получали дополнительную жидкую композицию с глицерилкаприлатом/капратом (Capmul MCM) в качестве поверхностно-активного вещества в масляной фазе вместо глицерилмоноолеата/диолеата (Capmul GMO-50). Водная фаза композиции показана в табл. 3 и масляная фаза композиции показана в табл. 4. Масляную фазу смешивали с нагретой водной фазой в соотношении, составляющем приблизительно 1:5 (масляная фаза:водная фаза).

Таблица 3

Компонент	масс.масс.%
Вода	79,6
SDS	1,3
Сорбит	2,0
Желатин	17,1

Таблица 4

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	24,5
Miglyol 810 N	12,5
Transcutol HP	37,0
Capmul MCM	26

Пример 1с. Получение дополнительной жидкой композиции.

Следуя процедуре примера 1а получали дополнительную жидкую композицию с глицеринлинолеатом (Maisine 35-1) в качестве поверхностно-активного вещества в масляной фазе вместо глицерилмоноолеата/диолеата (Carmul GMO-50). Водная фаза композиции показана в табл. 5 и масляная фаза композиции показана в табл. 6.

Масляную фазу смешивали с нагретой водной фазой в соотношении, составляющем приблизительно 1:5 (масляная фаза:водная фаза).

Таблица 5

Компонент	масс.масс.%
Вода	79,6
SDS	1,3
Сорбит	2,0
Желатин	17,1

Таблица 6

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	24,5
Miglyol 810 N	12,5
Transcutol HP	37,0
Maisine 35-1	26

Пример 2. Получение минисферы.

Минисфера, как описано в настоящем документе, может представлять собой композицию согласно настоящему изобретению. Альтернативно минисфера может представлять собой сердцевину. Минисферу, как правило, получают путем формирования минисферы согласно следующей процедуре.

Композицию или сердцевину в форме бесшовных минисфер получали с использованием способа Spherox следующим образом.

Смесь водной фазы и масляной фазы получали согласно процедуре, описанной в примере 1а.

Смесь затем подают (с помощью терморегулируемой трубки) через пульсационное сопло с одним выходным отверстием сопла с диаметром, составляющим 3 мм. Бесшовные минисферы получали в виде раствора, который пропускали через пульсационное сопло в охлаждающую камеру с постоянным потоком охлаждающего масла - среднецепочечного триглицерида (Miglyol 810) при температуре, составляющей 10°C.

Минисферы удаляли из охлаждающего масла и помещали в центрифугу для удаления избытка масла. После центрифугирования начинали первую стадию высушивания с установкой температуры холодильника на 10°C и температуры нагревателя на 20°C. Сушильная установка вращалась со скоростью 15 об/мин. Когда наблюдали свободное вращение сфер в сушильном барабане, они считались сухими.

Минисферы отмывали с помощью этилацетата и затем высушивали в течение дополнительных 24 ч при тех же условиях высушивания, которые упомянуты выше на первой стадии высушивания. Высушенные минисферы затем просеивали для удаления сфер выше и ниже номинального размера, получая в результате сердцевины диаметром 1 мм - 2 мм. Указанная процедура обеспечивала сердцевины с композицией, показанной в табл. 7, причем значения представляют собой массовые проценты от общей массы каждого компонента.

Таблица 7

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	12,1
Miglyol 810 N	6,2
Transcutol HP	18,3
Carmul GMO-50	12,9
SDS	3,2
Сорбит	4,9
Желатин	42,4

Пример 3. Получение минисферы с первой оболочкой (подслоем).

Покрытые оболочкой минисферы можно получить путем нанесения на минисферу, полученную в примере 2, дисперсии Opadry White 20A28380 (поставляемого Colorcon). Минисферы загружали в устройство для нанесения оболочки в псевдооживленном слое (колонка Wurster) и наносили на них Opadry White 20A28380 (поставляемый Colorcon Limited) в виде дисперсии. Параметры обработки, такие как температура воздуха на входе и объем воздуха на входе регулировали для поддержания температуры минисфер от 40°C до 42°C до достижения требуемого увеличения массы оболочки. Полученные покрытые подслоем минисферы высушивали в течение 5 минут при 40°C в устройстве для нанесения оболочки.

Композиция минисферы с нанесенной оболочкой.

Минисферу с композицией, показанной в табл. 8 ниже, получали с помощью описанной выше процедуры. Минисфера с увеличением массы Opadry, составляющим 7,5% относительно массы сердцевины, показаны в табл. 8. В табл. 9 показана композиция минисферы, покрытой с увеличением массы Opadry, составляющим 5% относительно массы сердцевины. В табл. 10 показана композиция минисферы, покрытой с увеличением массы Opadry, составляющим 10% относительно массы сердцевины.

Таблица 8

Компонент	масс.масс. %
Циклоспорин А	11,3
Miglyol 810 N	5,8
Transcutol HP	17,0
Capmul GMO-50	12,0
SDS	2,9
Сорбит	4,6
Желатин	39,4
Opadry	7,0

Таблица 9

Компонент	масс.масс. %
Циклоспорин А	11,5
Miglyol 810 N	5,9
Transcutol HP	17,4
Capmul GMO-50	12,3
SDS	3,1
Сорбит	4,7
Желатин	40,3
Opadry	4,8

Таблица 10

Компонент	масс.масс. %
Циклоспорин А	11,0
Miglyol 810 N	5,6
Transcutol HP	16,7
Capmul GMO-50	11,7
SDS	2,9
Сорбит	4,5
Желатин	38,5
Opadry	9,1

Пример 4а. Получение минисферы со второй оболочкой этилцеллюлозы.

Минисферу, покрытую Opadry, первой оболочкой (которая также называется подслоем), получали согласно процедуре в примере 3. Минисферу, полученную с помощью процедуры согласно примеру 3,

затем дополнительно покрывали второй оболочкой (которая также называется внешняя оболочка) Surelease® (дисперсия этилцеллюлозы).

Внешнюю оболочку Surelease® наносят с помощью следующей процедуры. Surelease® медленно добавляли в сосуд из нержавеющей стали и смешивали для обеспечения требуемой суспензии оболочки Surelease® для внешней оболочки. Полученную суспензию оболочки затем наносили на поверхность покрытых подслоем минисфер с использованием способа нанесения оболочки, аналогичного тому, который описан для оболочки Opadry в примере 3 до достижения требуемого увеличения массы Surelease®. Покрытые внешней оболочкой минисферы затем высушивали в устройстве для нанесения оболочки в течение часа при 40-45°C.

На минисферу наносят оболочку с 9,5% увеличением массы Surelease®.

Минисферы без оболочки Opadry можно получить путем нанесения на минисферу, описанную в примере 2, оболочки Surelease®, как описано выше.

Минисфера с первой и второй оболочкой характеризуется композицией, показанной в табл. 11.

Таблица 11

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	10,3
Miglyol 810 N	5,3
Transcutol HP	15,5
Capmul GMO-50	10,9
SDS	2,7
Сорбит	4,2
Желатин	36,0
Opadry	6,4
Surelease®	8,7

Аналогично, композиция минисфер, покрытых с помощью 5% Surelease® и 7,5% Opadry, показана в табл. 12 и композиция минисфер, покрытых с помощью 20% Surelease® и 7,5% Opadry, показана в табл. 13.

Таблица 12

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	10,7
Miglyol 810 N	5,5
Transcutol HP	16,2
Capmul GMO-50	11,4
SDS	2,9
Сорбит	4,4
Желатин	37,5
Opadry	6,6
Surelease®	4,8

Таблица 13

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	9,4

Miglyol 810 N	4,8
Transcutol HP	14,2
Capmul GMO-50	10,0
SDS	2,5
Сорбит	3,8
Желатин	32,8
Opadry	5,8
Surelease®	16,7

Пример 4b. Получение минисферы со второй оболочкой этилцеллюлозы/пектина.

Минисферу, покрытую Opadry, первой оболочкой (которая также называется подслоем), получали согласно процедуре в примере 3. Минисферу, полученную с помощью процедуры согласно примеру 3, затем дополнительно покрывали второй оболочкой (которая также называется внешней оболочкой) смеси Surelease® (дисперсии этилцеллюлозы) и пектина.

Внешнюю оболочку Surelease®/пектина наносят с помощью способа, аналогичного нанесению оболочки Surelease® согласно примеру 4a. Пектин добавляли к очищенной воде в сосуде из нержавеющей стали и смешивали с получением раствора. Surelease® медленно добавляли в сосуд, поддерживая при этом перемешивание для обеспечения требуемой концентрации пектина в Surelease® для внешней оболочки. Полученную суспензию оболочки затем наносили на поверхность покрытых подслоем минисфер с использованием способа нанесения оболочки, аналогичному тому, который описан для нанесения оболочки Opadry согласно примеру 3 до достижения требуемого увеличения массы Surelease®/пектина. Покрытые внешней оболочкой минисферы затем высушивали в устройстве для нанесения оболочки в течение часа при 40-45°C.

На минисферу наносят оболочку с 9,5% увеличением массы Surelease®/пектина.

Минисфера с первой и второй оболочкой характеризуется композицией, показанной в табл. 14.

Таблица 14

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	10,3
Miglyol 810 N	5,3
Transcutol HP	15,5
Capmul GMO-50	10,9
SDS	2,7
Сорбит	4,2
Желатин	36,0
Opadry	6,4
Surelease®	8,5
Пектин	0,2

Пример 5. Эксперименты по кристаллизации.

Сравнительный пример 1.

Получали три жидких композиции, содержащих Cremophore EL (который также называется Кremo-phore EL), поверхностно-активное вещество - полиэтоксифирированное касторовое масло, со значением ГЛБ, составляющим больше чем 10. Три жидких композиции представляют собой различные подсерии из одной и той же партии. Каждая из жидких композиций содержит масляную фазу, содержащую следующее: циклоспорин А 26,3%, Transcutol HP 40%, Cremophore EL 22,5% и Miglyol 810 11,2% (% количества относительно масляной фазы); и водную фазу, содержащую следующее: желатин 17,1%, сорбит 2,0%, SDS 1,4% и вода 79,5% (% количества относительно водной фазы). Жидкую композицию получали путем смешивания масляной фазы и водных фаз в соотношении масляной фазы к водной фазе, составляющем 1:7.

Пример 5a.

Получали три жидких композиции согласно примеру 1a, содержащие Capmul GMO-50 вместо Cre-

morphore EL. Три жидких композиции представляют собой 3 подсерии одной и той же партии. Carmul GMO-50 характеризуется значением ГЛБ, составляющим 3.

Пример 5b.

Получали жидкую композицию согласно примеру 1b, содержащую Carmul MCM. Carmul MCM характеризуется значением ГЛБ, составляющим 6-7.

Пример 5c.

Получали жидкую композицию согласно примеру 1c, содержащую Maisine 35-1. Maisine 35-1 характеризуется значением ГЛБ, составляющим.

Скорость кристаллизации жидких композиций согласно сравнительному примеру 1, примеру 5a, примеру 5b и примеру 5c анализировали для определения продолжительности времени, в течение которого происходит кристаллизация циклоспорина. Каждую из жидких композиций перемешивали при 250-350 об/мин с образованием эмульсии. Образцы трех эмульсий забирали с 30-минутными интервалами и рассматривали под микроскопом при 50- или 100-кратном увеличении. Время, когда в образце появляются кристаллы, показана в табл. 15.

Таблица 15

Пример	Поверхностно-активное вещество	ГЛБ	Время кристаллизации (ч)	Образование сфер
5a	Carmul GMO-50	3	2	Да
5b	Carmul MCM	5-6	>7	Нет
5c	Maisine 35-1	4	3	Да
Сравнительный пример 1	Cremophore EL	14	0,5	Да

На фиг. 1 показаны изображения трех жидких композиций сравнительного примера 1, содержащих Cremophore EL (также известный как Kremophore EL), поверхностно-активное вещество - полиэтоксильрованное касторовое масло со значением ГЛБ, составляющим больше чем 10.

На фиг. 2 показаны изображения трех жидких композиций согласно примеру 5a, содержащих Carmul GMO-50, который заменяет Cremophore EL. Carmul GMO-50 характеризуется значением ГЛБ, составляющим 3. Три композиции, содержащие Carmul GMO-50 представляют собой.

На фиг. 3 показаны изображения жидкой композиции согласно примеру 5b, содержащей Carmul MCM.

На фиг. 4 показаны изображения жидкой композиции согласно примеру 5c, содержащей Maisine 35-1.

Как видно из изображений, жидкие композиции согласно примеру 5a, 5b и 5c характеризовались намного более длительным периодом до появления кристаллов. Содержащие Carmul GMO-50 и Carmul MCM композиции по существу не характеризовались образованием кристаллов в течение всего исследуемого периода. Содержащие Carmul GMO-50 композиции по существу не содержали кристалл в течение вплоть до 240 мин, тогда как содержащие Cremophore EL композиции характеризовались заметным образованием кристаллов через 120 мин. Содержащие Carmul MCM композиции не содержали кристаллы в течение 7 ч. Содержащие Maisine 35-1 композиция характеризовались образованием кристаллов через 3 ч.

Пример 6. In vitro профиль растворения минисфер согласно примеру 2.

In vitro профили растворения образца минисфер, полученных в примере 2, измеряли с использованием следующего испытания на растворение. Испытание на растворение проводили в соответствии с испытанием согласно USP <711> "Растворение" с использованием аппарата II (аппарата с лопастью), работающего со скоростью вращения лопастей, составляющей 75 об/мин, и со средой растворения при температуре, составляющей $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Среда растворения представляла собой деионизированную воду. Образец минисфер помещали в среду растворения и в начале испытания ($t=0$). Образцы среды растворения отбирали через равные промежутки времени. Полученные данные о растворении показаны в табл. 16 и табл. 17 ниже. Профиль растворения для двух партий минисфер согласно примеру 2 показан на фиг. 5.

Таблица 16

Временная точка (ч)	ESN-740 Сосуд 1	ESN-740 Сосуд 2	ESN-740 Сосуд 3	ESN-740 Сосуд 4	ESN-740 Сосуд 5	ESN-740 Сосуд 6	%RSD
0,08	18,7	21,7	18,3	19,7	16,5	15,4	12,2
0,17	49,3	51,6	49,1	49,9	45,2	36,6	11,7
0,25	67,0	67,0	72,6	67,4	64,2	54,0	9,5
0,5	76,4	77,1	79,0	76,2	89,5	63,7	10,7
1	81,5	82,6	84,0	85,5	77,7	77,2	4,1
2	92,1	90,5	87,2	95,4	82,4	87,9	5,0
4	101,5	95,7	85,5	97,4	82,6	93,2	7,8
6	99,5	97,1	91,2	98,7	96,2	94,8	3,1
12	98,7	94,8	94,8	90,2	91,9	95,5	3,1
24	100,5	99,1	52,3	85,3	93,1	88,0	20,5

Таблица 17

Временная точка (ч)	ESN-760 Сосуд 1	ESN-760 Сосуд 2	ESN-760 Сосуд 3	ESN-760 Сосуд 4	ESN-760 Сосуд 5	ESN-760 Сосуд 6	%RSD
0,08	16,1	15,5	18,2	20,2	17,5	6,4	30,8
0,17	47,6	44,2	52,3	51,4	44,2	24,2	23,4
0,25	65,6	61,7	68,7	69,6	57,3	34,6	21,9
0,5	75,7	71,2	75,2	75,9	68,0	45,7	17,0
1	78,9	78,0	79,0	84,8	76,4	61,6	10,2
2	94,6	90,7	97,9	97,9	90,7	68,9	12,1
4	102,7	97,5	98,2	101,0	97,9	82,3	7,6
6	102,2	99,1	97,5	102,1	101,0	84,0	7,1
12	104,5	99,1	100,0	94,9	99,5	94,9	3,6
24	102,0	100,2	101,0	100,0	102,7	101,2	1,0

Сравнительный пример 2.

Минисферы, соответствующие минисферам согласно примеру 2, получали с Cremophore EL в качестве поверхностно-активного вещества вместо Carpol GMO-50. Указанные минисферы характеризовались композицией, показанной в табл. 18. Указанные минисферы подвергали такому же испытанию на растворение в деионизированной воде. Профиль растворения 5 партий указанных минисфер показан на фиг. 6.

Таблица 18

Компонент	масс.масс.%
Циклоспорин А	10,8
Miglyol 810 N	4,6
Transcutol HP	16,4
Cremophore EL	9,2
SDS	4,0
Сорбит	5,8
Желатин	49,2

Пример 6а.

В качестве дополнительного сравнения со сравнительным примером 2, минисферы получали с использованием почти идентичных количеств каждого вспомогательного вещества из представленных в сравнительном примере 2, за исключением того, что 9,2 мас./мас.% Cremophore заменяли 9,3% Carpol GMO-50 с получением композиции минисферы, показанной в табл. 19. Минисферы согласно табл. 19 получали способом, аналогичным способу согласно примеру 2. Значения в мас./мас.% в табл. 18 и 19

относятся к сухой массе композиции.

Таблица 19

Компонент	масс./масс. %
Циклоспорин А	10,9
Miglyol 810 N	4,6
Transcutol HP	16,6
Capmul GMO-50	9,3
SDS	4,0
Сорбит	5,7
Желатин	49,0
Циклоспорин А	10,8

Указанные минисферы подвергали такому же испытанию на растворение в деионизированной воде. Профиль растворения 3 партий указанных минисфер показан на фиг. 7.

Из профилей растворения, показанных на фиг. 5, 6 и 7, видно, что композиции, содержащие Capmul GMO-50 (фиг. 5 и 7), характеризуются лучшими профилями растворения по сравнению с композициями, содержащими Cremophore EL (фиг. 6). Профиль растворения содержащих Capmul GMO-50 композиций характеризуется повышенным максимальным высвобождением, и это максимальное высвобождение циклоспорина, как правило, сохраняется в растворе более продолжительно, чем то, что наблюдается в отношении сравнительного примера 2, который содержал Cremophore. На фиг. 6 показано, что % высвобождения циклоспорина из содержащих Cremophore EL композиций является пониженным и что концентрация циклоспорина снижается с течением времени ниже максимальной по сравнению с композициями, содержащими Capmul GMO-50.

