

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/28518 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/107,  
9/48, 38/13

(CH). WEDER, Marc, Antoine [CH/CH]; Alte Landstrasse 84b, CH-8803 Rüslikon (CH). WEDER, Hans, Georg [CH/CH]; Alte Landstrasse 84b, CH-8803 Rüslikon (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00558

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Oktober 2000 (17.10.2000)

(74) Anwälte: HEPP, Dieter usw.; Hepp, Wenger & Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
1912/99 20. Oktober 1999 (20.10.1999) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VESIFACT AG [CH/CH]; Jöchlerweg 4, CH-6342 Baar (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), DM, DZ, EE, EE (Gebrauchsmuster), ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KR (Gebrauchsmuster), KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Gebrauchsmuster), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SUPERSAXO, Andreas, Werner [CH/CH]; Pfisternweg 1, CH-6340 Baar

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MICROEMULSION PRECONCENTRATES WHICH CONTAIN CYCLOSPORINES AND CORRESPONDING MICROEMULSIONS

(54) Bezeichnung: CYCLOSPORINE ENTHALTENDE MIKROEMULSION-PREKONZENTRATE UND MIKROEMULSIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical compositions provided in the form of microemulsion preconcentrates containing: (a) a mixture comprised of a middle chain triglyceride and of an omega-9-fatty acid and/or of an omega-6-fatty acid; (b) a therapeutic active substance which is poorly soluble in water but, however, is soluble in constituent (a) and which is selected from the class of cyclosporines, preferably cyclosporine A, and; (c) a surface active constituent containing a surfactant of the polyoxyethylene type; however, containing essentially none of the following constituents which can be mixed with water or which are soluble in water: C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl diether or tetrahydrofurfuryl diether or partial ether of low-molecular monoxy or polyoxy C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkane diols; 1,2-propylene glycol; low alkanols; esterification products or polycarboxylic acids with 2-10, especially 3-5 carboxyl groups with C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcohols, and; esterification products of polyols with 2-10, especially 3-5 carboxyl groups with C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> carboxylic acids. These microemulsion preconcentrates form microemulsions when brought into contact with water or with an aqueous medium, whereby those of the O/W type have an average particle size of less than 150 nm, preferably of less than 100 nm. The active substance is solubilized in a stabile manner in these microemulsions. The microemulsion preconcentrates and microemulsions are suited for oral, topical or parenteral administration.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von Mikroemulsion-Prekonzentraten enthaltend (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäuren und/oder einer Omega-6-Fettsäure; (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine, vorzugsweise Cyclosporin A; und (c) eine oberflächenaktive Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ; jedoch im wesentlichen frei von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten: C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkandiole; 1,2-Propylenglykol; niedere Alkanole; Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen; und Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren. Bei Kontakt mit Wasser oder einem wässrigen Medium bilden diese Mikroemulsion-Prekonzentrate Mikroemulsionen, wobei diejenigen vom O/W-Typ eine durchschnittliche Teilchengrösse unter 150 nm, vorzugsweise unter 100 nm aufweisen. In diesen Mikroemulsionen ist der Wirkstoff stabil solubilisiert. Die vorliegenden Mikroemulsion-Prekonzentrate und Mikroemulsionen eignen sich zur oralen, topischen oder parenteralen Anwendung.

WO 01/28518 A1



**(84) Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

*Mit internationalem Recherchenbericht.*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## CYCLOSPORINE ENTHALTENDE MIKROEMULSION-PREKONZENTRATE UND MIKROEMULSIONEN

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue galenische  
5 Formulierungen, welche einen in Wasser schwerlöslichen  
Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine enthalten.

Die Cyclosporine umfassen eine Klasse cyclischer poly-N-  
methylierter Undecapeptide, deren Vertreter über  
10 pharmakologische Eigenschaften verfügen, insbesondere über  
immunosuppressive, antiinflammatorische und/oder  
antiparasitische Eigenschaften. Der bekannteste Vertreter  
dieser Klasse ist das Cyclosporin A, welches der Wirkstoff  
der Handelspräparate SANDIMMUN und NEORAL ist.

15

Die Cyclosporine sind neutrale lipophile (d.h. hydrophobe)  
Substanzen mit geringer Wasserlöslichkeit. Formulierungen  
von Cyclosporinen, z.B. für eine orale Verabreichung,  
beruhen vorwiegend auf der Anwendung von Ethanol und Ölen  
20 oder ähnlichen Hilfsstoffen als Trägermedien. So ist gemäss  
Journal of Drug Targeting, 1998, Vol. 5, No. 6, Seiten 443-  
458 (insbesondere Seiten 447 und 448) das Handelspräparat  
SANDIMMUN in drei verschiedenen Formen erhältlich, nämlich

