

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/13, 9/48, 47/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/00080</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Januar 1997 (03.01.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02559</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Juni 1996 (13.06.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 21 974.0 16. Juni 1995 (16.06.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION WITH CYCLOSPORIN A</p>		
<p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG MIT CYCLOSPORIN A</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>A pharmaceutical preparation contains or consists of cyclosporin A, an emulsifying α-tocopherol derivative, an ethoxylation product of vegetable oils, fatty acids or fats as additional emulsifier and a pharmaceutically usual alcohol.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, die aus Cyclosporin A, einem emulgierenden α-Tocopherol-Derivat, einem Ethoxylierungsprodukt von Pflanzenölen, Fettsäuren oder Fetten als weiterem Emulgator und einem pharmazeutisch üblichen Alkohol besteht oder sie enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LT	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Pharmazeutische Zubereitung mit Cyclosporin A

1. Gebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Menge Cyclosporin A in Kombination mit emulgierenden Vitamin E-Derivaten sowie einem weiteren Emulgator enthalten.

2. Stand der Technik

Cyclosporin A ist ein zyklisches, wasserunlösliches, unpolares Undekapeptid. Die Verbindung ist ein gut wirksames Immunsuppressivum, gewonnen aus Pilzkulturen (Cane et al., Transplant TROC. 13, 349-358 (1981); Ferguson et al., Surgery 92, 175-182 (1982)). Der Arzneistoff wird zur Vorbeugung der Abstoßung transplantiertter allogener Organe eingesetzt (Bennett & Norman, Arzn. Rev. Med. 37, 215-224 (1986); Van Basen, Surg. Clin. North

Am. 66, 435-449 (1986)). Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf einer selektiven Hemmung der Zellfunktion, die ein Überleben von z. B. Herztransplantaten ohne Myelozytensuppression erlaubt (Myers et al, New England Journal of Medicine 311, 699 (1984)). Zusätzlich zur Verwendung bei Transplantationen haben neuere klinische Prüfungen gezeigt, daß Cyclosporin A bei der Behandlung einer großen Anzahl von Autoimmunerkrankungen wirksam ist. Beispielsweise wurden klinische Prüfungen zur Behandlung von Polymyositis, systemischen Lupus Erythematoses, Rheumatischer Arthritis oder sogar von jugendlichem insulinabhängigen Diabetes durchgeführt (siehe die entsprechenden Kapitel in: Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausgeber Schindler, Springer Verlag, Berlin 1995).

Cyclosporin A ist ein lipophiles Molekül mit einem Molekulargewicht von 1202 Dalton. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und der hohen Lipophilie des Cyclosporin A besitzen dessen pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen oft Nachteile. So werden die Cyclosporine aus solchen Zusammensetzungen nicht zufriedenstellend resorbiert (Cavanak & Sucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy 38, 65-72 (1986)), oder die Zusammensetzungen werden nicht gut vertragen, oder sie sind bei der Lagerung nicht genügend stabil, beispielsweise gegen die Auskristallisation des Cyclosporins. Oft ist die gelöste Konzentration in Relation zur Dosis von bis zu 1 g täglich niedrig, z. B. nur 3 %, was die Einnahme von 30 g Lösung bedeutet. Eine höhere Löslichkeit wird in DE-B-2 907 460 angeführt, worin eine Lösung von Cyclosporin in Pflanzenöl, wie Olivenöl oder Maisöl, Ethanol und einem Emulgator aus einem nichtionischen Ester eines Triglycerids mit einem Polyalkylenglycol beschrieben wird. Beispiele der von diesem Patent bevorzugt angegebenen Zusammensetzungen sind Trinklösung, Trinkemulsion, Injektionslösung und in Kapseln befindliche Lösung.