Пример 7. In vitro профиль растворения минисфер согласно примеру 4а.

Получали минисферы, соответствующие минисферам согласно примеру 4а, в частности, минисферам с композицией, показанной в табл. 11 (7,5% подболожки Oparady, первой оболочки и 9,5% внешней оболочки Surelease®, второй оболочки), содержащие Capmul GMO-50 в качестве поверхностно-активного вещества. Указанные минисферы подвергали 2-стадийному испытанию на растворение.

На первой стадии испытания среда растворения представляла собой 750 мл 0,1н. HCl, имитирующей рН среды желудка. В начале испытания (t=0) образец помещали в среду растворения. Через 2 ч aliquоту среды забирали для последующего анализа и сразу же (соответственно, в пределах 5 мин) начинали вторую стадию испытания на растворение. На второй стадии 250 мл 0,2 М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% натрийдодецилсульфат (SDS), добавляли к среде растворения и рН доводили до 6,8±0,05 с использованием 2н. NaOH или 2 н. HCl при необходимости.

Образцы среды растворения забирали в следующие временные точки во время второй стадии испытания: 4 ч; 6 ч; 12 ч и 24 ч от начала испытания (т.е. от t=0 в начале первой стадии).

Образец, взятый в конце первой стадии (2 ч) и образцы из второй стадии анализировали в отношении циклоспорина А с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ обнаружением при 210 нм.

Количество растворенного циклоспорина А в среде растворения выражают в виде процентного отношения на основании исходного содержания циклоспорина в исследуемом составе (% высвобожденно-го). Процентное высвобождение представлено в табл. 21 и профиль растворения минисфер с композицией, показанной в табл. 11, показан на фиг. 8.

Таблица 21

Временная точка (часы)	% высвобождения лекарственного средства			
	Партия 1	Партия 2	Партия 3	Партия 4
0	0	0	0	0
2	0	0	0	0
4	15	15	15	17
6	39	38	36	40
12	70	69	64	71
24	99	99	95	100

Пример 8. Размер капель - динамическое рассеяние света.

Размер капель измеряли с использованием динамического рассеяния света. Покрытые оболочкой

минисферы согласно примеру 4а, табл. 11 (минисферы, покрытые с 7,5% увеличением массы Opadry и 9,5% увеличением массы Surelease) (0,5 г), содержащие Carpmul GMO-50 в качестве первого поверхностно-активного вещества, добавляли в химический стакан, содержащий 50 г деионизированной воды. Содержимое химического стакана перемешивали при 250 об/мин в течение всего исследования. Образцы содержимого химического стакана собирали через 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 24 ч.

Образцы содержимого химического стакана фильтровали с использованием фильтров с размером пор, составляющим 0,65 мкм (центрифужный фильтр Merck Millipore Ultrafree-CL Centrifugal Filter). Размер частиц и зета-потенциал каждого образца измеряли и анализировали с использованием наноанализатора размера частиц, молекулярной массы и дзета-потенциала Malvern. Полученные данные показаны на фиг. 9.

Минисферы с нанесенной оболочкой, исследованные в настоящем примере, проявляют очень стабильное высвобождение капель в течение вплоть до 4 ч с размером капель в диапазоне 120-240 нм в водных средах. По прошествии времени и после того, как через 4 ч высвобождаются дополнительные капли из минисфер с нанесенной оболочкой, диапазон размеров капель становился шире. Без ограничения какой-либо теорией, возможно, что по прошествии времени и с тем, как среда растворения становится более насыщенной высвобожденными каплями, может происходить повторное уравнивание между каплями, уже присутствующими в среде, и только что высвобожденными каплями. Изменчивость в размере капель через 4 ч потенциально вызвана указанным процессом повторного уравнивания, а не представлением размера капель, высвобождаемых из минисфер.

Пример 9. In vivo исследование с участием здоровых волонтеров - мужчин.

В описанном ниже исследовании "CyCol®" представляет собой ссылку на минисферы согласно примеру 4а и описанные в табл. 11 (содержащие сердцевину с Carpmul GMO-50 в качестве поверхностно-активного вещества, 7,5% увеличением массы первой оболочки Opadry® на сердцевине и 9,5% увеличением массы второй оболочки Surelease®). Минисферы загружали в капсулы НРМС для обеспечения единичной дозы, составляющей 37,5 мг циклоспорина А на капсулу.

Перечень сокращений и определений терминов

Сокращение	Определение
AUC _{%extrap}	Остаточная площадь/процентное отношение экстраполированной AUC _{0-inf}
AUC _{0-inf}	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до бесконечности (экстраполированная)
AUC _{0-t}	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до последней ненулевой концентрации
AUC _{last}	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до последней количественно определяемой концентрации
C _{av}	Средняя концентрация в равновесном состоянии
CYP	Цитохром Р-450
k _{el}	Константа скорости элиминации
LLQ	Нижний предел количественного определения
LR	Отношение линейности
SD	Стандартное отклонение
t _{1/2}	Конечный период полувыведения
UC	Неспецифический язвенный колит

Цели исследования.

Первичные цели.

Охарактеризовать фармакокинетику CyCol® в цельной крови после однократных и многократных пероральных доз и сравнить с фармакокинетическим профилем однократного внутривенного (IV) введения Sandimmun® у здоровых субъектов-мужчин.

Оценить концентрации циклоспорина и его метаболитов в слизистой оболочке толстой кишки (эпителиальной, слизистой и подслизистой ткани) после многократных пероральных доз CyCol® и сравнить с концентрациями после однократного IV введения Sandimmun®.

Вторичные цели.

Оценить информацию в отношении безопасности и переносимости после многократных пероральных доз CyCol® при выбранных дозах у здоровых субъектов-мужчин.

Исследовательские цели.

Оценить количество не подвергшегося изменениям циклоспорина и его метаболитов, экскретируемых с калом после введения многократных доз CyCol® и сравнить с количествами после однократного IV введения Sandimmun®.

План исследования.

Общая схема и план исследования - описание.

Настоящее исследование представляло собой одноцентровое, многостадийное открытое исследование I фазы, разработанное для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и относительных концентраций в слизистой толстой кишки капсул циклоспорина (CyCol®) по сравнению с IV введением циклоспорина здоровым волонтерам - мужчинам. Согласно настоящему исследованию также исследовали количество не подвергшегося изменениям циклоспорина, выделенного из образцов кала и относительные концентрации его метаболитов AM9, AM4N и AM1. Концентрации метаболитов циклоспорина также исследовали в образцах кала и слизистой толстой кишки.

На стадии 1 исследования в общем 24 удовлетворяющих критериям отбора субъекта получали Sandimmun® IV в течение 24 ч (две последовательных 12 часовых инфузии) в дозе, составляющей 2 мг/кг (2 мг/кг/день), пероральную дозу один раз в день CyCol® 75 мг в течение 7 дней или пероральную дозу два раза в день (BID) CyCol® 75 мг в течение 7 дней. Субъекты, которые получали только CyCol® 75 мг BID, получали однократную дозу на 7 день (утреннюю дозу).

В конце стадии 1 данные были пересмотрены и на основании имеющихся данных протокол позволил провести дополнительные исследования с использованием альтернативных доз CyCol® и частот введения доз на последующих стадиях. После этого пересмотра 8 субъектов участвовали в стадии 2 исследования и получали пероральную дозу один раз в день CyCol® 37,5 мг в течение 7 дней. Дополнительные 8 субъектов приняли участие в Стадии 3 и получали пероральную дозу BID CyCol® 150 мг в течение 7 дней.

Подробности последовательности введения доз представлены на фигуре 10.

Схема исследования, включая в себя выбор контрольных групп.

Многостадийную схему использовали для указанного исследования для снижения числа исследуемых уровней доз и числа субъектов, подвергаемых действию циклоспорина и процедурам исследования. Схемы приема, выбранные для стадий 2 и 3, выбирали после анализа данных (безопасность и переносимость, системное воздействие и концентрации в слизистой ткани толстой кишки), наблюдаемых при других дозах.

Исследование являлось открытым из-за различных путей введения продукта сравнения (IV по сравнению с пероральным введением для исследуемого медицинского продукта) и целевых конечных показателей исследования (концентрации циклоспорина). Фармакокинетический профиль однократной дозы исследовали в течение 24 часового периода на основании предыдущего опыта, который продемонстрировал, что эта продолжительность адекватно характеризовала профиль зависимости концентрации от времени.

В исследовании участвовали здоровые волонтеры - мужчины. Женщин не включали в настоящее исследование, так как категория безопасности применения лекарственного средства при беременности для циклоспорина представляет собой C.

Препарат сравнения, выбранный для настоящего исследования, представлял собой Sandimmun®. Современная схема лечения для УС может зачастую предусматривать применение нескольких средств, вводимых ректально, перорально или внутривенно в зависимости от тяжести заболевания. Циклоспорин не лицензирован для УС. Тем не менее, согласно Руководству по неспецифическому язвенному колиту Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи за 2013 г. рекомендовано, чтобы лечение с помощью IV циклоспорина было предусмотрено для субъектов с острым тяжелым колитом и которые не отвечают на кортикостероиды в качестве терапии первой линии или проявляют в отношении нее несовместимость. IV доза, составляющая 2-4 мг/кг/день или пероральная доза, составляющая 5-8 мг/кг/день, рекомендована для лечения тяжелого неспецифического язвенного колита. Обоснование для выбора IV введения циклоспорина по сравнению с пероральным составом основано на исследовании

дованиях, в которых документально подтверждена изменчивая абсорбция и экстенсивный пресистемный метаболизм после перорального приема. Кроме того, IV доза, составляющая 2-4 мг/кг/день, как известно, является эффективной в лечении пациентов с UC и достигает таких же концентраций, которые будут достигнуты с использованием приблизительно 3-кратной дозы доступной в настоящее время пероральной лекарственной формы. Более того, если циклоспорин вводят с помощью IV инфузии, концентрации в крови являются постоянными, и метаболиты присутствуют в пониженных концентрациях по сравнению с пероральным введением. CyCol® был разработан для отсрочки высвобождения активного циклоспорина до достижения им толстой кишки, тем самым, он минует место абсорбции в тощей кишке и, таким образом, ограничивает уровень метаболизма (как пресистемного метаболизма в желудочно-кишечном тракте, так и системного метаболизма системой печени) с помощью ферментов цитохрома P450, включая в себя фермент CYP3A4. В связи с этим, концентрация метаболитов после введения CyCol®, как предполагают, является сходной с IV введением циклоспорина. Более того, концентрации циклоспорина в ткани толстой кишки у здоровых волонтеров, которые получили циклоспорин парентерально, в 10 раз превышают концентрации у здоровых волонтеров, получивших лекарственное средство перорально.

Виды лечения.

Вводимые виды лечения.

Субъектов, которые соответствовали всем критериям отбора участников исследования для стадии 1 протокола, относили к одной из следующих дозовых групп на 1 день:

Sandimmun® 2 мг/кг IV инфузия в течение 24 ч (2 мг/кг/день).

CyCol® 75 мг (2×37,5 мг капсулы CyCol®) один раз в день перорально в течение 7 дней.

CyCol® 75 мг (2×37,5 мг капсулы CyCol®) BID перорально в течение 7 дней (только одну [утреннюю] дозу вводили на 7 день).

После анализа данных стадии 1 следующую схему приема CyCol® исследовали на стадии 2:

CyCol® 37,5 мг (1×37,5 мг капсула CyCol®) один раз в день перорально в течение 7 дней.

После анализа данных стадий 1 и 2, следующую схему приема CyCol® исследовали на стадии 3:

CyCol® 150 мг (4×37,5 мг капсула CyCol®) BID перорально в течение 7 дней (только одну [утреннюю] дозу вводили на 7 день).

Схемы приема, выбранные для стадий 2 и 3, основаны на безопасности и переносимости, системном воздействии и концентрациях в ткани толстой кишки, наблюдаемых при других дозах. Чтобы исследовать более высокие дозы, более низкие дозы должны были хорошо переноситься и должны были характеризоваться максимальным системным воздействием, составляющим ≤ 250 нг/мл. Если эти критерии были соблюдены, дозы можно было бы повысить в поисках режима, который приводил бы к концентрациям в тканях толстой кишки, составляющим > 300 нг/мл.

Идентичность исследуемых препаратов.

Sandimmun® получали в коммерческой упаковке в 1 мл ампулах, содержащих 50 мг циклоспорина. 1 мл ампулы Sandimmun® разводили нормальным физиологическим раствором согласно Сводной характеристике лекарственного препарата (SmPC) и, соответственно, получали две последовательных 12 часовых инфузий. Каждую инфузию получали так, чтобы общая вводимая доза составляла 2 мг/кг/день.

Способы распределения субъектов по группам лечения.

На стадии 1 субъектов распределяли последовательно один за другим для осуществления лечения согласно исследованию (Sandimmun® IV, CyCol® 75 мг один раз в день или CyCol® 75 мг BID).

Все субъекты, участвовавшие в стадии 2, получали CyCol® 37,5 мг один раз в день перорально в течение 7 дней, и все субъекты, участвовавшие в стадии 3, получали CyCol® 150 мг BID перорально в течение 7 дней.

Выбор дозы и определение времени ее введения для каждого субъекта Sandimmun®

Утром в 1 день после ночного голодания субъекты начинали свою IV инфузию через IV катетер. Sandimmun® IV вводили в течение 24 часов, в виде двух последовательных 12 часовых инфузий, в дозе, составляющей 2 мг/кг/день в соответствии с получением и введением, подробно представленным в Sandimmun® SmPC.

CyCol®

Утром в 1 день после ночного голодания субъектам, распределенным в группы CyCol®, вводили утреннюю дозу с приблизительно 240 мл воды. Проводили проверку рук и рта для подтверждения приема внутрь исследуемого лекарственного средства. Время введения дозы устанавливали по времени введения первой капсулы.

На 2 день перед выпиской из исследовательского центра субъекты получали утреннюю дозу с приблизительно 240 мл воды. Для субъектов, которым назначили схему приема BID, аптека выдавала вечернюю дозу субъекту с инструкциями принимать исследуемое лекарственное средство по назначению врача и не позже 10-12 часов после утренней дозы.

Субъекты возвращались в исследовательский центр ежедневно для получения утренней дозы CyCol® до 6 дня, когда субъектов повторно госпитализировали на ночь. Для тех субъектов, которым на-

значили схему приема BID, в каждый ежедневный визит в исследовательский центр аптека выдавала вечернюю дозу субъектам с инструкциями в отношении введения вечерней дозы.

Если предполагали, что субъект вернется в исследовательский центр на 6 день после запланированного времени введения утренней дозы в 6 день, аптека могла выдать утреннюю дозу 6 дня субъекту при выписке из исследовательского центра в 5 день, с инструкциями в отношении введения утренней дозы.

Последнюю дозу введения CyCol® осуществляли утром 7 дня для всех субъектов.

Маскирование: настоящее исследование представляло собой открытое исследование.

Фармакокинетические анализы - цельная кровь.

Образцы крови для фармакокинетического анализа собирали от всех субъектов в 1 день через 0 (перед введением дозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24 ч после введения дозы (после начала инфузии для группы Sandimmun® IV).

Для субъектов в группе Sandimmun® IV образцы крови также собирали через 2, 4, 6 и 8 часов после завершения инфузии на 2 день.

Для субъектов в группах CyCol® фармакокинетические образцы получали перед введением утренней дозы на 4 день. Для субъектов, которые получали CyCol® один раз в день, дополнительные фармакокинетические образцы получали через 6, 12 и 16 ч после утренней дозы на 6 день. Для субъектов, которые получали CyCol® BID, дополнительные фармакокинетические образцы получали через 6 и 12 ч после утренней дозы (перед введением вечерней дозы) на 6 день, и через 4 ч после введения вечерней дозы. На 7 день от всех субъектов в группе CyCol® получали образцы крови для фармакокинетики через 0 (перед введением дозы), 2, 4, 6 и 8 и 12 ч после введения дозы.

Фактическое время забора образцов использовали для статистических анализов, поэтому каждую временную точку с точностью регистрировали.

Гибкая сигмоидоскопия и биопсии толстой кишки.

Все сигмоидоскопии проводили на неподготовленный кишечник (за исключением воздуха и воды), если только у субъектов не отсутствовала дефекация в пределах 24 ч от проведения сигмоидоскопии.

Необходимо, чтобы субъектам, которые получали Sandimmun® IV, сигмоидоскопию проводили не позже последнего часа их инфузии (инфузия должна была продолжаться).

Необходимо, чтобы субъектам, которые получали CyCol®, сигмоидоскопию проводили не позже 4-6 ч утренней/последней дозы на 7 день.

Сигмоидоскопию проводил надлежащим образом подготовленный эндоскопист, ознакомленный с протоколом исследования и получением биоптатов. Согласно протоколу, по возможности, один и тот же эндоскопист должен был проводить все сигмоидоскопии. В настоящем исследовании сигмоидоскопии проводили два эндоскописта.

Для субъектов, у которых отсутствовала дефекация в пределах 24 ч до проведения сигмоидоскопии, ректальную клизму (физиологический раствор Fleet или аналогичную) вводили за 15 мин до запланированного времени проведения биопсии и регистрировали время и объем введенной клизмы. Регистрировали время и общую массу опорожненного содержимого кишечника после клизмы. Репрезентативный образец (приблизительно 5 г) получали от опорожненного содержимого кишечника для обработки, как описано в настоящем документе.

Биоптаты толстой кишки собирали (как описано ниже) насколько это возможно быстро и оптимально в пределах 10 мин после опорожнения после клизмы.