- Weichgelatine kapseln, enthaltend Cyclosporin A,  
25 wasserfreien Ethylalkohol (bis zu 12.7%), Labrafil M  
2125 CS (polyoxyethylierte glycolisierte Glyceride),  
Maisöl und weitere Ingredientien;
- eine orale Lösung, enthaltend Cyclosporin A,  
Ethylalkohol (bis zu 12.5%), Olivenöl, Labrafil M 1944  
30 CS (polyoxyethylierte Ölsäureglyceride) und weitere  
Ingredientien; und
- ein Injektionspräparat, enthaltend Cyclosporin A,  
Ethylalkohol (32.9%) und Cremophor EL  
(polyethoxyliertes Rizinusöl);

35 und das Handelspräparat NEORAL in zwei Formen, nämlich

- Weichgelatinekapselformen, enthaltend Cyclosporin A, wasserfreien Ethylalkohol (bis zu 9.5%), Maisölglyceride, Cremophor RH 40 (polyoxyethyliertes hydriertes Rizinusöl), Propylenglykol und weitere Ingredientien; und
- eine orale Lösung, enthaltend Cyclosporin A, wasserfreien Ethylalkohol (bis zu 9.5%), Maisölglyceride, Cremophor RH 40, Propylenglykol und weitere Excipientien.

10

Aus DE 39 30 928 C2 sind Formulierungen bekannt, welche ein Cyclosporin als Wirkstoff; eine hydrophile Phase, nämlich einen pharmazeutisch annehmbaren C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-alkandiols, vorzugsweise Transcutol (Diethylenglykolmonoethylether) bzw. Glycofurol (Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykoether), und/oder 1,2-Propylenglykol; eine lipophile Phase; und ein oberflächenaktives Mittel enthalten. Die hydrophile Phase kann zusätzlich auch noch weitere Komponenten enthalten, beispielsweise niedere Alkanole, wie Ethanol.

Aus WO 99/00002 A sind Formulierungen bekannt, welche ein Cyclosporin als Wirkstoff; einen Polycarbonsäureester und/oder einen Polyolcarbonsäureester; ein Öl; und ein oberflächenaktives Mittel enthalten. Bei den Polycarbonsäureestern handelt es sich dabei um Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, vorzugsweise 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen, wie Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat und Acetyltriethylcitrat, und bei den Polyolcarbonsäureestern um Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, vorzugsweise 3-5 Hydroxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren, wie z.B. Triacetin.

35

Aus WO 98/40051 A sind binäre Formulierungen bekannt, welche ein Cyclosporin als Wirkstoff; eine lipophile Phase, z.B. ein Fettsäuretriglycerid, insbesondere Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid; und ein oberflächenaktives Mittel, z.B. ein Polyoxyethylen-Derivat eines natürlichen oder hydrierten Pflanzenöls oder einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, enthalten.

Wie bei den vorstehend diskutierten bekannten Formulierungen handelt es sich bei den Formulierungen gemäss vorliegender Erfindung um Mikroemulsion-Prekonzentrate bzw. Mikroemulsionen.

Unter einem Mikroemulsion-Prekonzentrat wird ein System verstanden, das beim Kontakt mit Wasser, z.B. bei Zugabe zu Wasser, eine Mikroemulsion ergibt. Bei einer solchen Mikroemulsion handelt es sich im herkömmlich anerkannten Sinn um eine nicht-opaque oder praktisch nicht-opaque kolloidale Dispersion, welche Wasser und organische Komponenten unter Einschluss lipophiler (d.h. hydrophober) Komponenten enthält.

Mikroemulsionen lassen sich dadurch erkennen, dass sie eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweisen:

- 25 - Sie werden spontan gebildet, wenn ihre Komponenten miteinander in Kontakt gebracht werden; es ist also hierzu praktisch keine Zufuhr von Energie notwendig, und die Bildung solcher Mikroemulsionen erfolgt daher ohne Erhitzen oder Anwendung einer hohen Scherkraft oder einer anderen wesentlichen Durchmischung.
- 30 - Sie sind praktisch nicht opaque, nämlich transparent oder opaleszent, wenn sie unter einem optischen Mikroskop betrachtet werden. Sie sind in ihrem nichtgestörten Zustand optisch isotrop, obwohl sich bei einer Beobachtung beispielsweise unter Anwendung einer Röntgenstrahltechnik eine anisotrope Struktur feststellen lässt.

- Sie enthalten eine disperse oder stückige (Tröpfchen-) Phase, deren Teilchen eine Grösse von weniger als 200 nm haben, wovon ihre optische Transparenz herrührt. Die Teilchen können kugelig sein oder auch sonstige Strukturen haben; beispielsweise können sie flüssige Kristalle mit lamellaren, hexagonalen oder isotropen Symmetrien sein. Im allgemeinen enthalten Mikroemulsionen Tröpfchen oder Teilchen mit einer maximalen Abmessung, beispielsweise einem Durchmesser, von weniger als 150 nm, gewöhnlich etwa 10-100 nm.