Die Verabreichung der obigen Zusammensetzung erfolgt vorzugsweise intramuskulär oder subkutan oder insbesondere oral. Cyclosporin A, appliziert mit obigen Arzneiformen, zeichnet sich durch eine gute Bioverfügbarkeit aus. Nach der Resorption bindet die Substanz schnell an Plasmaproteine und hat eine terminale Halbwertszeit von 24 Stunden. Es wird zu einem hohen Prozentsatz in der Leber metabolisiert, wobei die biliäre Exkretion die Haupteliminationsroute ist (Beverige, Cyclosporin A; in: Proceedings of International Symposium, Cambridge, Herausgeber White, Seiten 35-44 (1982)).

Trotz des großen Wertes als Immunsuppressivum ist die klinische Verwendung von Cyclosporin A durch die Hauptnebenwirkung bei der chronischen Anwendung limitiert, die in der Nephrotoxizität des Wirkstoffes selber besteht (Van Buren, Surg. Clin. North Am. 66, 435-449 (1986)). Auch in etwa 80 % der Nierentransplantationspatienten tritt Nierentoxizität auf (Kahan, Dial. Transplant. 12, 620-30 (1983)), und zwar durch diese substanzimmanente Nebenwirkung, die zum Schutz des Transplantates vor der Abstoßung angewendet wird.

Häufige Nebeneffekte von Cyclosporinbehandlungen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen schließen neben der Nephrotoxizität die Hypertension, Hyperkaliämie, Hyperurikoämie, Hepatotoxizität, Anämie, Hypertrichiose, Gingivalhyperplasie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Tremor und Paresthesien ein (Von Graffenried et al., Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausgeber Schindler, Springer Verlag, Berlin, Seiten 59-73 (1985)). Von den hier zitierten Nebenwirkungen ist die häufigste die Nephrotoxizität. Die akute, durch Cyclosporin induzierte Nephrotoxizität ist dosisabhängig und korreliert mit den Cyclosporinblutspiegeln. Sie ist reversibel nach Dosisreduktion oder nach Beendigung der Cyclosporintherapie (Chapman et al., Lancet I, 128 (1985)).

Akute Cyclosporinnephrotoxizität geht morphologisch einher mit tubulären Läsionen, die durch Einschlußkörperchen, isometrische Vakuolisierung und Mikrocalcifizierung gekennzeichnet sind (Mihatsch et al., *Transplant. Proc.* 15, 2821 (1983)). Dieses führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, wie anhand des schnellen Anstiegs von Serumkreatinin in cyclosporin-behandelten Patienten erkannt werden kann. Ein Grund dafür könnte die Störung der Mikrozirkulation durch Interaktion von Cyclosporin mit der lokalen Prostacyclinsynthese sein (Neild et al.; in: *Cyclosporine*, Herausgeber Kahan, Gruen & Stratton, Orlando, Florida, Seite 182 (1984)).

Obwohl der Mechanismus der renalen Dysfunktion noch nicht vollständig aufgeklärt ist, konnte gezeigt werden, daß die renale Synthese von Thromboxan während des Fortschreitens von immun- und nicht immunvermittelten Modellen renaler Schädigung auftritt (Lianos et al., *J. Clin. Invest.* 72, 1439-1448 (1983); Okegawa et al., *J. Clin. Invest.* 71, 81-90 (1983)). Thromboxan ist ein Prostanoid und damit Metabolit der Arachidonsäure aus dem Cyclooxygenasezyklus. Die anderen Prostanoiden sind Prostaglandine und Prostacycline. Prostanoiden sind sehr wirksame Mediatoren, die während immunologisch erzeugter Entzündungsprozesse entstehen. Sie können grundlegend die renale Hämodynamik ändern (Morley; in: *Lymphokines*, Herausgeber Pic, Academic Press, New York, 4, 377-391 (1981)).

EP-A-0 305 400 beschreibt die Zusammenhänge zwischen gestörter Prostanoidsynthese und Nephrotoxizität. Danach geht die Verabreichung von Cyclosporin mit einer erhöhten Synthese von Thromboxan B₂, einem Mediator von Entzündungen, einher. Cyclosporin soll dementsprechend ebenfalls die Bildung von Prostaglandinen der E-Serie, ebenfalls Entzündungsmediatoren, fördern. Die Abstoßung menschlicher Nierentransplantate konnte in Verbindung gebracht werden mit einem schnellen Anstieg von renal eliminiertem Thromboxan B₂.