Стандартные биопсийные щипцы с зажимом использовали для получения биоптатов слизистой толстой кишки. Размер каждого биоптата составлял приблизительно 5 мм (и включают в себя слизистый и подслизистый слои). В общем 5 биоптатов, на расстоянии приблизительно 1 см друг от друга получали так близко от сигмовидной ободочной кишки, насколько это возможно. Время забора биоптата и расстояние от края ануса до участка, где получали биоптаты, регистрировали в CRF.

В случае, когда доступ к сигмовидной ободочной кишке был ограничен, 5 биоптаты можно было получить из прямой кишки.

Каждый биоптат промывали в физиологическом растворе, просушивали промоканием и затем переносили в предварительно взвешенную пробирку для сбора образцов. Пробирку взвешивали для обеспечения возможности определения массы биоптата. Биоптат, без какого-либо дополнительного приготовления или обработки, переносили в криофлакон и хранили при -70°C и транспортировали в биоаналитическую лабораторию на сухом льду.

Концентрации циклоспорина и его метаболитов в слизистой ткани оценивали с помощью биоаналитической лаборатории. Анализ образцов ткани проводили, как описано ниже в разделе "Анализ ткани толстой кишки"

Сбор образцов кала.

Субъектам была рекомендована дефекация при поступлении в исследовательский центр в 0 день. Этот образец собирали и одну аликвоту собирали как холостой образец.

Начиная с 0 дня до завершения исследования субъектам предложили собирать их кал. Для субъектов, которые получали Sandimmun® IV, образцы, собранные во время инфузии, хранили отдельно от об-

разцов, собранных после завершения инфузии.

Регистрировали время и дату для каждого образца. Каждый образец собирали и взвешивали. Образцы кала гомогенизировали насколько возможно быстро после сбора.

Субъекты, которые получали образцы кала в качестве амбулаторных пациентов, получали инструкции относительно сбора образцов с подходящие контейнеры и хранения образцов при комнатной температуре до возвращения в исследовательский центр.

После гомогенизации одну аликвоту, составляющую приблизительно 5 г, собирали от каждого образца и замораживали при -70°C (без добавок).

Три внутритолстокишечных образца (приблизительно 500 мг - 1 г), при возможности, собирали и хранили в индивидуальных контейнерах без каких-либо добавок при -70°C .

Для субъектов, которым вводили ректальную клизму, регистрировали время и общую массу опорожненного содержания кишечника после клизмы. Репрезентативный образец (приблизительно 5 г) получали из опорожненного содержания кишечника и переносили в контейнер без каких-либо добавок или дополнительной обработки.

Все образцы хранили при -70°C и транспортировали в биоаналитическую лабораторию на сухом льду.

Измерения концентрации лекарственного средства.

Образцы крови собирали, как описано в настоящем документе для определения концентраций циклоспорина. Количество не подвергшегося изменениям циклоспорина и относительные концентрации его метаболитов (AM9, AM4N и AM1) в кале также оценивали с использованием образцов кала, собранных, как описано в настоящем документе.

Первичные конечные показатели.

Фармакокинетика цельной крови.

Следующие фармакокинетические параметры после однократной дозы получали после введения доз в 1 день как для группы Sandimmun® IV, так и CyCol® с использованием стандартных некомпартментных способов:

$C_{\max}$: максимальная наблюдаемая концентрация.

$T_{\max}$: время наблюдаемой $C_{\max}$.

AUC_{0-t} : площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до последней ненулевой концентрации, определяемая с использованием линейного/логарифмического трапецевидный способ.

$AUC_{0-\infty}$: площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до бесконечности (экстраполированная), определяемая с помощью $AUC_{0-t} + (C_{\text{last}}/k_{\text{el}})$, где C_{last} представляет собой расчетную концентрацию в последней количественно определяемой временной точке, что оценивали из логарифмически-линейного регрессионного анализа.

$t_{1/2}$: период полуэлиминации, рассчитанный как $\log_e(2)/k_{\text{el}}$.

k_{el} : константа скорости элиминации (полученная для расчета $AUC_{0-\infty}$), определяемая с помощью линейной регрессии логарифмически-линейной кривой зависимости концентрации от времени. В регрессии использовались только те точки данных, которые были оценены для описания конечного логарифмически-линейного спада.

Остаточная площадь (% экстраполированной; $AUC\%_{\text{extrap}}$): рассчитанная как $100 \cdot (1 - AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty})$ и полученная для расчета площади, экстраполированной до бесконечности.

$AUC_{0-\tau}$: площадь под кривой зависимости концентрации от времени во всем интервале дозирования (полученная для расчета отношения накопления, обсуждаемого ниже).

Следующие параметры в равновесном состоянии получали для групп CyCol®: $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_{0-\tau}$ и средняя концентрация в равновесном состоянии (C_{av}). Дополнительно отношение накопления получали для оценки накопления во всем интервале дозирования от однократной дозы до равновесного состояния. $AC = AUC_{0-\tau}$ (равновесное состояние) / $AUC_{0-\tau}$ (однократная доза) Отношение линейности (LR) получали для оценки относительного воздействия на дозу в равновесном состоянии по сравнению с однократной дозой.

$LR = AUC_{0-\tau}$ (равновесное состояние) / AUC_{inf} (однократная доза) Для группы Sandimmun® IV имитацию равновесного состояния проводил клинический специалист по фармакокинетике для прогнозирования профиля концентрация-время и расчета $C_{\max}$, $T_{\max}$ и $AUC_{0-\tau}$ для группы (т.е. значений группы, не индивидуальных значений).

Для определения параметров CyCol® в равновесном состоянии концентрации как на 6 день, так и на 7 день использовали, как обобщенно представлено ниже.

Время после введения дозы	Дни использования один раз в день	Дни использования BID
0	7	7
2	7	7
4	7	6, 7
6	6, 7	6, 7
8	7	7
12	6, 7	6, 7
16	6	NA
24	День 7 перед введением дозы	NA

Фактическое время забора образцов использовали в расчете параметров.

Концентрации циклоспорина перечислены и обобщены по группе, дню и номинальному времени после введения дозы.

Профили отдельного субъекта и медианные профили данных концентрация-время (по дню и по группе) наносили на график по группе дозирования с использованием значений фактического и номинального времени, соответственно. Медианные профили наносили на график как в линейно-линейном формате, так и линейно-логарифмическом.

Каждый фармакокинетический параметр обобщали по группе и по дню. Для однократной дозы фармакокинетические параметры, параметры в 1 день, обобщали, комбинируя группы один раз в день и BID группы с использованием одинаковой дозы.

Для оценки взаимоотношения между фармакокинетическими параметрами и дозой, нормированные к дозе AUC_{0-inf} , AUC_{last} и C_{max} наносили на график в зависимости от дозы в 1 день и нормированные к дозе C_{av} и C_{max} наносили на график в зависимости от дозы на 7 день (с использованием логарифмической шкалы). Указанные графики включали в себя отдельных значения от субъектов и геометрические средние для каждой дозы. Значения нормировали к дозе (к дозе, составляющей 1 мг) путем деления отдельных значений и сырых геометрических средних на дозу.

Фармакокинетика в слизистой ткани и слизистом слое толстой кишки.

Определяли концентрации циклоспорина и его метаболитов (AM9, AM4N и AM1) как в слизистой ткани толстой кишки, так и слизистом слое. Для группы Sandimmun® IV имитацию проводил клинический специалист по фармакокинетике для оценки концентраций в равновесном состоянии.

Перечислены концентрации циклоспорина и его метаболитов (AM9, AM4N и AM1). Концентрации также нанесены на график в зависимости от расстояния от края ануса.

Концентрацию циклоспорина в ткани толстой кишки измеряли следующим образом.

Анализ ткани толстой кишки.

Концентрации циклоспорина и его метаболитов (AM1, AM9 и AM4N) в ткани толстой кишки определяли с использованием следующего протокола:

Принцип.

Жидкостно-жидкостная экстракция с внутренней стандартизацией и разделение с помощью ВЭЖХ с использованием колонки C18 с последующим обнаружением с помощью MS/MS.

Внутренний стандарт - D12 - Циклоспорин А.

Образец несущей среды - ткань человека.

Калибровочные стандарты и образцы контроля качества получали в 50% EtOH.

Растворы.

Маточные раствор IS и соответственные разведения получают с использованием DMSO/MeOH (1/1). Рабочий раствор внутреннего стандарта (IS) получают путем разведения маточного раствора IS или одного из его разведений с помощью DMSO/MeOH (1/1), и он должен характеризоваться концентрацией, составляющей ~50 нг/мл.

Хранение образцов и растворов.

Образцы / растворы необходимо хранить при от -20 до -80°C.

Обработка образцов и получение образцов для анализа

Стадия	Процедура оттаивания / переноса (постадийная)
1	Возможны следующие процедуры оттаивания: - Оттаивание при приблизительно 20 - 25°C на водяной бане в течение приблизительно 10 минут - Оттаивание на воздухе при приблизительно 20 - 25°C в течение по меньшей мере 30 минут (в зависимости от объема образца)
2	Если необходимо: Перемешивание вихревым способом в течение 30 секунд
3a	Калибровочные стандарты и контроли качества: Перенос 1000 мкл каждого образца во флакон для образца
3b	Исследуемый образец: масса: приблизительно 2 – 20 мг
4	Повторное замораживание исходных образцов в диапазоне от -20°C до -80°C Если не использовать для немедленного получения -> замораживание перенесенных образцов в диапазоне от -20°C до -80°C

Хроматографические параметры и параметры автоматического пробоотборника

Параметр	Заданный диапазон / описание
Подвижная фаза растворитель A	10 mM ацетата аммония в воде
Подвижная фаза растворитель B	ACN/THF (8/2)
Подвижная фаза растворитель <u>загрузочный</u> насос	10 mM ацетата аммония в воде
Хроматографический опыт	0,0 – 4,5 мин линейный 40 % B → 52 % B градиент: 4,5 – 6,0 мин линейный 52 % B → 85 % B градиент: 6,0 – 6,01 мин линейный 85 % B → 0 % B градиент: 6,01 – 7,0 мин изократический: 0 % B
Поток	0,8 мл/ мин
Объем введенной пробы	10 мкл
Предколонка / колонка	Luna C18, 4 x 2 мм / ACE3AQ; 100 x 2,1 мм, 3 мкм (ACT, UK)
Температура колонки	80°C
Параметр	Заданный диапазон / описание
Установленная температура охлаждения (T)	25°C

Обнаружение

Параметр	Заданный диапазон / описание
Способ ионизации МС	ESI (ионизация электрораспылением)
Полярность МС	Положительная
Способ обнаружения МС	MRM (магнитнорезонансная микроскопия)
Температура испарителя	600°C
Напряжение ионизации	5,5 кВ
Газ 1	Давление = 75 фунт/дюйм ²
Газ 2	Давление = 75 фунт/дюйм ²
Газовая завеса	Давление = 40 фунт/дюйм ²
Поперечное положение	5 единиц ± 2 единицы (по умолчанию)
Вертикальное положение	4 единицы ± 2 единицы (по умолчанию для ESI)
Квадрупольное разрешение	низкое → низкое
Переходы	1203,0 ± 0,3 → 99,9 ± 0,3 m/z (масс/заряд): Циклоспорин А (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1215,0 ± 0,3 → 99,9 ± 0,3 m/z: D12-Циклоспорин А (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1219,0 ± 0,3 → 224,0 ± 0,3 m/z: AM1 (CE: 65 эВ, СХР: 15 В)
	1219,0 ± 0,3 → 99,9 ± 0,3 m/z: AM9 (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1189,0 ± 0,3 → 224,0 ± 0,3 m/z: AM4N (CE: 65 эВ, СХР: 15 В)
DP (потенциал декластеризации)	130 В ± 20 В

Критерии приемлемости для хроматограмм

	Параметр	Заданный диапазон / критерии приемлемости / описание
AM1	Время удерживания для SST	4,2 мин ± 0,5 мин
AM4N	Время удерживания для SST	5,4 мин ± 0,5 мин
AM9	Время удерживания для SST	4,4 мин ± 0,5 мин

Калибровочные стандарты и образцы контроля качества. Получение холостых образцов и обработанной несущей среды.

Получение соответствует описанному ниже, но берут DMSO / MeOH (1/1) вместо рабочего раствора IS.

Стадия	Процедура получения (по стадиям)
I	[если не подвергали хранению /уже доступный в виде 1000 мкл аликвот -> см. перенос выше]
II	[если замораживали -> оттаивание при 20°C - 25°C на водяной бане в течение приблизительно 5 мин]
1	Добавление 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта
2	Добавление 4 мл DIPE
3	Точка превращения: Экстракция путем энергичного встряхивания исследуемых пробирок в течение приблизительно 5 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1700 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда – время паузы)
4	Центрифугирование (разделение фаз) при 4000 об/мин в течение 2 минут
5	Хранение при -75°C в течение приблизительно 10 минут
6	Декантирование органической, жидкой фазы в центрифужную пробирку
7	Выпаривание органической фазы с использованием сжатого воздуха (Turbovap) при приблизительно 40°C в течение 14 минут
8	Добавление 50 мкл 50 % EtOH
9	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 2 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда – время паузы)
10	Центрифугирование при 4000 об/мин в течение 1 минуты

Перенесенные образцы.

Перенести приблизительно 100 мкл 50% EtOH в соответствующие флаконы автоматического пробоотборника.

Образцы несущей среды (ткань человека) - часть А

Стадия	Процедура получения (по стадиям)
I	[если не подвергали хранению /уже доступный в виде <i>приблизительно 2 - 20 мг аликвот</i> -> см. перенос выше]
II	[если замораживали -> оттаивание при 20°C - 25°C на водяной бане в течение приблизительно 5 мин]
1	Добавление 500 мкл 2 % N-ацетил-L-цистеина в воде
2	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 10 мин с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1000 об/мин)
3	Центрифугирование (разделение фаз) при 13000 об/мин в течение 2 минут с использованием микроцентрифуги biofuge pico
4	Декантирование жидкой фазы во флакон для образца (объем: приблизительно 10 мл)
4a	Внимание: Остаток приготовить отдельно (описано в части В)
5	Добавление 500 мкл EtOH к жидкой фазе
9	Добавление 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта
10	Добавление 4 мл DIPE
11	Точка превращения: Экстракция путем энергичного встряхивания исследуемых пробирок в течение приблизительно 5 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1700 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда – время паузы)
12	Центрифугирование (разделение фаз) при 4000 об/мин в течение 2 минут
13	Хранение при -75°C в течение приблизительно 10 минут
14	Декантирование органической, жидкой фазы в центрифужную пробирку
15	Выпаривание органической фазы с использованием сжатого воздуха (Turbovap) при приблизительно 40°C в течение 14 минут
16	Добавление 50 мкл 50% EtOH
17	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 2 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
18	Центрифугирование при 4000 об/мин в течение 1 минуты

Образцы несущей среды (ткань человека) - часть В (Образцы берут из части А, стадии 4а)

Стадия	Процедура получения (по стадиям)
1	Добавление 500 мкл 50 % EtOH к оставшемуся осадку
2	Добавление 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта
3	Разрушение ткани с использованием ультразвукового гомогенизатора (цикл: 0,5 с, максимальная амплитуда) в течение 30 с
4	Декантирование жидкой фазы во флакон для образца (объем: приблизительно 10 мл)
5	Добавление 500 мкл 50 % EtOH к остатку
6	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 1 мин с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
7	Декантирование жидкой фазы, включая в себя всю ткань, в тот же флакон для образца, который используют на стадии 4
8	Добавление 4 мл диизопропилового эфира (DIPE)
9	Точка превращения: Экстракция путем энергичного встряхивания исследуемых пробирок в течение приблизительно 5 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1700 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда – время паузы)
10	Центрифугирование (разделение фаз) при 4000 об/мин в течение 2 минут
11	Хранение при -75°C в течение приблизительно 10 минут
12	Декантирование органической, жидкой фазы в центрифужную пробирку
13	Выпаривание органической фазы с использованием сжатого воздуха (Turbovap) при приблизительно 40°C в течение 14 минут
14	Добавление 50 мкл 50 % EtOH
15	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 2 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
16	Центрифугирование при 4000 об/мин в течение 1 минуты

Анализ кала.

Концентрацию не подвергшегося изменениям циклоспорина и относительные концентрации метаболитов (AM9, AM4N и AM1) регистрировали для каждого внутритолстокишечного образца кала и кала, собранного в течение всего исследования.

Если использовали клизму перед сигмоидоскопией, регистрировали концентрации в соответствующем образце кала, скорректированный на добавочную массу используемой клизмы (умножить на [общая масса кала/общая масса-масса клизмы]).

После сбора образцов-биоптатов, полученных с помощью сигмоидоскопии, три внутритолстокишечных образца кала собирали из участка, в котором получали биоптат, для исследования циклоспорин концентрации.

Количества не подвергшегося изменениям циклоспорина и метаболитов наносили на график для каждого субъекта в зависимости от времени забора. Количество в час рассчитывали и наносили на график зависимости от интервала забора образцов. Следовательно, график состоит из ступенчатых линий, где площадь под каждой ступенью приравнивается к количеству лекарственного средства, измеренного для интервала забора образцов.

Были указаны временные значения с тех пор, как были приняты дозы с начала интервала забора образцов.

Концентрации во внутритолстокишечных образцах кала, полученных после сигмоидоскопии, регистрировали в перечне с концентрациями в слизистой ткани толстой кишки и слизистом слое.

Определение циклоспорина-А и его метаболитов, AM1, AM9 и AM4N, в образцах кала.

Образцы кала анализировали с помощью способа RP-LC-MS/MS с использованием протокола, представленного ниже.

Способ.

Получение растворов и проверочных выборок.

Концентрированные растворы и разведения.

Для добавления известного количества определяемого вещества в калибровочные стандарты, образцы контроля качества и другие контрольные образцы, концентраты и разведения получали, как показано в следующей таблице с использованием ссылочных элементов и внутреннего стандарта со значениями чистоты, как описано выше.