EP-A-0 305 400 beschreibt ferner den Einsatz von w3-ungesättigten Fettsäuren in Kombination mit Cyclosporin A zur Hemmung der Prostaglandin- bzw. Thromboxanbildung.

Ein Nachteil einer längerfristigen w3-Fettsäuregabe liegt in der Ausbildung eines Vitamin E-Mangelzustandes. Mangelzustände sind z. B. Hämolyse und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Im Tierexperiment führt Vitamin-E-Mangel zu degenerativen Muskelveränderungen, Kreatinurie, erhöhter Hämolyse der Erythrozyten und zur Beeinflussung bestimmter Hormone und Enzyme sowie des Protein- und Arachidonsäurestoffwechsels (Machlin, Vitamin E; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99-145, Marcel Dekker, New York, 1984).

Ein weiterer Nachteil dieser Zusammensetzung mit w3-ungesättigten Fettsäuren (Fischölen) ist die offenbar geringe zu erreichende Wirkstoffkonzentration in diesem Öl. So beschreibt EP-A-0 305 400 lediglich eine Konzentration mit 12,5 mg Cyclosporin A pro Gramm Fischöl. Bei einer üblichen täglichen Dosis von mehr als 300 mg Cyclosporin A bedeutet das eine Gesamteinnahmemenge von etwa 24 Gramm der Zubereitung und bei 1 g Cyclosporin A von 80 g Zubereitung. Dieses ist eine für Patienten unzumutbar hohe Ölmenge, die beispielsweise in Weichgelatine kapseln verkapselt zu einer täglichen Einnahme von 24 Kapseln mit 300 mg Cyclosporin A führen würde. Die parenterale Applikation per Infusion würde bei einer, optimistisch gerechnet, 10-proz. ölhaltigen Infusionsemulsion eine Menge von ca. 240 ml Emulsion mit 300 mg Cyclosporin A bedeuten, ein Volumen, das nur über längere Zeit infundiert werden kann. Beide Aspekte stehen einer chronischen Anwendung, wie sie bei Transplantationspatienten notwendig ist, absolut entgegen.

Die Formulierungen entsprechend der DE-B-2 907 460 zeichnen sich zwar durch ein sehr hohes Lösungsvermögen für Cyclosporin A aus,

haben jedoch den Nachteil, daß sie nur Pflanzenöle umfassen, die keinerlei Prostaglandin- oder Thromboxansynthese-hemmende Stoffe enthalten. Das heißt, daß durch die Zubereitungen die Nephrotoxizität des Cyclosporin A nicht gehemmt wird. Die im Handel befindliche parenterale Lösung des Cyclosporin A (Sandimmun^R) enthält in 1 ml Lösung 50 mg Cyclosporin A, 32,9 % Ethanol und 650 mg Cremophor EL, ein ethoxyliertes, hydriertes Rizinusöl. Neben der Ethanolmenge von 2 g pro Anwendung, die eine Belastung für die Leber darstellt, ist nach Literaturberichten Cremophor EL nephrotoxisch ähnlich wie Cyclosporin A selber (Thiel et al., Clin. Nephrol. 25 (Suppl. 1), 540-542 (1986); Finn et al., Renal Failure 11, 3-15 (1989)). So führt Cremophor EL in der isolierten, perfundierten Rattenniere zu einer deutlichen renalen Vaskonstriktion mit reduziertem renalen Blutfluß und tubulärer Dysfunktion (Besarab et al., Transplantation 44, 195-201 (1987); Lüke et al., Transplantation 43, 795-799 (1987)). Im weiteren verursacht Cremophor EL anaphylaktische Reaktionen bis zum Schock (Chapuis et al., Engl. J. Med. 312, 1259 (1985), Leunissen et al., Lancet 1, 637 (1986); Magalini et al., Transplantation 42, 443-444 (1986)). Als Ursache der anaphylaktoiden Reaktion wurde Cremophor EL angesehen, da es zu Histaminliberation führt (Ennis et al., Agents Action 12, 64-80 (1982)). In einigen Therapiefällen mit der i. v. Lösung wurde die allergische Reaktion bei der ersten Anwendung am Menschen beobachtet (Friedmann et al., Am. J. Med. 78, 343-345 (1985); Magalini et al., Transplantation 42, 443-444 (1986)). Nachteil der handelsüblichen parenteralen Zubereitung ist demnach der Inhaltsstoff Cremophor EL. Es ist daher eine Formulierung anzustreben, die die obigen Nebenwirkungen vermeidet und die Arzneimittelsicherheit erhöht.