Растворы, используемые для получения

Название / дата	Получение	Концентрация [мкг/мл]			
		Циклоспорин А	AM1	AM4N	AM9
K2718-1640	5,27 мг циклоспорина А растворяли в 10,3819 мл DMSO / MeOH (1/1)	500,00	-	-	-
K2733-1634	2,57 мг AM1 растворяли в 10 мл DMSO / MeOH (1/1)	-	251,86	-	-
K2731-1649	1,76 мг AM4N растворяли в 10 мл DMSO / MeOH (1/1)	-	-	149,60	-
K2732-1648	5,03 мг AM9 растворяли в 10 мл DMSO / MeOH (1/1)	-	-	-	367,19
V1-B-812	420 мкл K2718-1640, 417 мкл K2733-1634, 702 мкл K2731-1649 и 286 мкл K2732-1648 объединяли и доводили до 10 мл с помощью DMSO / MeOH (1/1)	21,000	10,503	10,502	10,502
		Концентрация [мкг/мл]			
K2711-1577	1,9 мг D12-циклоспорина А растворяли в 10 мл DMSO / MeOH (1/1)	D12-циклоспорин А			
V1-IS-3-811	500 мкл K2711-1577 доводили до 10 мл с помощью DMSO / MeOH 1/1	9,2720			
IS-WS-1-814-Faeces	865 мкл V1-IS-3-811 смешивали с 50 мл DMSO / MeOH 1/1	0,16013			

Калибровочные стандарты и образцы контроля качества.

Для целей аналитической калибровки к калибровочным стандартам и образцам контроля качества добавляли либо заданный объем концентрированного раствора, описанного выше, либо более концентрированный калибровочный стандарт в 50% этаноле при восьми уровнях концентраций / трех уровнях концентраций, соответственно:

Получение калибровочных стандартов

Стандарт	Объем добавленного раствора [мкл]	Добавленный раствор	Несущая среда	Объем несущей среды [мл]	Концентрация [нг/мл]			
					Цикло-спорин А	AM1	AM4N	AM9
Std0B-812	---	---	50% этанол	4	---	---	---	---
Std1B-812	102,6	Std4B-812		4	2,00	1,00	1,00	1,00
Std2B-812	65,2	Std5B-812		4	4,00	2,00	2,00	2,00
Std3B-812	48,6	Std8B-812		4	12,0	6,00	6,00	6,00
Std4B-812	348	Std8B-812		4	80,0	40,0	40,0	40,0
Std5B-812	48,1	V1-B-812		4	250	125	125	125
Std6B-812	97,6	V1-B-812		4	500	250	250	250
Std7B-812	148,2	V1-B-812		4	750	375	375	375
Std8B-812	200	V1-B-812		4	1000	500	500	500
QC-A2-812	187,4	QC-B2-812	50% этанол	6	5,00	2,50	2,50	2,50
QC-B2-812	63,4	V1-B-812		8	165	82,6	82,6	82,6
QC-C2-812	338	V1-B-812		8	851	426	426	426

Другие контрольные образцы.

Получение других контрольных образцов (приблизительно 1 мг холостого образца кала, добавленного на аликвоту)

Стандарт	Объем добавленного раствора [мкл]	Добавленный раствор	Несущая среда	Объем несущей среды [мл]	Концентрация [нг/мл]			
					Цикло-спорин А	AM1	AM4N	AM9
QC-A2-812	187,4	QC-B2-812	50% этанол	6	5,00	2,50	2,50	2,50
QC-B2-812	63,4	V1-B-812		8	165	82,6	82,6	82,6
QC-C2-812	338	V1-B-812		8	851	426	426	426

Получение образцов для анализа (обработка). Калибровочные стандарты и образцы контроля качества. Получение холостых образцов и (при необходимости) обработанной несущей среды.

Получение, как описано ниже, не брали DMSO/MeOH (1/1) вместо рабочего раствора IS.

Стадия	Процедура получения (по стадиям)
1	Добавление 0,4 мл воды
2	Добавление 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта
3	Добавление 4 мл DIPE
4	Экстракция путем энергичного встряхивания исследуемых пробирок в течение приблизительно 5 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1700 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда – время паузы)
5	Центрифугирование (разделение фаз) при 4000 об/мин в течение 2 минут
6	Хранение при -75°C в течение приблизительно 10 минут
7	Декантирование органической, жидкой фазы в центрифужную пробирку
8	Выпаривание органической фазы с использованием сжатого воздуха (Turbovar) при приблизительно 40°C в течение 14 минут
9	Добавление 750 мкл 50 % EtOH
10	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 2 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
11	Центрифугирование при 4000 об/мин в течение 1 минуты
12	Перенос объема, адекватного целям введения пробы, в соответствующий флакон автоматического пробоотборника
13	Обжатие флаконов с соответствующими колпачками для флаконов

Образцы несущей среды (кал человека)

Стадия	Процедура получения (по стадиям)
I	[если не подвергали хранению /уже доступный в виде 100 мг аликвот]
II	[если замораживали -> оттаивание при 20°C - 25°C на водяной бане в течение приблизительно 5 мин]
1	Заполнить мерную колбу (5 мл) с помощью 50% EtOH
2	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 1 мин с использованием вихревой мешалки
3	Подождать (дать осесть) в течение 3 мин
4	Перенос 50 мкл во флакон для образца
5	Добавление 950 мкл 50 % EtOH
6	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 30 с с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин)
7	Перенос 50 мкл во флакон для образца
8	Добавление 0,4 мл воды
9	Добавление 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта
10	Добавление 4 мл DIPE

11	Экстракция путем энергичного встряхивания исследуемых пробирок в течение приблизительно 5 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (1700 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
12	Центрифугирование (разделение фаз) при 4000 об/мин в течение 2 минут
13	Хранение при -75°C в течение приблизительно 10 минут
14	Декантирование органической, жидкой фазы в центрифужную пробирку
15	Выпаривание органической фазы с использованием сжатого воздуха (Turbovap) при приблизительно 40°C в течение 14 минут
16	Добавление 750 мкл 50 % EtOH
17	Перемешивание вихревым способом в течение приблизительно 2 минут с использованием вихревого смесителя для многочисленных пробирок DVX-2500 Multi-tube Vortexer (2500 об/мин; цикл: работа - 5 секунд, 1 секунда - время паузы)
18	Центрифугирование при 4000 об/мин в течение 1 минуты
19	Перенос объема, адекватного целям введения пробы, в соответствующий флакон автоматического пробоотборника
20	Обжатие флаконов с соответствующими колпачками для флаконов

Аппарат. Приборы и материалы

Прибор / материал	Код	Производитель
Автоматизированное рабочее место API 6500		
Масс-спектрометр	6500 Q-Trap	AB SCIEX, США/Канада

Программное обеспечение.

Получение данных Analyst 1.6.2 (AB SCIEX, США/Канада).

Обработка данных Analyst 1.6.2 (AB SCIEX, США/Канада).

Статистика и расчеты Analyst 1.6.2 (AB SCIEX, США/Канада) Lotus 123 (Lotus Corp, США).

Хроматографические условия и параметры обнаружения. Хроматографические условия

Параметр	Заданный диапазон / описание
Подвижная фаза растворитель <i>A</i>	10 mM ацетат аммония в воде
Подвижная фаза растворитель <i>B</i>	ACN/THF (8/2)
Хроматографический опыт	0,0 – 4,5 мин линейный градиент: 40 % B → 52 % B
	4,5 – 6,0 мин линейный градиент: 52 % B → 85 % B
	6,0 – 6,01 мин линейный градиент: 85 % B → 0 % B
	6,01 – 7,0 мин изократический: 0 % B
Поток	0,8 мл/мин
Объем введенной пробы	10 мкл
Промывка инжектора для ввода проб	DMSO / MeOH / вода (1/1/1)
Предколонка / колонка	Luna C18, 4 x 2 мм / ACE3AQ; 100 x 2,1 мм, 3 мкм (ACT, UK)
Температура колонки	80°C
Установленная температура охлаждения (T)	25°C

Параметры обнаружения

Параметр	Заданный диапазон / описание
Способ ионизации МС	ESI (ионизация электрораспылением)
Полярность МС	Положительная
Способ обнаружения МС	MRM (магнитнорезонансная микроскопия)
Температура испарителя	600°C
Напряжение ионизации	5,5 кВ
Газ 1	Давление = 75 фунт/дюйм ²
Газ 2	Давление = 75 фунт/дюйм ²
Газовая завеса	Давление = 40 фунт/дюйм ²
Квадрупольное разрешение	низкое → низкое
<u>Переходы</u>	1203,0 → 99,9 m/z: циклоспорин А (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1215,0 → 99,9 m/z: D12-циклоспорин А (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1219,0 → 224,0 m/z: AM1 (CE: 65 эВ, СХР: 15 В)
	1219,0 → 99,9 m/z: AM9 (CE: 125 эВ, СХР: 16 В)
	1189,0 → 224,0 m/z: AM4N (CE: 65 эВ, СХР: 15 В)
DP (потенциал декластеризации)	130 В

Оценка данных.

Концентрации оценивали с использованием метода внутреннего стандарта. Концентрации каждого аналита определяли с использованием следующей регрессионной модели, весового коэффициента и формулы:

Аналит	Регрессионная модель	Весовой коэффициент	Формула для концентрации
все 4	$y = ax^2 + bx + c$	1/конц.	$\text{концентрация} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4a(c - \text{отнош. площадь пика})}}{2a}$

На основании этого (арифметические) средние значения и относительные стандартные отклонения (CV) (формулы показаны ниже) рассчитывали с использованием программы "Lotus 123".

x_i расчетная концентрация

$$\text{стандартное отклонение} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

$\bar{x}$ средняя расчетная

концентрация

N количество значений

i индекс значения

$$\text{относительное стандартное отклонение (\%)} = \frac{\text{стандартное отклонение}}{\text{средняя расчетная концентрация}} * 100$$

Концентрация циклоспорина А и метаболитов AM4N, AM9 в образцах кала, собранных на 2 день исследования, показана в табл. 22.

Таблица 22

Группа	Средняя концентрация СуА (нг/г)	Средняя концентрация АМ4N (нг/г)	Средняя концентрация АМ9 (нг/г)	Общая 1 АМ4N+ АМ9 (нг/г)	Общая 2 СуА + АМ4N +АМ9 (нг/г)	Общая 1/Общая 2 %	Отношение СуА:АМ4:АМ9
IV Группа 1	2479,58	2194,52	3343,21	5537,73	8017,31	69,1%	0,45
IV Группа 2	1215,75	1110,19	2942,91	4053,1	5268,85	77,9%	0,30
37,5 мг OD	351258,5	1918,8	3687,9	5606,7	356865,20	1,6%	62,65
75 мг OD	122940,4	1419,76	2384,75	3804,51	126744,91	3,0%	32,31
75 мг BID	159430,6	1069,01	2431,42	3500,43	162931,00	2,2%	45,55
150 мг BID	1068136	4388,83	9969,08	14357,91	1082493,61	1,3%	74,39

Фармакокинетическая оценка.

Демографические и другие исходные характеристики.

Демографические характеристики обобщенно представлены в табл. 23. Все субъекты представляли собой мужчин в возрасте от 19 до 54 лет. Демографические характеристики являлись сходными во всех группах лечения; любые различия не считались влияющими на результаты исследования.

Таблица 23. Демографические характеристики

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг BID N=8	CyCol® 150 мг BID N=8	Общие N=48
Возраст, годы							
Среднее	30,4	29,4	37,4	38,8	32,1	31,9	33,3
SD	9,21	7,95	10,81	12,44	6,22	6,92	9,38
Медиана	27,0	28,5	36,5	36,5	32,5	30,0	32,0
Мин., макс.	23, 50	19, 39	21, 54	20, 54	22, 44	24, 45	19, 54
Возрастные категории, n (%)							
18-30	5 (62,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	21 (43,8)
31-55	3 (37,5)	4 (50,0)	6 (75,0)	6 (75,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	27 (56,3)
Масса, кг							
Среднее	75,0	77,3	78,4	84,5	79,4	73,9	78,1
SD	9,28	12,93	15,61	13,91	11,14	11,79	12,41
Медиана	70,8	72,3	77,4	87,1	83,7	73,7	77,4
Мин., макс.	65, 89	66, 103	58, 100	64, 100	59, 91	54, 91	54, 103
Рост, см							
Среднее	176,0	175,9	177,3	181,4	180,4	175,4	177,7
SD	5,76	6,75	9,33	9,47	5,07	6,05	7,27
Медиана	176,0	173,0	179,0	180,5	179,0	176,5	177,0
Мин., макс.	166, 185	169, 188	160, 191	171, 200	174, 188	163, 183	160, 200
Раса, n (%)							
Негроидная	0	0	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (10,4)
Европеоидная	4 (50,0)	6 (75,0)	4 (50,0)	5 (62,5)	6 (75,0)	6 (75,0)	31 (64,6)
Азиатская/жители тихоокеанских островов	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	0	1 (12,5)	10 (20,8)
Смешанная	1 (12,5)	0	0	1 (12,5)	0	0	2 (4,2)

Этническая принадлежность, n (%)							
Не латиноамериканцы	8 (100,0)	7 (87,5)	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	47 (97,9)
Латиноамериканцы	0	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (2,1)
Индекс массы тела, кг/м ²							
Среднее	24,2	24,6	24,9	25,6	24,4	23,9	24,6
SD	2,89	2,71	3,84	2,80	3,11	3,21	2,99
Медиана	23,5	23,5	25,8	26,1	24,1	23,2	24,1
Мин., макс.	21, 29	22, 29	19, 29	21, 30	20, 29	20, 29	19, 30

BID=два раза в день; IV=внутривенный; макс.=максимальное; мин.=минимальное; n=число субъектов в рассматриваемой категории; N=число субъектов в популяции для оценки безопасности; SD=стандартное отклонение.

Процентные отношения основаны на количестве субъектов в популяции для оценки безопасности.

Фармакокинетические результаты и составление таблиц индивидуальных данных субъектов.

Анализ фармакокинетики. Фармакокинетика циклоспорина.

Медианные профили зависимости концентрации циклоспорина в цельной крови от времени (линейно-линейные) для групп CyCol® на 1 день и 7 день представлены на фиг. 11 и 12, соответственно. Концентрации циклоспорина, как правило, увеличивались с увеличением дозы CyCol®.

Фармакокинетика однократной дозы.

Фармакокинетические параметры циклоспорина в цельной крови после однократной дозы обобщенно представлены в табл. 24. Воздействие (AUC_{inf}) являлось значительно ниже после лечения с помощью всех доз CyCol® по сравнению с Sandimmun® IV. Концентрации циклоспорина (AUC_{last} и AUC_{inf}) увеличивались с увеличением дозы CyCol®. Медианное значение T_{max} являлось сходным при всех дозах CyCol® (от 5,0 до 5,5 ч).

Медианная процентная экстраполяция была ниже в двух группах Sandimmun® IV (<5%). Медианная процентная экстраполяция являлась самой высокой в группах CyCol® 75 мг BID и 150 мг BID (24,7% и 28,9%, соответственно).

Таблица 24. Обобщенное представление фармакокинетических параметров однократной дозы циклоспорина в цельной крови - популяция для определения PK

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг BID N=8	CyCol® 150 мг BID N=8
AUC_{last} (нг·ч/мл)						
n			8	8	8	8
Арифметическое среднее			118,1	241,2	250,5	554,3
SD			62,10	158,71	162,89	355,15
Геометрическое среднее			104,7	191,7	199,1	463,7
CV%			52,6	65,8	65,0	64,1
Медиана			96,9	208,5	228,0	437,5
Минимальное, максимальное			46,4, 228	55,6, 470	64,8, 480	146, 1231
AUC_{inf} (нг·ч/мл)						
n	8	8	8	8	8	8
Арифметическое среднее	8836,0	8397,3	132,8	265,2	329,5	821,8
SD	1180,58	1609,76	70,81	163,83	208,07	460,76
Геометрическое среднее	8769,5	8274,5	117,9	218,3	265,9	700,4
CV%	13,4	19,2	53,3	61,8	63,1	56,1
Медиана	8649,5	8110,5	105,9	228,0	314,5	754,0
Минимальное, максимальное	7457, 11088	6316, 11845	55,0, 263	67,9, 502	100, 637	220, 1661
C_{max} (нг/мл)						
n			8	8	8	8

Арифметическое среднее			18,38	41,89	28,84	59,44
SD			9,810	32,574	33,206	54,306
Геометрическое среднее			15,70	29,86	17,66	40,93
CV%			53,4	77,8	115,2	91,4
Медиана	8649,5	8110,5	105,9	228,0	314,5	754,0
Минимальное, максимальное	7457, 11088	6316, 11845	55,0, 263	67,9, 502	100, 637	220, 1661
C _{max} (нг/мл)						
n			8	8	8	8
Арифметическое среднее			18,38	41,89	28,84	59,44
SD			9,810	32,574	33,206	54,306
Геометрическое среднее			15,70	29,86	17,66	40,93
CV%			53,4	77,8	115,2	91,4
Медиана			17,70	30,40	14,40	36,60
Минимальное, максимальное			6,03, 30,8	7,20, 86,9	3,73, 101	10,5, 156
t _{1/2} (ч)						
n	8	8				
Арифметическое среднее	5,04	3,83				
SD	0,753	0,556				
CV%	14,9	14,5				
Медиана	4,87	3,88				
Минимальное, максимальное	4,25, 6,28	2,70, 4,42				
T _{max} (ч)						
n			8	8	8	8
Медиана			5,0	5,5	5,0	5,5
Минимальное, максимальное			4, 8	4, 12	4, 12	3, 8
AUC _{0-∞} (нг.ч/мл)						
n	8	8				
Арифметическое среднее	8448	8122				
SD	1081,5	1562,3				
Геометрическое среднее	8389	8002				
CV%	12,8	19,2				
Медиана	8422	7867				
Минимальное, максимальное	7119, 10472	6054, 11465				
F (%)						
n			8	8	8	8
Арифметическое среднее			6,006	6,000	3,729	4,650
SD			3,2020	3,7087	2,3575	2,6082
Геометрическое среднее			5,336	4,938	3,007	3,962
CV%			53,3	61,8	63,2	56,1
Медиана			4,790	5,150	3,560	4,265
Минимальное, максимальное			2,49, 11,9	1,54, 11,4	1,13, 7,21	1,24, 9,40

C _{min} (нг/мл)						
п			8	8	8	8
Арифметическое среднее			1,21	2,67	4,23	11,32
SD			0,691	0,886	1,979	7,461
Геометрическое среднее			1,04	2,53	3,73	9,69
CV%			57,2	33,2	46,9	65,9
Медиана			1,12	2,44	4,26	8,74
Минимальное, максимальное			0,333, 2,58	1,37, 4,00	1,17, 7,40	5,06, 27,2
Экстраполированное процентное отношение (%)						
п	8	8	8	8	8	8
Медиана	4,5	3,3	11,6	9,0	24,7	29,8
Минимальное, максимальное	1,64, 6,03	2,27, 4,14	7,15, 15,6	5,75, 23,7	10,6, 35,7	17,2, 56,6

BID=два раза в день; IV=внутривенный; N=количество субъектов в популяции для оценки безопасности.