Die günstigen immunsuppressiven Eigenschaften von Cyclosporin A werden bei der Behandlung der Psoriasis ausgenutzt. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts und seiner sehr hohen Lipophilie ist jedoch Cyclosporin A nicht imstande, intakte Haut, speziell das Stratum Corneum, zu durchdringen. Aus diesem Grunde werden

schwere Psoriasisfälle mit der oralen und parenteralen Cyclosporin-Gabe behandelt. Nachteil dieser Anwendung sind die systemischen Nebenwirkungen auf den Kreislauf (Hypertonie) und die Nierenfunktion. Topische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, womit die systemischen Nebenwirkungen reduziert würden, benötigen Resorptionsförderer, wie z. B. Propylenglycol und Azone (Duncan et al., British Journal of Dermatology 123, 631-640 (1990)). Nun ist aber gerade von Azone bekannt, daß seine permeationsfördernden Eigenschaften auf eine Störung oder sogar Zerstörung der Schutzfunktion des Stratum Corneum zurückzuführen sind. Propylenglycol führt zu einem Austrocknen der Haut. Beide Substanzen würden also eher der Abheilung der Psoriasis hinderlich als förderlich sein. Aus diesem Grunde wäre eine topische Zubereitung mit einem therapeutisch ausreichenden Cyclosporin-A-Gehalt in Kombination mit den Heilungsprozeß fördernden Stoffen wünschenswert. Darüber hinaus sollte die Kombination die Permeation des Cyclosporin A durch intakte Haut fördern.

3. Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein vorteilhaftes Lösungsmittelsystem zu finden, das Cyclosporin A in ausreichender Menge löst, so daß es in der therapeutisch gebräuchlichen täglichen Dosierung oral eingenommen werden kann, die nephrotoxische Wirkung reduzieren kann und bei topischer Applikation sowohl die Hautpermeation fördern als auch den Heilungsprozeß bei der Behandlung der Psoriasis unterstützen kann.

4. Beschreibung der Erfindung

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine pharmazeutische Zubereitung gelöst, die aus Cyclosporin A, einem emulgierenden α -Tocopherol-Derivat, einem Ethoxylierungsprodukt

von Pflanzenölen, Fettsäuren oder Fetten als weiterem Emulgator und einem pharmazeutisch üblichen Alkohol besteht oder sie enthält.

Diese pharmazeutische Zubereitung kann durch D- α -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat (Vitamin E-TPGS) als α -Tocopherol-Derivat gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an α -Tocopherol-Derivat von bis zu einer 9-fachen Menge auf Basis von Cyclosporin A gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Cyclosporin A ≥ 10 % auf Basis der Zusammensetzung gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch seinen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als pharmazeutisch üblicher Alkohol, insbesondere in Mengen bis 30 %, gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an ethoxyliertem Rizinusöl als weiterem Emulgator gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Verdickungsmittel gekennzeichnet sein.

Erfindungsgemäß wurde also überraschend gefunden, daß emulgierende α -Tocopherol-Derivate, wie D- α -Tocopherolpolyethylenglycol-1000-Succinat, ein ausgezeichnetes Emulgier- bzw. Lösungsvermögen für Cyclosporin A aufweisen, gleichzeitig die Synthese von Prostanoiden wie Prostaglandinen und Thromboxanen hemmen, was zur Reduktion der Nephrotoxizität und zum Abklingen von Entzündungsreaktionen in der Haut ausgenützt werden kann und gleichzeitig die Resorption von Cyclosporin A durch die intakte

Haut fördert. Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Lösungen besteht neben der Erzielung hoher Konzentrationen an gelöstem Cyclosporin A von mindestens 10 % darin, daß die D- α -Tocopherol-Derivate als Derivat von natürlichem Vitamin E Eigenwirkungen besitzen, die einerseits toxischen Wirkungen von Cyclosporin A bei den üblichen hohen Dosen bei oraler Anwendung entgegenwirken und andererseits den beabsichtigten immunsuppressiven Effekt bei der topischen Behandlung der Psoriasis über die resorptionsfördernde Wirkung verstärken.

So beeinflussen Vitamin E bzw. seine Derivate den Arachidonsäurestoffwechsel im Sinne einer Hemmung der prostaglandin-, Thromboxan- und Leukotrienbiosynthese und einer Erhöhung der Prostacyclinbildung. Diese Eigenschaften stehen mit einer biologischen Entzündungshemmung und mit thrombotischen Erkrankungen in Zusammenhang (Machlin, Vitamin E.; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99-145, Marcel Dekker, New York, 1984). Vitamin E kann nach oraler Einnahme ebenfalls die Aktivität nicht steroidaler entzündungshemmender Arzneistoffe fördern (Bertolini et al., Rivista di Farmakologia et Therapia 8, Seiten 27-34 (1982); Klein & Blankenhorn, Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Vitamin E und Diclofenac Natrium bei Spondylitis Ancylosans (Morbus Bechterew), Vitaminspur 2, Seiten 137-142 (1987)). Nach topischer Anwendung permeiert Vitamin E sehr gut das Stratum Corneum. Es wurden quantitative Resorptionsstudien an der Haut von Versuchstieren durchgeführt. So wurde 16 Stunden nach Applikation von 300 μ g einer 5-proz. Vitamin E-Lösung in Ethanol pro cm^2 10,7 % Vitamin E in der Hornschicht und ca. 40,9 % in darunterliegenden Hautschichten wiedergefunden (Djerassi et al., Vitamin E: Biochemical function and its role in cosmetics, Drug & Cosmetic Industry 13, Nr. 1, Seiten 29-31, 34, 78 (1986)). Lokal appliziert wirkt Vitamin E als membranstabilisierendes Antioxydans und hemmt die Freisetzung von Histamin und hydrolytischen Enzymen z. B. aus den Mastzellen und den Lysosomen durch Stabilisie-

zung ihrer Membranen. Ebenfalls hemmt es die Synthese bestimmter Prostaglandine, desaktiviert Sauerstoffradikale und entgiftet entsprechende Folgeprodukte (Sies, Bildung von Superoxidradikalen und Peroxiden; in: Superoxiddismutase - Biochemie und therapeutischer Einsatz; Herausgeber Puhl & Ries, Perimed Verlag, Erlangen, 1982). Zudem erhöht Vitamin E die Hautfeuchtigkeit und wirkt quasi als Okklusionsmittel. Alle diese beschriebenen Eigenschaften sind bei der Behandlung der Psoriasis von Vorteil.

Cyclosporin A löst sich nun völlig unerwartet in einer so hohen Konzentration $\geq 10\%$ in erfindungsgemäßen Zubereitungen, daß die Kombination als Lösung therapeutisch sinnvoll sowohl in Weichgelatine kapseln als auch in topischen Formulierungen einsetzbar ist.

Des weiteren können die Formulierungen Verdickungsmittel, wie kolloidale Kieselsäure oder Polyacrylsäure oder Polyacrylsäure-derivate oder Cellulosederivate, sowie Antioxydantien und Geschmackshilfsstoffe enthalten.