Фармакокинетика в равновесном состоянии.

Фармакокинетические параметры циклоспорина в цельной крови в равновесном состоянии обобщенно представлены в табл. 25. Концентрации циклоспорина (AUC_{0-τ}) увеличивались с увеличением дозы CyCol®. Медианное значение T_{max} являлось сходным при всех дозах CyCol® (от 5,5 до 6,0 ч).

	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг два раза в день N=8	CyCol® 150 мг два раза в день N=8
AUC _{0-τ} (нг·ч/мл)				
п	8	8	7	7
Арифметическое среднее	128	225	298	585
SD	53,6	113,5	121,4	228,1
Геометрическое среднее	117	190	266	539
CV%	41,9	50,4	40,7	39,0
Медиана	130	257	343	608
Минимальное, максимальное	49,3, 223	54,2, 354	84,2, 410	228, 886
C _{max} (нг/мл)				
п	8	8	7	7
Арифметическое среднее	19,47	38,57	36,67	45,30
SD	10,155	24,028	13,866	25,682
Геометрическое среднее	16,63	28,89	33,72	37,95
CV%	52,2	62,3	37,8	56,7
Медиана	21,25	48,50	41,10	48,40
Минимальное, максимальное	6,23, 35,9	4,94, 75,4	14,1, 49,7	12,9, 82,1
T _{max} (ч)				
п	8	8	7	7
Медиана	5,5	6,0	6,0	6,0

Таблица 25 Обобщенное представление фармакокинетических параметров циклоспорина в цельной крови в равновесном состоянии - популяция для определения РК

Минимальное, максимальное	5, 8	2, 6	1, 6	4, 8
C _{min} (нг/мл)				
n	8	8	7	7
Арифметическое среднее	1,11	2,68	5,69	10,06
SD	0,509	1,279	3,355	1,859
Геометрическое среднее	1,01	2,39	4,84	9,90
CV%	46,0	47,8	58,9	18,5
Медиана	1,02	2,58	4,63	9,70
Минимальное, максимальное	0,56, 1,99	1,17, 4,50	2,28, 10,4	6,90, 12,2
F (%)				
n	8	8	7	7
Арифметическое среднее	5,789	5,099	3,374	3,313
SD	2,4267	2,5700	1,3748	1,2895
Геометрическое среднее	5,313	4,300	3,012	3,049
CV%	41,9	50,4	40,7	38,9
Медиана	5,840	5,810	3,880	3,440
Минимальное, максимальное	2,23, 10,1	1,23, 8,01	0,95, 4,64	1,29, 5,01
C _{av} (нг/мл)				
n	8	8	7	7
Арифметическое среднее	5,33	9,38	24,86	48,77
SD	2,234	4,728	10,116	19,006
Геометрическое среднее	4,89	7,91	22,20	44,89
CV%	41,9	50,4	40,7	39,0
Медиана	5,40	10,69	28,58	50,67
Минимальное, максимальное	2,05, 9,29	2,26, 14,75	7,02, 34,17	19,00, 73,83
Отношение линейности				
n	8	8	7	7
Арифметическое среднее	1,295	1,403	0,968	0,883
SD	0,7862	1,4995	0,4929	0,3378
Геометрическое среднее	0,996	0,870	0,871	0,823
CV%	60,7	106,9	50,9	38,3
Медиана	1,5	0,9	0,7	0,8
Минимальное, максимальное	0,238, 2,309	0,154, 4,786	0,492, 1,762	0,422, 1,300

BID=два раза в день; IV=внутривенный; N=количество субъектов в популяции для оценки безопасности.

Распределение в ткани толстой кишки.

Распределение циклоспорина.

Концентрации циклоспорина в ткани, слизистой и внутритолстокишечные концентрации циклоспорина обобщенно представлены в табл. 26.

Концентрации циклоспорина в ткани, как правило, увеличивались с увеличением дозы CyCol®, и концентрации были выше в группах CyCol® 75 мг BID и 150 мг BID, чем в группах Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями циклоспорина в ткани и расстоянием от края ануса.

Концентрации циклоспорина в слизистой были выше в группе CyCol® 150 мг по сравнению с другими группами CyCol® и группой Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями циклоспорина в слизистой и расстоянием от края ануса.

Концентрации циклоспорина во внутритолстокишечном кале, как правило, увеличивались с увеличением дозы CyCol® и были существенно выше во всех группах CyCol® по сравнению с группами Sandimmun® IV.

Таблица 26. Обобщенное представление концентраций циклоспорина в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале - популяция для оценки РК

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг BID N=8	CyCol® 150 мг BID N=8
Концентрации циклоспорина в ткани (нг/г)						
n	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	802	1100	1045	1094	1579	5210
SD	397,0	276,1	712,5	881,3	502,3	4417,5
Геометрическое среднее	717	1071	863	752	1493	4043
CV%	49,5	25,1	68,2	80,6	31,8	84,8
Медиана	789	974	727	906	1576	3114
Минимальное,	326,	836,	352,	139,	669,	1945,
Максимальное	1487	1541	2431	2497	2279	14269
Концентрации циклоспорина в слизистой (нг/г)						
n	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	73,68	126,93	103,56	101,09	78,27	596,38
SD	47,311	60,086	58,416	63,478	40,067	458,366
Геометрическое среднее	60,46	116,36	90,72	70,42	69,93	457,16
CV%	56,0	43,6	49,0	62,2	43,1	98,2
Медиана	1535	3230	96957	277626	325550	294153
Минимальное,	955,	1885,	66664,	8212,	142242,	88100,
Максимальное	3748	6529	234285	433770	557300	1569913

В табл. 26 показано, что пероральное введение композиций CyCol™, содержащих поверхностно-активное вещество, обеспечивало сходные или более высокие концентрации циклоспорина А в ткани толстой кишки по сравнению с IV введением 2 мг/кг циклоспорина. Тем не менее, композиции CyCol™ приводили к существенно более низкому системному воздействию по сравнению с IV введением циклоспорина (см. значения AUC и C_{max} в табл. 24 и 25). Ссылка на табл. 22 также показывает, что композиции CyCol™ приводили к намного более низкому метаболизму циклоспорина, о чем свидетельствует высокое соотношение циклоспорина к метаболитам AM4+AM9 в собранных образцах кала.

Концентрации AM1.

Концентрации AM1 в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале обобщенно представлены в табл. 27.

Концентрации AM1 в ткани увеличивались с увеличением дозы CyCol®, но были немного ниже в группе CyCol® 150 мг BID по сравнению с группами Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями в AM1 ткани и расстоянием от края ануса.

Концентрации AM1 в слизистой являлись сходными в группах CyCol® 150 мг BID и Sandimmun®

IV и пониженными в других группах CyCol®. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями AM1 в слизистой и расстоянием от края ануса.

Концентрации AM1 во внутритолстокишечном кале являлись сходными во всех группах лечения.

Таблица 27. Обобщенное представление концентраций AM1 в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале - популяция для оценки РК

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг BID N=8	CyCol® 150 мг BID N=8
Концентрации AM1 в ткани (нг/г)						
п	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	517,6	345,2	70,0	101,7	232,7	303,7
SD	294,49	89,95	42,48	74,12	198,53	156,50
Геометрическое среднее	453,4	334,5	61,8	82,5	169,3	272,5
CV%	56,9	26,1	60,7	72,9	85,3	51,5
Медиана	534,9	320,3	63,0	75,9	155,5	330,7
Минимальное, Максимальное	217, 1143,0	205,9, 467,8	34,3, 166,3	27,8, 258,2	38,0, 624,6	132,6, 605,0
Концентрации AM1 в слизистой (нг/г)						
п	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	304,3	307,3	60,3	67,0	56,9	233,8
SD	146,10	163,66	35,63	33,47	43,74	102,73
Геометрическое среднее	275,6	276,5	53,7	61,0	46,1	215,7
CV%	48,0	53,3	59,1	50,0	76,8	43,9
Медиана	268,1	245,1	48,6	61,2	44,3	203,3
Минимальное, Максимальное	131,2, 566,1	169,4, 568,8	31,6, 141,1	32,9, 138,9	21,2, 145,4	122,0, 378,6
Концентрации AM1 во внутритолстокишечном кале (нг/г)						
п	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	2472	4944	2939	4719	5386	5870
SD	1477,2	3375,2	645,8	2618,3	5528,3	3249,3
Геометрическое среднее	2094	4029	2876	3921	3564	5236
CV%	59,8	68,3	22,0	55,5	102,6	55,4
Медиана	2160	3322	2938	4424	4441	4933
Минимальное, Максимальное	1027, 4712	1885, 10456	2158, 3749	1002, 8838	948, 16997	3041, 12251

Концентрации AM4N.

Концентрации AM4N в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале обобщенно представлены в табл. 28.

Концентрации AM4N в ткани, как правило, увеличивались с увеличением дозы CyCol®. Концентрации в группе CyCol® 150 мг BID были ниже по сравнению с группами Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями AM4N в ткани и расстоянием от края ануса.

Концентрации AM4N в слизистой были выше в группе CyCol® 150 мг BID по сравнению с другими группами CyCol®, но самые высокие концентрации наблюдали в группах Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями AM4N в слизистой и расстоянием от края ануса. Концентрации AM4N во внутритолстокишечном кале являлись сходными во всех группах лечения.

Таблица 28. Обобщенное представление концентраций АМ4N в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале - популяция для оценки РК

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг BID N=8	CyCol® 150 мг BID N=8
Концентрации АМ4N в ткани (нг/г)						
n	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	19,816	24,272	3,013	3,862	3,657	9,686
SD	23,4043	28,1267	2,8647	3,4242	2,8473	10,9795
Геометрическое среднее	11,746	11,188	2,224	2,247	2,809	6,146
CV%	118,1	115,9	95,1	88,7	77,9	113,4
Медиана	12,011	15,464	1,581	3,014	2,246	4,523
Минимальное, Максимальное	3,49, 71,45	1,36, 81,84	1,12, 8,99	0,40, 8,41	0,78, 9,11	2,30, 31,58
Концентрации АМ4N в слизистой (нг/г)						
n	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	3,787	10,458	1,194	1,338	0,632	2,931
SD	1,7635	14,4365	0,9826	0,8601	0,4757	1,8756
Геометрическое среднее	3,440	4,332	0,913	0,974	0,513	2,510
CV%	46,6	138,0	82,3	64,3	75,2	64,0
Медиана	3,291	5,455	0,797	1,275	0,385	2,179
Минимальное, Максимальное	1,64, 6,95	0,40, 43,78	0,34, 2,85	0,19, 2,31	0,28, 1,44	1,41, 5,90
Концентрации АМ4N во внутритолстокишечном кале (нг/г)						
n	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	1390	2739	2670	2143	2134	2788
SD	665,9	983,7	453,1	819,3	1554,1	1123,3
Геометрическое среднее	1285	2599	2639	1987	1768	2627
CV%	47,9	35,9	17,0	38,2	72,8	40,3
Медиана	1119	2536	2599	2282	2020	2685
Минимальное, Максимальное	875, 2863	1785, 4554	2158, 3425	895, 3171	815, 5361	1842, 5060

Концентрации АМ9.

Концентрации АМ9 в ткани, слизистой и внутритолстокишечном кале обобщенно представлены в табл. 29.

Концентрации АМ9 в ткани, как правило, увеличивались с увеличением дозы CyCol®. Концентрации в CyCol® 150 мг BID были ниже по сравнению с группами Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями АМ4N в ткани и расстоянием от края ануса.

Концентрации АМ9 в слизистой были выше в группе CyCol® 150 мг BID по сравнению с другими группами CyCol®, но самые высокие концентрации наблюдали в группах Sandimmun® IV. Отсутствовала взаимосвязь между концентрациями АМ9 в слизистой и расстоянием от края ануса.

Концентрации АМ9 во внутритолстокишечном кале являлись сходными во всех группах лечения.

Таблица 29. Обобщенное представление концентраций АМ9 в ткани, слизистой и
внутритолстокишечном кале - популяция для оценки РК

	Sandimmun® IV Группа 1 N=8	Sandimmun® IV Группа 2 N=8	CyCol® 37,5 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 75 мг один раз в день N=8	CyCol® 150 мг BID N=8
Концентрации АМ9 в ткани (нг/г)						
N	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	64,41	80,81	11,81	15,80	28,53	50,28
SD	57,022	74,901	8,842	12,491	36,438	44,724
Геометрическое среднее	45,98	53,22	9,57	11,38	18,15	36,42
CV%	88,5	92,7	74,9	79,1	127,7	88,9
Медиана	38,90	49,76	8,37	13,10	13,52	23,97
Минимальное, Максимальное	15,21, 159,11	15,18, 208,30	4,49, 26,72	3,17, 37,45	5,38, 109,85	15,92, 120,30
Концентрации АМ9 в слизистой (нг/г)						
N	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	31,48	193,81	9,20	11,31	9,62	29,57
SD	16,406	180,450	6,570	7,819	9,460	18,643
Геометрическое среднее	28,40	134,27	7,70	8,88	7,37	25,14
CV%	52,1	93,1	71,4	69,1	98,3	63,0
Медиана	27,82	100,41	6,45	9,21	6,75	20,38
Минимальное, Максимальное	15,76, 66,11	30,83, 558,92	4,23, 21,96	2,82, 25,20	3,77, 30,64	10,73, 61,55
Концентрации АМ9 во внутритолстокишечном кале (нг/г)						
N	8	8	8	8	7	7
Арифметическое среднее	2254	5646	3637	5479	5862	6351
SD	1121,2	4390,0	1215,2	3550,3	6721,1	4584,7
Геометрическое среднее	2002	4279	3464	4292	3820	5296
CV%	49,7	77,8	33,4	64,8	114,7	72,2
Медиана	2116	3226	3352	6123	4023	5516
Минимальное, Максимальное	1032, 3916	1878, 11714	2158, 5396	912, 12100	953, 20598	2438, 15941

Фармакокинетические выводы.

Системное воздействие циклоспорина А было ниже после лечения с помощью CyCol® в дозах, составляющих вплоть до 150 мг BID один раз в день в течение 7 дней по сравнению с однократной IV инфузией Sandimmun® 2 мг/кг в течение 24 часов (2 мг/кг/день).

Концентрации циклоспорина А в ткани и слизистой были выше в группах CyCol® 75 мг BID и 150 мг BID по сравнению с группами Sandimmun® IV, что указывает на то, что данные дозы должны являться эффективными. Концентрации АМ1, АМ4N и АМ9 в ткани и слизистой были, как правило, выше после лечения с помощью Sandimmun® IV по сравнению с CyCol®.

Концентрации циклоспорина А во внутритолстокишечном кале были существенно выше в группах CyCol® по сравнению с группами Sandimmun® IV, указывая на то, что CyCol® преимущественно экс-

кретируется с калом.

Обсуждений и общие выводы.

Системное воздействие циклоспорина было ниже после лечения с помощью CyCol® в дозах, составляющих вплоть до 150 мг BID один раз в день в течение 7 дней, по сравнению с однократной IV инфузией Sandimmun® 2 мг/кг в течение 24 часов (2 мг/кг/день). Это может приводить к пониженной частоте возникновения связанных с циклоспорином побочных эффектов после лечения с помощью CyCol® по сравнению с Sandimmun®.

Концентрации циклоспорина в ткани и слизистой были выше в группах CyCol® 75 мг BID и 150 мг BID по сравнению с группами Sandimmun® IV, что указывает на то, что данные дозы должны являться эффективными. Концентрации AM1, AM4N и AM9 в ткани и слизистой, как правило, были выше после лечения с помощью Sandimmun® IV по сравнению с CyCol®.

Концентрации циклоспорина во внутритолстокишечном кале являлись существенно выше в группах CyCol® по сравнению с группами Sandimmun® IV, указывая на то, что CyCol® преимущественно экскретируется с калом.

Введение CyCol® в дозах, составляющих вплоть до 150 мг BID, как правило, являлось хорошо переносимым; большинство АЕ являлись легкими и не регистрировали каких-либо тяжелых или серьезных АЕ. Наблюдалась повышенная частота возникновения желудочно-кишечных нарушений при самой высокой дозе CyCol®, но ни одно из них не привело к прерыванию исследования.

Сравнительный пример 10. In vitro исследование с использованием композиция минисфер, содержащей Cremophore.

Получение композиций минисфер с модифицированным высвобождением.

Составы минисфер I и II и состав быстрого высвобождения получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан выше.