5. Beispiele

Beispiel 1 (Weichgelatine kapsel)

Die Zusammensetzung der Formulierung war wie folgt:

Cyclosporin A	100 mg	
Ethylalkohol 96 %	200 mg	
Vitamin E-TPGS	300 mg	
Polyethoxiliertes Rizinusöl	200 mg	als Ethoxylierungs- produkt eines Fettes
Polyethylenglycol 400	200 mg	

Die Mischung wurde in Hartgelatine kapseln abgefüllt und im cross-over-Versuch an Hunden im Vergleich zu einem Handelspro-

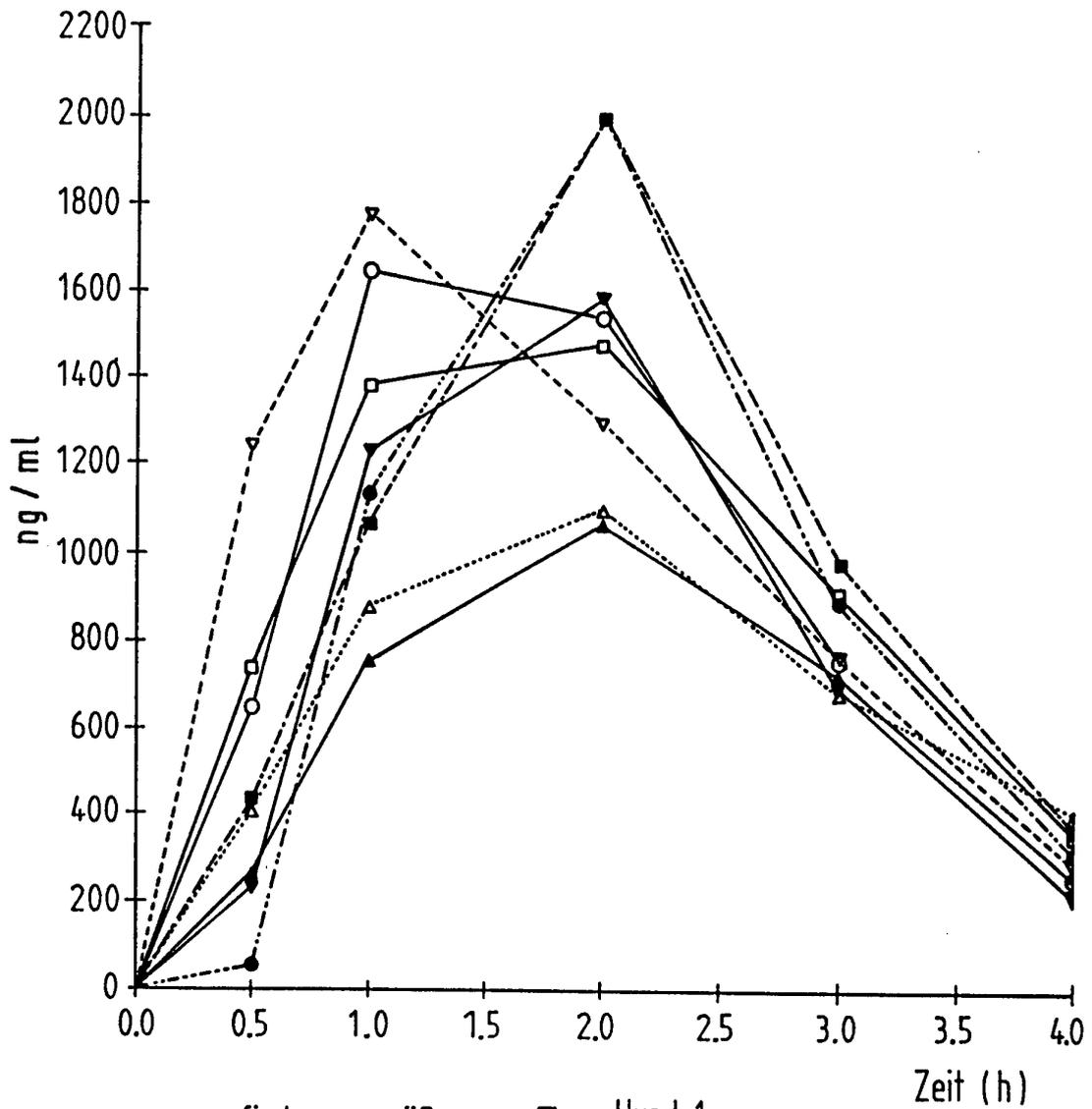
dukt (Sandimmun Optival^R) geprüft. Die Blutspiegelanalytik wurde mittels Fluoreszenz-Immun-Essay durchgeführt.