Состав I. "Средний" уровень покрытия оболочкой (10% увеличение массы подслоя Opadry;

11% увеличение массы Surelease™/пектиновой внешней оболочки)

	Компонент	%
Сердцевина	Циклоспорин А	8,8
	Miglyol 810 N	3,8
	Transcutol HP	13,5
	Kolliphor™ EL	7,6
	SDS	3,3
	Сорбит	4,7
	Желатин	40,3
Подслой	Opadry	8,2
Внешняя оболочка	Surelease™ (содержание твердых веществ)	9,7
	Пектин	0,2

Состав II. "Высокий" уровень покрытия оболочкой (10% увеличение массы подслоя Opadry;

17% увеличение массы Surelease™/пектиновой внешней оболочки)

	Компонент	%
Сердцевина	Циклоспорин А	8,4
	Miglyol 810 N	3,6
	Transcutol HP	12,8
	Kolliphor™ EL	7,2
	SDS	3,1
	Сорбит	4,4
	Желатин	38,3
Подслой	Opadry	7,8
Внешняя оболочка	Surelease™ (содержание твердых веществ)	14,2
	Пектин	0,3

Состав быстрого высвобождения (отсутствие Surelease™/пектиновой внешней оболочки)

	Компонент	%
Сердцевина	Циклоспорин А	9,8
	Miglyol 810 N	4,2
	Transcutol HP	14,9
	Kolliphor™ EL	8,4
	SDS	3,6
	Сорбит	5,2
	Желатин	44,8
Подслой	Opadry	9,1

Фармакокинетические исследование с участием людей.

Цели исследования.

Цель 1. Сравнить скорость и степень абсорбции циклоспорина А после введения состава быстрого высвобождения (капсула быстрого высвобождения; испытание 1), состава I (капсула умеренного высвобождения; испытание 2) и состава II (капсула медленного высвобождения; испытание 3) с капсулой не-медленного высвобождения Neoral™ (эталон), которые вводят в виде однократной дозы, составляющей 75 мг натошак.

Цель 2. Оценить количество не подвергшегося изменениям циклоспорина А, экскретированного с калом, после введения сравнительного состава (капсула быстрого высвобождения; испытание 1), состава I (капсула умеренного высвобождения; испытание 2), состава II (капсула медленного высвобождения; испытание 3) по сравнению с Neoral™, которые вводят в виде однократной дозы, составляющей 75 мг натошак.

Схема исследования.

Одноцентровое, рандомизированное, однократное, открытое, перекрестное с 4 периодами и 4 последовательностями сравнительное исследование ВА, проводимое натошак.

Субъекты.

Принимающие участие и рандомизированные: 18 (12 женщин и 6 мужчин).

Отозвал информированное согласие: 0.

Прекращение участия в исследовании: 1 (был исключен).

Полностью завершили все 4 периода: 16.

Популяция для оценки безопасности: 18.

Популяция для оценки фармакокинетики (РК): 18.

Фармакокинетический анализ.

Средние фармакокинетические значения, полученные в исследовании, обобщенно представлены в табл. 30.

Таблица 30. Обобщенное представление фармакокинетических параметров для циклоспорина А для каждой группы лечения

Среднее ± SD (CV%)	Циклоспорин-А в цельной крови			
	Циклоспорин-А (испытание 1) Состав быстрого высвобождения	Циклоспорин-А (испытание 2) Состав I	Циклоспорин-А (испытание 3) Состав II	Neoral
N	17	17	18	17
AUC _{0-t}	1212,52 ± 297,62	609,89 ± 280,15	408,49 ± 231,01	1582,20 ± 358,09
(нг•ч/мл)	(24,55)	(45,93)	(56,55)	(22,63)
AUC _{0-inf}	1257,83 ± 312,14	672,07 ± 296,71	474,37 ± 247,93	1639,78 ± 371,52
(нг•ч/мл)	(24,82)	(44,15)	(52,27)	(22,66)
C _{max}	321,33 ± 87,61	138,28 ± 63,54	82,81 ± 48,01	594,66 ± 117,01

(нг/мл)	(27,27)	(45,95)	(57,98)	(19,68)
Остаточная площадь	3,55 ± 0,71	10,72 ± 8,10	15,38 ± 12,69	3,52 ± 0,77
(%)	(20,12)	(75,50)	(82,52)	(21,87)
T _{max} ^a	2,00	5,00	5,00	1,25
(ч)	(1,25 - 3,00)	(5,00 - 8,00)	(5,00 - 10,0)	(1,00 - 1,75)
K _{el}	0,1105 ± 0,0113	0,0863 ± 0,0259	0,0822 ± 0,0232	0,1037 ± 0,0103
(1/ч)	(10,25)	(30,01)	(28,20)	(9,97)
T _{½ el}	6,33 ± 0,61	8,72 ± 2,76	9,49 ± 4,55	6,75 ± 0,77
(ч)	(9,70)	(31,66)	(47,96)	(11,43)
^a Медиана (мин. – макс.)				

В табл. 30 значения AUC и C_{max} представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение (SD)

Концентрация циклоспорина А в цельной крови для каждой из указанных композиций показана на фиг. 13.

Сравнение фиг. 11 и 12 с использованием минисферы согласно настоящему изобретению, содержащих Carpmul GMO-50 (глицерилмоноолеат/диолеат) в качестве поверхностно-активного вещества, с фиг. 13 (и соответствующими таблицами данных) показывает, что содержащая Carpmul композиция согласно настоящему изобретению обеспечивала более низкие значения C_{max} и AUC, указывая на пониженное системное воздействие циклоспорина А.

Определение циклоспорина А и его метаболитов, AM9 и AM4N, в образцах кала.

Образцы кала, собранные во время РК испытания, анализировали с помощью RP-LC-MS/MS, как описано ранее. Результаты показаны в табл. 31.

Таблица 31

	Среднее CSA%	Среднее AM4N%	Среднее AM9%	Общая 1 AM4N+ AM9%	Общая 2 СуА + AM4N +AM9%	Общая 1/общая 2 %	Отношение СуА:AM4: AM9
Быстрое высвобождение	73,8	12	14,2	26,2	100	26,20%	2,82
Состав I	86,9	5,5	7,6	13,1	100	13,10%	6,63
Состав II	91,5	3,4	5,1	8,5	100	8,50%	10,76
Neoral	37,1	26,2	36,7	62,9	100	62,90%	0,59

Сравнение данных о содержании в кале согласно табл. 31 с данными о содержании в кале, полученными с содержащими Carpmul композициями согласно примеру 9 (табл. 22) показывает, что содержащие Carpmul композиции согласно примеру 9 приводили в результате к намного более низкому метаболизму циклоспорина, чем сравнительные композиции, содержащие Cremophore. Это проиллюстрировано пониженным относительным % содержанием метаболитов (AM9 + AM4N) в собранном кале для содержащих Carpmul композиций согласно табл. 22 по сравнению с содержащими Cremophore композициями в табл. 31. Это различие ясно проиллюстрировано на фиг. 14, на которой показано соотношение циклоспорина к метаболитам (AM4N + AM9), измеренным в образцах кала для каждого из исследуемых составов.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие Carpmul GMO-50, приводили в результате к значительно пониженному метаболизму циклоспорина А по сравнению с композициями, содержащими Cremophore. В связи с этим, композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают повышенные локальные содержания циклоспорина в толстой кишке в результате сниженного системного и несистемного метаболизма циклоспорина, высвобожденного из композиции. Композиции согласно настоящему изобретению могут обеспечивать возможность введения пониженной дозы циклоспорина, при этом поддерживая терапевтический эффект, тем самым дополнительно увеличивая терапевтическое окно.

На фиг. 15 проводят сравнение in vitro профиля растворения содержащего Carpmul состава, используемого согласно примеру 9, с содержащими Cremophore композициями, использованными в сравнительном примере 10, с использованием двухстадийного испытания на растворение, описанного в на-

стоящем документе. На фиг. 15 показано, что профили высвобождения для содержащей Capmul композиции, состава медленного высвобождения и состава умеренного высвобождения являются очень сходными в 2 - 5 часовой период. В течение указанного времени композиции, как предполагают, высвобождают циклоспорин в тонкой кишке, и они будут подвергаться как системному метаболизму, так и метаболизму в кишечнике циклоспорина за счет P450. Несмотря на сходства в *in vitro* профилях высвобождения на фиг. 14 показано, что композиция Capmul согласно настоящему изобретению значительно снижала метаболизм циклоспорина А по сравнению с композициями быстрого, умеренного и медленного высвобождения, содержащими Cremophore в качестве поверхностно-активного вещества. Кроме того, содержащая Capmul композиция проявляла пониженные значения AUC и C_{max} , что иллюстрирует более низкое системное воздействие циклоспорин по сравнению с содержащими Cremophore композициями после перорального введения (см. табл. 24 и 30).

Пример 11. Стабильность эмульсии и образование сфер: эффект поверхностно-активного вещества и концентрации поверхностно-активного вещества.

Исследовали композиции с отличающимися поверхностно-активными веществами водной фазы. Различные поверхностно-активные вещества водной фазы сравнивали с SDS. Три различных семейства поверхностно-активных веществ выбирали для испытания: сложные эфиры жирной кислоты и сахарозы, *n*-алкилсульфаты натрия и этоксилаты жирных спиртов (серия Brij).

Эмульсии получали путем смешивания масляной фазы и водной фазы, как описано в примере 1. Масляная фаза являлась одинаковой для всех эмульсий настоящего примера. Смешанная водная фаза эмульсии представляла собой три водных смеси. Три водных фазы различались по количеству поверхностно-активного вещества, 0,7, 1,3 и 2,5% и воды. Смеси масляной и водной фазы показаны в табл. 32-34.

Таблица 32

Водная фаза		Масляная фаза	
Компонент	%	Компонент	%
H ₂ O	79,56%	Transcutol HP	37,00%
Желатин	17,14%	Capmul GMO 50	26,00%
D-сорбит	2,00%	CyA	24,50%
Поверхностно-активное вещество	1,30%	Miglyol	12,50%

Таблица 33

Водная фаза		Масляная фаза	
Компонент	%	Компонент	%
H ₂ O	79,62%	Transcutol HP	37,00%
Желатин	17,14%	Capmul GMO 50	26,00%
D-сорбит	2,00%	CyA	24,50%
Поверхностно-активное вещество	0,70%	Miglyol	12,50%

Таблица 34

Водная фаза		Масляная фаза	
Компонент	%	Компонент	%
H ₂ O	78,36%	Transcutol HP	37,00%
Желатин	17,14%	Capmul GMO 50	26,00%
D-сорбит	2,00%	CyA	24,50%
Поверхностно-активное вещество	2,50%	Miglyol	12,50%

Эмульсию получали путем смешивания масляной фазы и водной фазы в соотношении масляной фа-

зы к водной, составляющем 1:5. Эксперименты проводили в трех параллелях, $N = 3$.

Для того чтобы максимально повторить условия современного производства, проводили следующую процедуру:

химические стаканы идентичного размера использовали для обеспечения минимальной изменчивости между экспериментами;

идентичные погружные магнитные мешалки помещали в каждый химический стакан для поддержания постоянного магнитного перемешивания эмульсий и одинаковых значений скорости перемешивания в об/мин для каждой;

электроплитки использовали для поддержания постоянной температуры эмульсии 65°C ;

эмульсии хранили закрытыми алюминиевой фольгой во время проведения способа;

Забор образцов эмульсии проводили в различные моменты времени с использованием одноразовых пипеток во избежание перекрестного загрязнения.

Анализ эмульсий.

Образцы отбирали из каждой эмульсии с получасовыми интервалами, начиная с нулевого времени (t_0) с использованием одноразовой пипетки. Капли эмульсии помещали на предметное стекло, предварительно нагревали на электроплитке. Образец покрывали покровным стеклом и прилагали небольшое давление для образования тонкой пленки эмульсии. Образцы оставляли затвердеть при комнатной температуре перед помещением их в микроскоп с $\times 50$ и $\times 100$ объективами в поляризованном свете для проверки присутствия кристаллов. Результаты регистрировали в виде оптических микрофотографий с тремя изображениями, полученными от каждой эмульсии в каждый момент времени. Собирали изображения, на которых документально зафиксирован рост и размер кристалла в зависимости от времени в образце эмульсии, а также размер капель фоновое масла. В табл. 35, показанной ниже, показан момент времени, когда наблюдали кристаллизацию.

Микрофотографии эмульсий обеспечивали возможность исследования размера капель, а также образования кристаллов. Меньший, более однородный размер капель являлся предпочтительным. Указанные предпочтительные характеристики капель наблюдали в некоторых исследуемых эмульсиях, в частности эмульсиях, содержащих *n*-октилсульфат натрия и *n*-октадецилсульфат натрия.

Микрофотографии эмульсии для каждого поверхностно-активного вещества в заданный момент времени показаны на фиг. 16-22.

Образование сфер.

Предприняли попытку получить сферы для исследования того, как на образование сфер влияют различные поверхностно-активные вещества. Образцы (1 мл) отбирали из каждой эмульсии с использованием пипетки Gilson, когда завершали эксперимент по определению стабильности эмульсии, перед удалением эмульсий. Сферы формировали путем капания эмульсии с постоянной скоростью в охлаждающую ванну с маслом, которое представляло собой среднецепочечный триглицерид, которое хранили в холодильнике. Сферы извлекали с использованием сита и помещали на папиросную бумагу внутри контейнера, аккуратно промокали папиросной бумагой для удаления избытка масла с поверхности и оставляли высыхать в течение ночи на рабочем столе при комнатной температуре. Считалось, что образование сфер произошло, если сферическая или почти сферическая сфера формировалась путем капания эмульсии в охлаждающее масло или выталкивался, когда эмульсия находилась под поверхностью охлаждающего масла. Образование овальных или продолговатых сфер не считалось образованием сфер. Следует признать, что вследствие проведения способа получения сфер вручную, используемого в настоящем эксперименте, по сравнению с получением сфер с использованием оборудования Spherex в промышленном масштабе, составы, которые могут не формировать сферы в настоящем исследовании лабораторного масштаба, могут в действительности формировать сферы, если их обрабатывают с использованием оборудования Spherex.

Таблица 35

Поверхностно-активное вещество	Концентрация в водной фазе % масс./масс.	Возникновение кристаллизации	Образование сфер	Изображения эмульсии на фигуре
Додецилсульфат натрия	1,4	(t = 2 часа)	Да	
Лаурат сахарозы	0,7	(t = 2 часа)	Да	16A
	1,3	(t = 1 час 30 минут)	Нет	16B
	2,5	(t = 1 час)	Нет	16C
Пальмитат сахарозы	0,7	(t = 2 часа 30 минут)	Да	17A
	1,3	(t = 1 час 30 минут)	Да	17B
	2,5	(t = 30 минут)	Нет	17C
н-Октилсульфат натрия	0,7	(t = 2 часа 30 минут)	Да	18A
	1,3	(t = 4 часа)	Да	18B
	2,5	(t = 1 час 30 минут)	Да	18C
н-Октадецилсульфат натрия	0,7	(t = 3 часа)	Да	19A
	1,3	(t = 2 часа)	Да	19B
	2,5	(t = 2 часа)	Да	19C
Brij L4 (додецилловый простой эфир полиэтиленгликоля)	0,7	(t = 1 час 30 минут)	Да	20A
	1,3	(t = 2 часа 30 минут)	Нет	20B
	2,5	(t = 1 час 30 минут)	Нет	20C
Brij C10 (гексадециловый простой эфир ПЭГ)	0,7	(t = 1 час 30 минут)	Нет	21A
	1,3	(t = 1 час)	Нет	21B
	2,5	(t = 1 час)	Нет	21C
Brij S10 (октадециловый простой эфир ПЭГ)	0,7	(t = 1 час)	Да	22A
	1,3	(t = 1 час)	Нет	22B
	2,5	(t = 1 час)	Нет	22C

Анионные поверхностно-активные вещества, в частности н-октилсульфат натрия и н-октадецилсульфат натрия, обеспечивали стабильность, которая являлась сопоставимой со стабильностью, обеспечиваемой додецилсульфатом натрия. н-Октадецилсульфат натрия обеспечивал лучшую стабильность для каждой концентрации. Неионные поверхностно-активные вещества обеспечивали стабильность эмульсии, но с более быстрым возникновением кристаллизации по сравнению с SDS, за исключением Brij L4 в 1,3% водной концентрации, который приводил к увеличению стабильности эмульсии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для перорального введения, содержащая циклоспорин, образующую гидрогель полимерную матрицу, поверхностно-активное вещество и масляную фазу, диспергированную в образующей гидрогель полимерной матрице, причем поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля; при-

чем образующий гидрогель полимер присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 25 мас.% в расчете на сухую массу композиции и причем полимерная матрица образована образующим гидрогель полимером, который представляет собой или содержит желатин, агар, крахмал, казеин, хитозан, соевый белок, белок сафлора, альгинаты, геллановую камедь, каррагинан, ксантановую камедь, фталированный желатин, сукцинированный желатин, целлюлозафталат-ацетат, олеосмолу, поливинилацетат, полимеризаты акриловых или метакриловых сложных эфиров и поливинилацетат-фталата; или смесь одного или нескольких таких образующих гидрогель полимеров.

2. Композиция по п.1, в которой масляная фаза содержит раствор циклоспорина.

3. Композиция по п.1 или 2, которая содержит поверхностно-активное вещество, представляющее собой или содержащее моно- или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию, которое не содержит или не представляет собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, и присутствует в количестве, составляющем больше чем 6 мас.% в расчете на сухую массу композиции.

4. Композиция по любому из пп.1-3, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, включающей глицерилмонокапрат, глицерилдикапрат, глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, глицерилкапрат, глицерилмонокаприлат/капрат, глицерилкаприлат/капрат, глицерилдикаприлат/капрат, глицерилмоноолеат/диолеат, глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитостеарат, глицерилдипальмитостеарат, глицерилмонобегенат, глицерилдибегенат, глицерилмоноинолеат, глицерилмоноинолеат, глицерилдиолеат, полиглицерилдиолеат, пропиленгликольмоногептаонат, полиглицериндиолеат и их комбинация.

5. Композиция по п.4, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из группы, включающей глицерилмонокаприлат/капрат, глицерилдикаприлат/капрат, глицерилмоноолеат, глицерилмоноинолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитостеарат, глицерилдипальмитостеарат, глицерилмонобегенат, глицерилдибегенат, глицерилмоноинолеат, глицерилдиолеат, полиглицерилдиолеат и их комбинация.