Aus Fig. 1 ist eindeutig ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Kapselzubereitung dem Handelsprodukt in Hinblick auf Blutspiegel gleichwertig ist.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus oder enthaltend Cyclosporin A, ein emulgierendes α -Tocopherol-Derivat, ein Ethoxylierungsprodukt von Pflanzenölen, Fettsäuren oder Fetten als weiteren Emulgator und einen pharmazeutisch üblichen Alkohol.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, *gekennzeichnet* durch D- α -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat als α -Tocopherol-Derivat.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *gekennzeichnet* durch einen Gehalt an einem α -Tocopherol-Derivat von bis zu einer 9-fachen Menge auf Basis von Cyclosporin A.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *gekennzeichnet* durch einen Gehalt an Cyclosporin A ≥ 10 % auf Basis der Zusammensetzung.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *gekennzeichnet* durch einen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als pharmazeutisch üblicher Alkohol, insbesondere in Mengen bis 30 % auf Basis der Zusammensetzung.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form, *gekennzeichnet* durch einen Gehalt an ethoxyliertem Rizinusöl als weiteren Emulgator.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, *gekennzeichnet* durch einen Gehalt an Verdickungsmittel.

Cyclosporin A Plasmaspiegel im Hund



erfindungsgemäße
Zubereitung

Handelsprodukt

- Hund 1
- Hund 2
- △--- Hund 5
- ▽--- Hund 6
- Hund 1
- Hund 2
- ▲— Hund 5
- ▼— Hund 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/02559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/13 A61K9/48 A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,95 11039 (HEXAL PHARMA GMBH,DE) 27 April 1995 see the whole document ---	1-7
X,P	US,A,5 430 021 (E.M.RUDNIC ET AL.) 4 July 1995 see the whole document ---	1-7
X,P	EP,A,0 712 631 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT.,HU) 22 May 1996 see the whole document -----	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1996

Date of mailing of the international search report

18. 10. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 96/02559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9511039	27-04-95	EP-A- 0724452	07-08-96

US-A-5430021	04-07-95	AU-A- 1992595 WO-A- 9525505	09-10-95 28-09-95

EP-A-712631	22-05-96	DE-A- 19543271 GB-A- 2295546 PL-A- 311430 SI-A- 9500350	05-06-96 05-06-96 27-05-96 30-06-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02559

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K38/13 A61K9/48 A61K47/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,95 11039 (HEXAL PHARMA GMBH,DE) 27.April 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-7
X,P	US,A,5 430 021 (E.M.RUDNIC ET AL.) 4.Juli 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-7
X,P	EP,A,0 712 631 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT.,HU) 22.Mai 1996 siehe das ganze Dokument -----	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8.Oktober 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18.10.1996

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/02559

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9511039	27-04-95	EP-A- 0724452	07-08-96

US-A-5430021	04-07-95	AU-A- 1992595	09-10-95
		WO-A- 9525505	28-09-95

EP-A-712631	22-05-96	DE-A- 19543271	05-06-96
		GB-A- 2295546	05-06-96
		PL-A- 311430	27-05-96
		SI-A- 9500350	30-06-96