6. Композиция по любому из пп.1-5, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, включающей глицерилкаприлат/капрат (Carmul MCM), глицерилмоноолеат/диолеат, глицерилмоноинолеат (Maisine 35-1) и их комбинация.

7. Композиция по любому из пп.1-6, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой или содержит глицерилкаприлат, глицерилкапрат, глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоноинолеат или их комбинацию.

8. Композиция по любому из пп.1-7, в которой масляная фаза представляет собой или содержит жидкий липид, который представляет собой или содержит триглицерид среднецепочечной жирной кислоты или его комбинацию, или композицию каприлового/капринового триглицерида.

9. Композиция по любому из пп.1-8, которая дополнительно содержит растворитель, смешивающийся с масляной фазой и водой.

10. Композиция по любому из пп.1-9, причем композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество с высоким значением ГЛБ, составляющим по меньшей мере 10.

11. Композиция по п.10, причем поверхностно-активное вещество с высоким значением ГЛБ выбрано из солей жирных кислот и солей желчных кислот.

12. Композиция по любому из пп.1-11, в которой образующий гидрогель полимер представляет собой обратимый гидроколлоид.

13. Композиция по любому из пп.1-12, в которой образующий гидрогель полимер представляет собой гидроколлоид, выбранный из каррагинана, желатина, агара и пектина или их комбинации.

14. Композиция по любому из пп.1-13, которая является твердой композицией и обладает характеристиками композиции, образованной путем смешивания предварительно полученной смеси водной фазы с предварительно полученной смесью масляной фазы, причем предварительно полученная смесь водной фазы содержит образующую гидрогель полимерную матрицу, и предварительно полученная смесь масляной фазы содержит масляную фазу, в которой растворен циклоспорин, и поверхностно-активное вещество.

15. Композиция по п.14, которая дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, характеризующееся значением ГЛБ, составляющим по меньшей мере 10, которое присутствует в предварительно полученной смеси водной фазы.

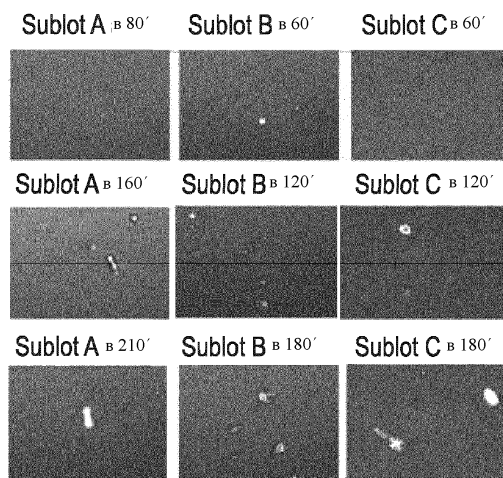
16. Композиция по любому из пп.1-15, которая является твердой и дополнительно содержит по меньшей мере одну оболочку.

17. Композиция по п.16, в которой по меньшей мере одна оболочка выполнена с возможностью высвобождения циклоспорина по меньшей мере в толстой кишке.

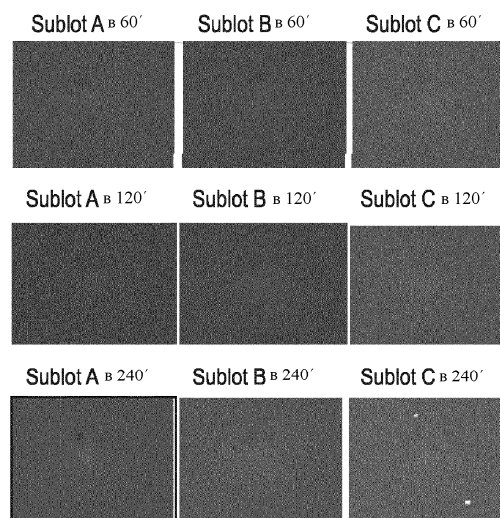
18. Композиция по п.17, в которой оболочка содержит этилцеллюлозу.

19. Композиция по любому из пп.16-18, в которой по меньшей мере одна оболочка присутствует в количестве, соответствующем увеличению массы композиции за счет оболочки, составляющему 2-40%.

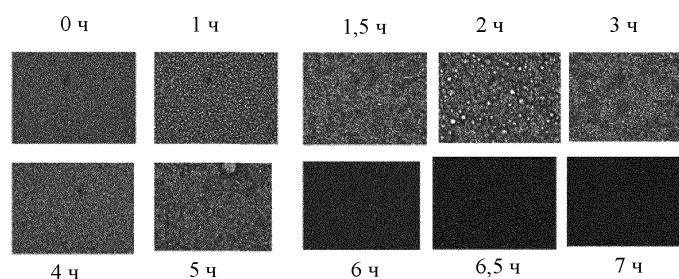
20. Композиция по п.16, которая содержит две оболочки, первую оболочку и вторую оболочку.
21. Композиция по п.20, причем первая оболочка содержит или представляет собой водорастворимый простой эфир целлюлозы, и вторую оболочку, как определено в любом из пп.17-19.
22. Композиция по п.21, в которой водорастворимый простой эфир целлюлозы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.
23. Композиция по любому из пп.1-22, которая является твердой композицией и находится в форме минисферы, характеризующейся размером, составляющим 0,5-5 мм.
24. Состав из многочисленных сфер, содержащий единичную лекарственную форму, содержащую множество минисфер по п.23.
25. Композиция по любому из пп.1-24, причем композиция обеспечивает среднее значение AUC_{0-inf} циклоспорина А в цельной крови, составляющее от приблизительно 140 до приблизительно 420 нг·ч/мл.
26. Композиция по любому из пп.1-24, причем композиция обеспечивает значение C_{max} циклоспорина А, составляющее от приблизительно 15 до приблизительно 60 нг/мл.
27. Композиция по любому из пп.1-26, причем композиция высвобождает меньше чем 15% циклоспорина А через 2 ч; высвобождает 10-40% циклоспорина А через 4 ч; и высвобождает приблизительно 30-70% циклоспорина А от 4 до 12 ч, при измерении в двухстадийном испытании на растворение с использованием аппарата II согласно Фармакопее США со скоростью вращения лопастей, составляющей 75 об/мин, и температурой среды растворения, составляющей 37°C; причем для первых 2 ч испытания на растворение среда растворения представляет собой 750 мл 0,1н. HCl, а через 2 ч к среде растворения добавляют 250 мл 0,2 М трехосновного фосфата натрия, содержащего 2% SDS, и pH доводят до pH 6,8.
28. Композиция по любому из пп.1-27, дополнительно содержащая ингибитор P450 или ингибитор Pgp, или их комбинацию.
29. Способ получения композиции по п.1, причем способ предусматривает образование эмульсии путем смешивания масляной фазы с водной фазой, содержащей образующий гидрогель полимер, присутствующий в количестве, составляющем по меньшей мере 25% по массе в расчете на сухую массу композиции, причем масляная фаза содержит циклоспорин в растворе и содержит поверхностно-активное вещество, содержащее или представляющее собой моно-или диглицерид среднецепочечной или длинноцепочечной жирной кислоты или их комбинацию и не содержащее или не представляющее собой простой или сложный эфир полиэтиленгликоля, причем способ дополнительно предусматривает иницирование затвердевания эмульсии.
30. Способ лечения состояния, причем способ предусматривает введение композиции по пп.1-28, причем состояние представляет собой состояние желудочно-кишечного тракта.
31. Способ по п.30, причем состояние желудочно-кишечного тракта выбрано из воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, реакции "трансплантат против хозяина", реакции "трансплантат против хозяина" желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерита, дуоденита, еунита, илеита, пептической язвы, трофической острой язвы Курлинга, аппендицита, колита, псевдомембранозного колита, дивертикулеза, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, коллагенозного колита, микроскопического колита, диарейного колита, эндометриоза, карциномы и аденокарциномы толстой и прямой кишки, первичного склерозирующего холангита, семейного аденоматозного полипоза или перианальной болезни Крона, включая в себя перианальную фистулу.
32. Фармацевтический состав, содержащий композицию по пп.1-28.



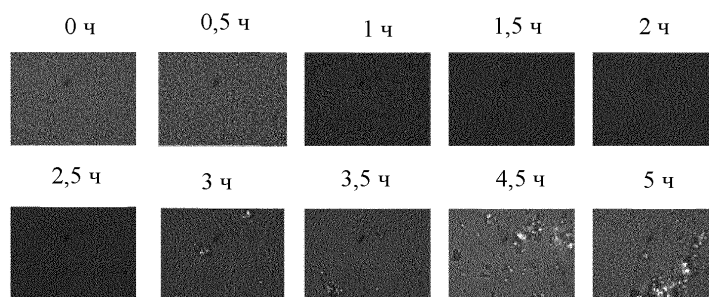
Cremophor состав
Фиг. 1



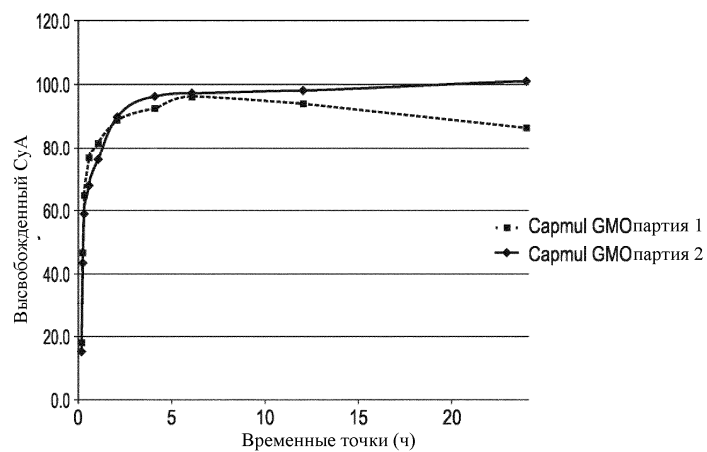
Сармул состав
Фиг. 2



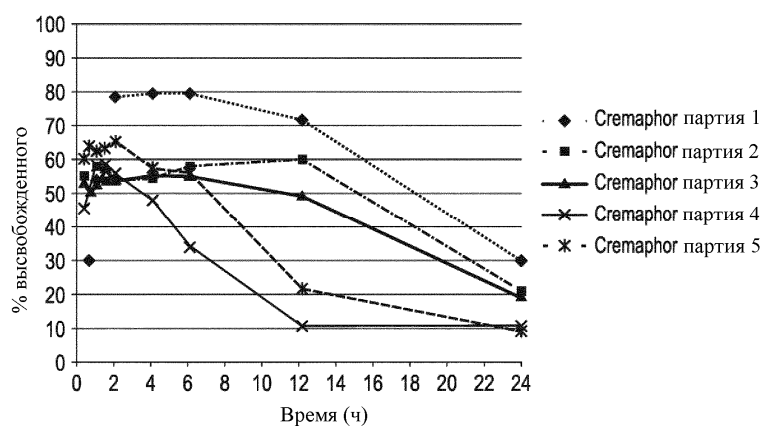
Фиг. 3



Фиг. 4

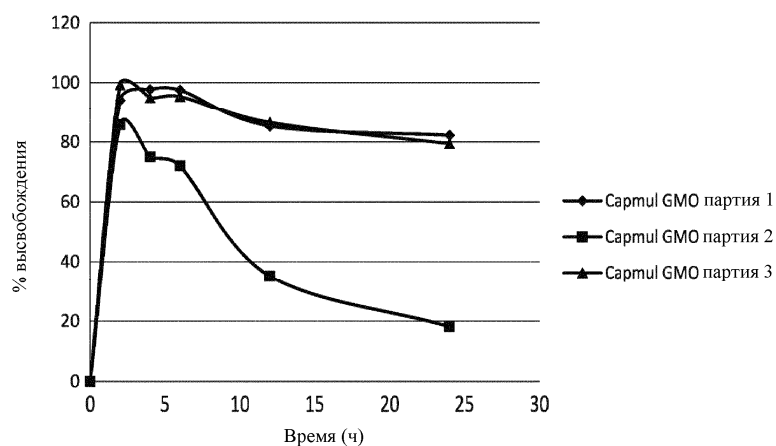


Фиг. 5



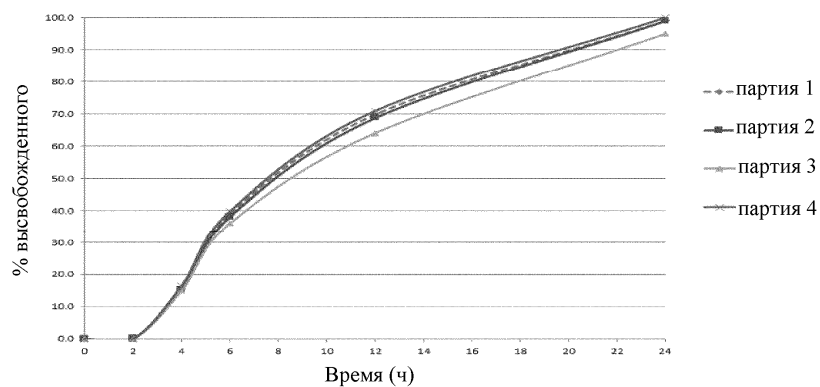
Фиг. 6

Миникапсулы циклоспорина без оболочки,
содержащие GMO-50 (вместо Kolliphor)

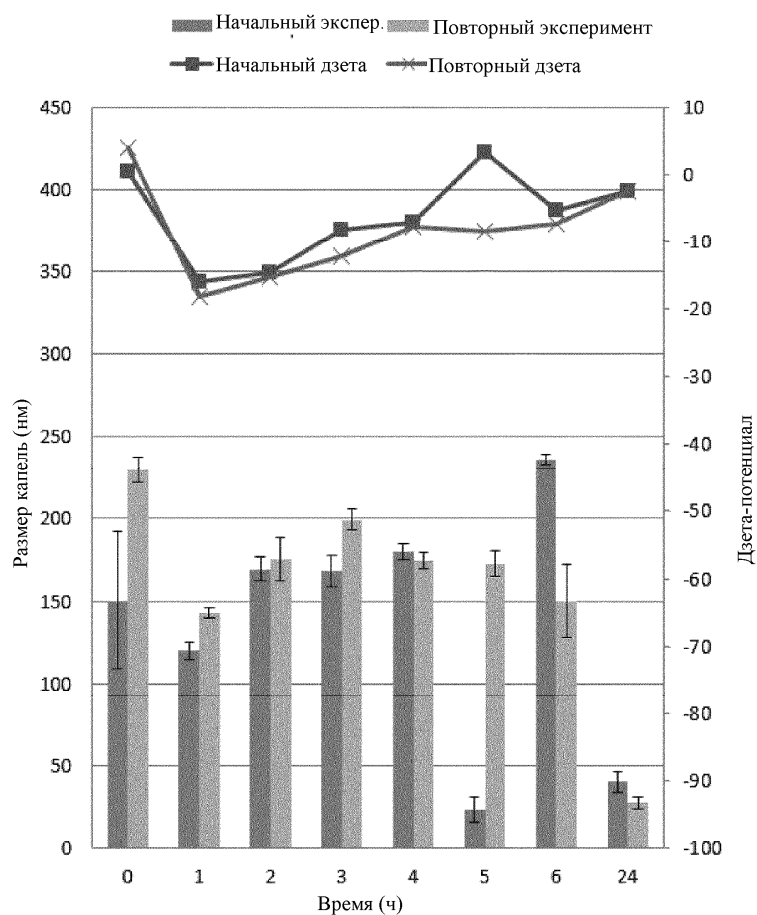


Фиг. 7

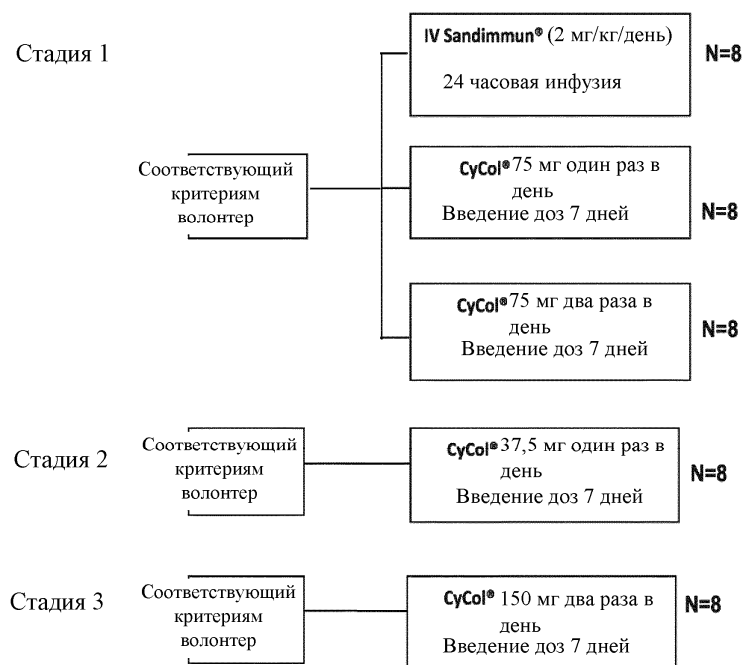
Высвобождение лекарственного средства из сфер, содержащих
Сарmul (7,5% увеличения массы Opadry и 9,5% увеличения
массы Surelease) в среде кишечника



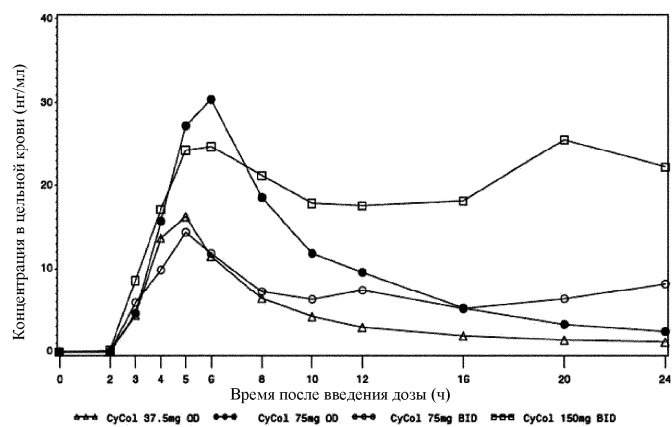
Фиг. 8



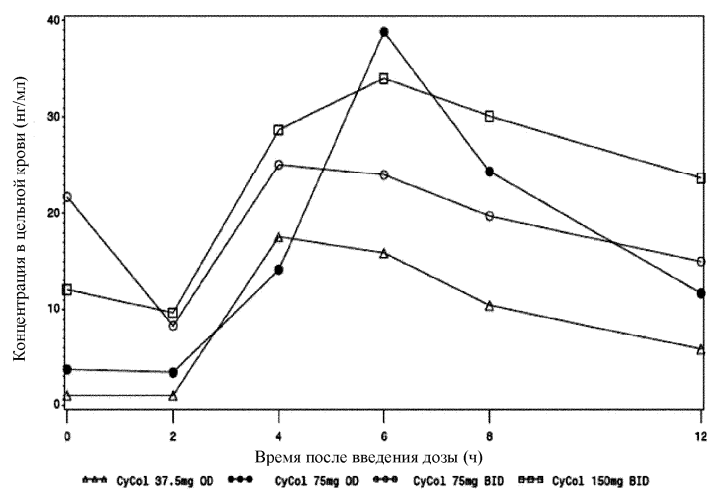
Фиг. 9



Фиг. 10

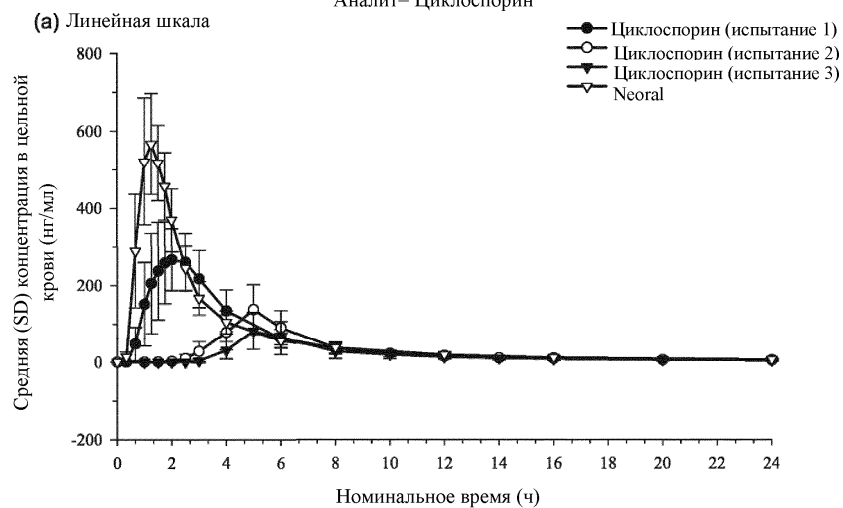


Фиг. 11



Фиг. 12

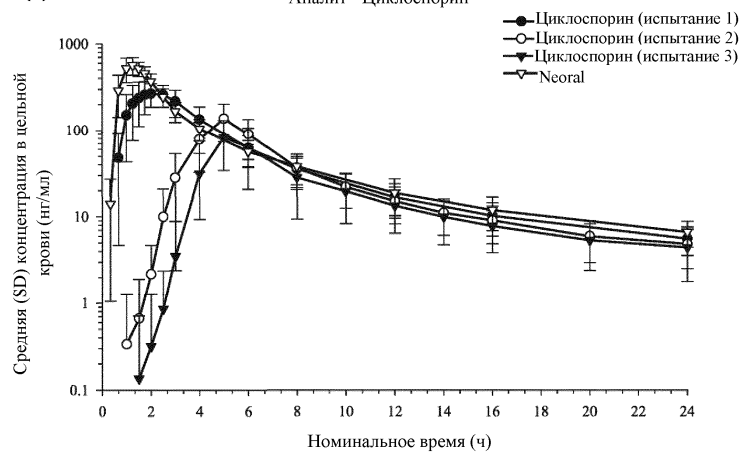
Аналит= Циклоспорин



Фиг. 13А

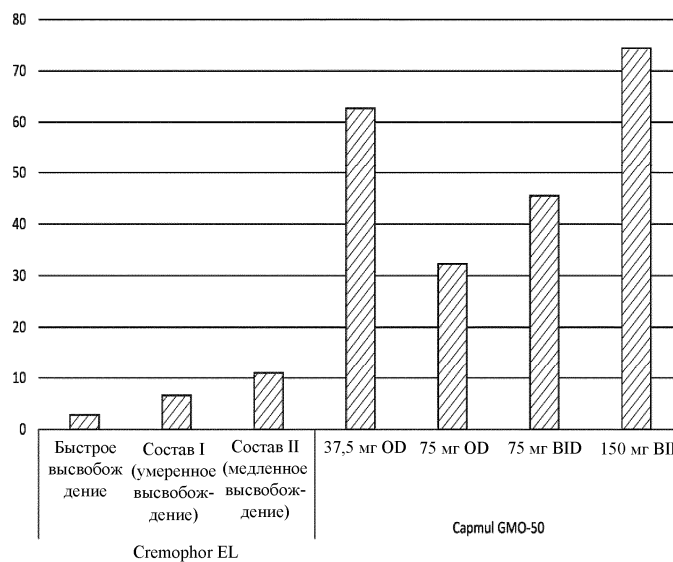
(b) Логарифмическая шкала

Аналит= Циклоспорин



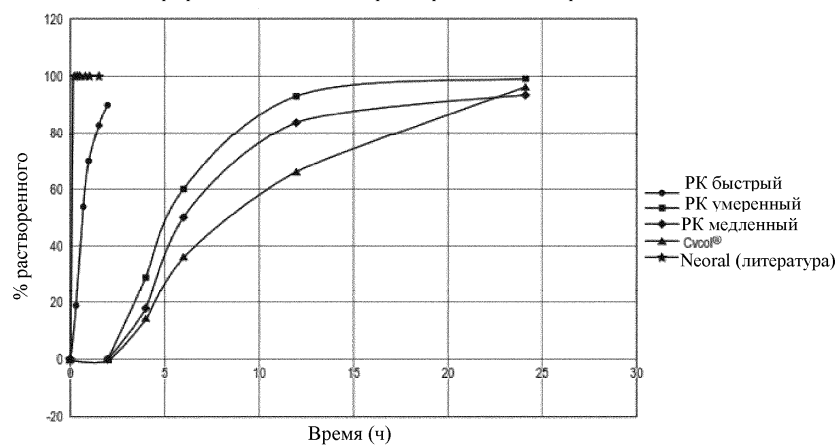
Фиг. 13В

Соотношение CyA:AM4+AM9

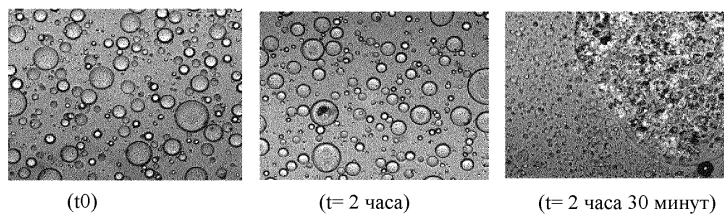


Фиг. 14

Профили высвобождения-растворения циклоспорина



Фиг. 15

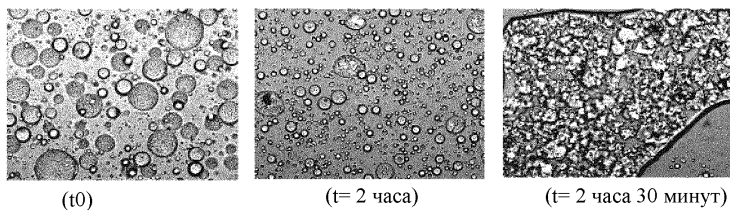


(t0)

(t= 2 часа)

(t= 2 часа 30 минут)

Фиг. 16А

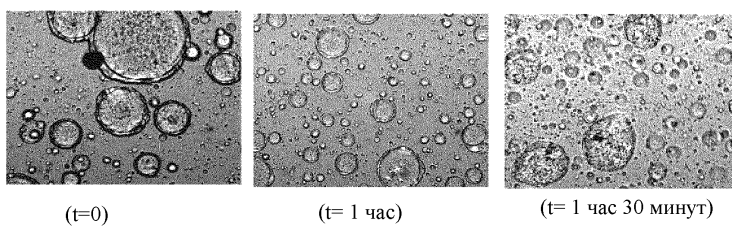


(t0)

(t= 2 часа)

(t= 2 часа 30 минут)

Фиг. 16В

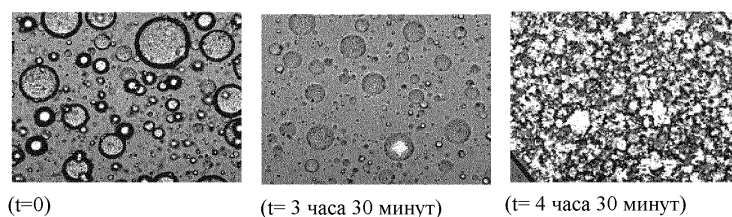


(t=0)

(t= 1 час)

(t= 1 час 30 минут)

Фиг. 16С

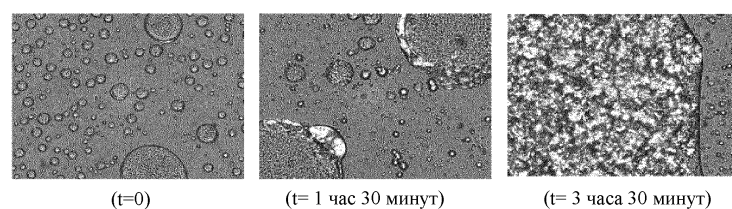


(t=0)

(t= 3 часа 30 минут)

(t= 4 часа 30 минут)

Фиг. 17А

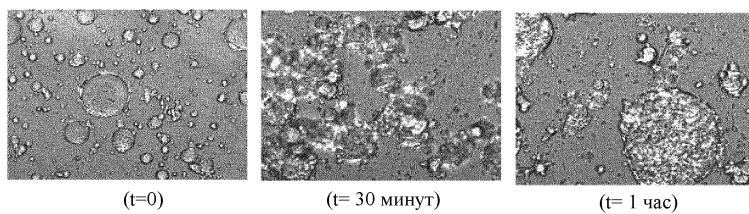


(t=0)

(t= 1 час 30 минут)

(t= 3 часа 30 минут)

Фиг. 17В

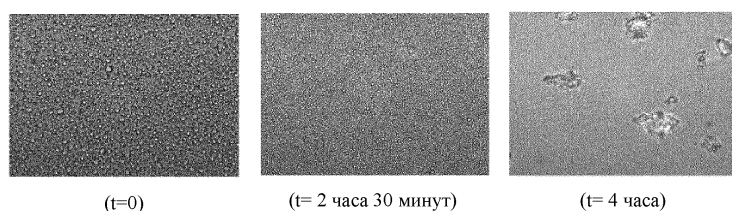


(t=0)

(t= 30 минут)

(t= 1 час)

Фиг. 17С

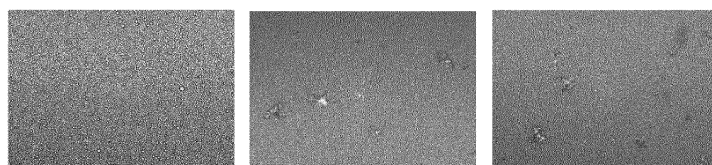


(t=0)

(t= 2 часа 30 минут)

(t= 4 часа)

Фиг. 18А

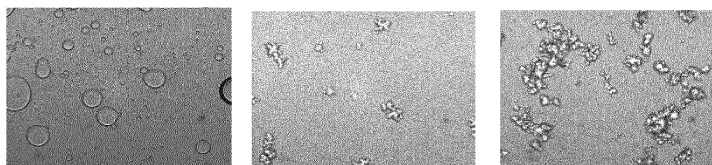


(t=0)

(t= 4 часа)

(t= 4 часа 30 минут)

Фиг. 18В

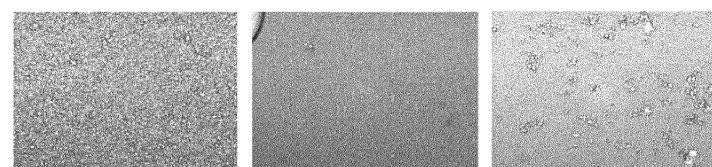


(t=0)

(t= 2 часа)

(t= 3 часа 30 минут)

Фиг. 18С



(t=0)

(t= 3 часа)

(t= 5 часов 30 минут)

Фиг. 19А



(t=0)

(t= 2 часа)

(t= 4 часа 30 минут)

Фиг. 19В

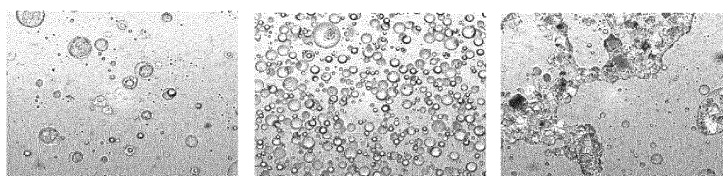


(t=0)

(t= 2 часа)

(t= 5 часов)

Фиг. 19С

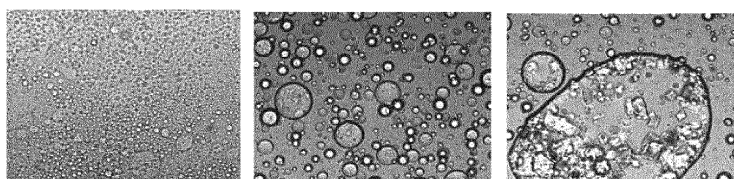


(t=0)

(t= 1 час 30 минут)

(t= 3 часа)

Фиг. 20А

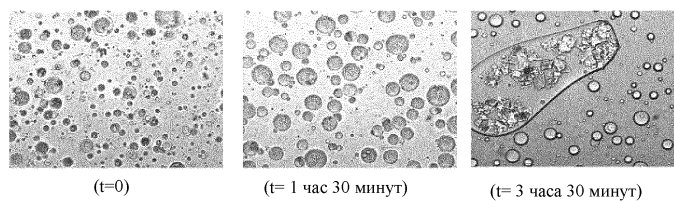


(t=0)

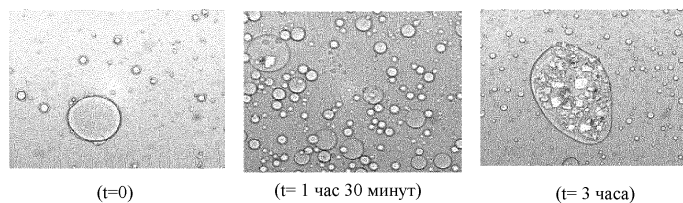
(t= 2 часа 30 минут)

(t= 4 часа 30 минут)

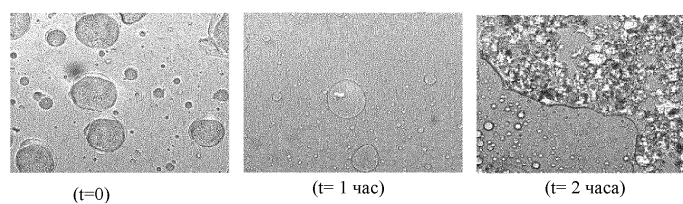
Фиг. 20В



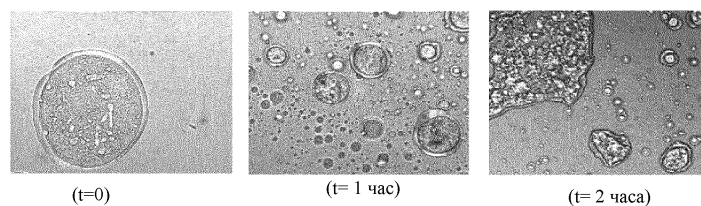
Фиг. 20С



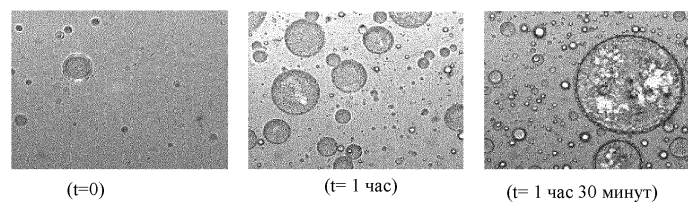
Фиг. 21А



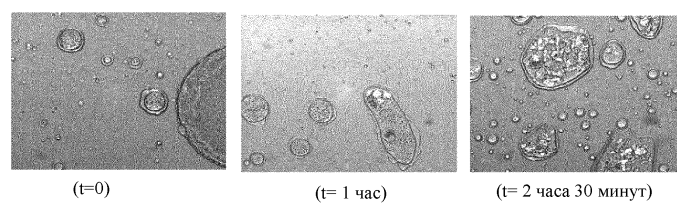
Фиг. 21В



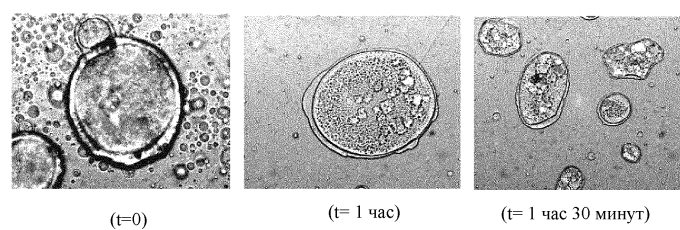
Фиг. 21С



Фиг. 22А



Фиг. 22В



Фиг. 22С