Bei den erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentraten handelt es sich demgemäss um galenische Systeme, die einen in Wasser schwerlöslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine enthalten und beim Zusammenbringen mit Wasser spontan oder praktisch spontan, d.h. ohne nennenswerten Energieeintrag, zur Bildung einer Mikroemulsion befähigt sind.

- Die erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate sind dadurch gekennzeichnet, dass sie
- (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure und/oder einer Omega-6-Fettsäure,
  - (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen, therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine und
  - (c) eine oberflächenaktive Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ,
- enthalten und dass sie - im Gegensatz zu den Formulierungen gemäss DE 39 30 928 C2 und WO 99/00002 A - im wesentlichen frei sind von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten: - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -Teilether
- niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkandiole;
  - 1,2-Propylenglykol;
  - niedere Alkanole;

- Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen; und
  - Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren;
- insbesondere im wesentlichen frei von Diethylenglykolmonomethylether, Glycofurol, 1,2-Propylenglykol, Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Triacetin, Ethanol, Polyethylenglykol, Dimethylisosorbid und Propylencarbonat.

Im Gegensatz zu den einschlägigen Formulierungen gemäss WO 98/40051 A enthält Komponente (a) der erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate zusätzlich zu einem mittelkettigen Triglycerid eine Omega-9-Fettsäure und/oder eine Omega-6-Fettsäure, und damit ist überraschenderweise eine besonders ausgeprägte Stabilität der erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate und Mikroemulsionen verbunden, welche für deren kommerzielle Verwertbarkeit von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Als Komponente (a) eignen sich Mischungen aus einem mittelkettigen Fettsäuretriglycerid, zweckmässigerweise einem Fettsäuretriglycerid, in welchem die Fettsäurereste 4 bis 18, vorzugsweise 6 bis 18 C-Atome aufweisen, und einer Omega-9- und/oder einer Omega-6-Fettsäure. Diese Substanzen sind mit Wasser nicht mischbar oder in Wasser unlöslich bzw. praktisch unlöslich und weisen keine oder praktisch keine oberflächenaktive Funktion auf.

Bevorzugte mittelkettige Fettsäuretriglyceride sind Capryl-/Caprinsäure-Triglyceride, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung MIGLYOL bekannt und im Handel erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten

808 bis 809, 1989). Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

MIGLYOL 810

5 Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäure-zusammensetzung mit C<sub>6</sub> maximal 2 Prozent, C<sub>8</sub> etwa 65 bis 75 Prozent, C<sub>10</sub> etwa 25 bis 35 Prozent und C<sub>12</sub>  
10 maximal 2 Prozent auf.

MIGLYOL 812

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält  
15 und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäure-zusammensetzung mit C<sub>6</sub> maximal 3 Prozent, C<sub>8</sub> etwa 50 bis 65 Prozent, C<sub>10</sub> etwa 30 bis 45 Prozent und C<sub>12</sub> maximal 5 Prozent auf.

20 MIGLYOL 818

Hierbei handelt es sich um Triglyceride von Caprylsäure, Caprinsäure und Linolsäure mit einem Molekulargewicht von etwa 510. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C<sub>6</sub> maximal 3 Prozent, C<sub>8</sub> etwa 45 bis 60 Prozent, C<sub>10</sub> etwa 25  
25 bis 40 Prozent, C<sub>12</sub> etwa 2 bis 5 Prozent und C<sub>18:2</sub> etwa 4 bis 6 Prozent auf.

Ferner sind auch Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure geeignet, wie sie unter der Warenbezeichnung  
30 MYRITOL bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834, 1989). Hierzu gehört beispielsweise das Produkt MYRITOL 813.

Weitere geeignete Produkte dieser Klasse sind CAPTEX 355,  
35 CAPTEX 300, CAPTEX 800, CAPMUL MCT, NEOBEE M5 und MAZOL 1400.



Geeignete Omega-9-Fettsäuren sind hauptsächlich solche mit 12-24, insbesondere 16-24, vorzugsweise 18-22 C-Atomen, beispielsweise Oelsäure und Eicosatriensäure. Besonders bevorzugt ist die Oelsäure.

5

Geeignete Omega-6-Fettsäuren sind hauptsächlich solche mit 12-24, insbesondere 16-24, vorzugsweise 18-22 C-Atomen, beispielsweise Linolsäure, gamma-Linolensäure, dihommo-gamma-Linolensäure und Arachidonsäure. Besonders bevorzugt ist die Linolsäure.

10

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform verwendet man als Komponente (a) eine Mischung bestehend aus einem Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid, Oelsäure und/oder Linolsäure.

15

Komponente (b), der in Wasser schwerlösliche, in Komponente (a) jedoch lösliche therapeutische Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine, ist vorzugsweise Cyclosporin A; es kann aber auch ein anderes geeignetes Cyclosporin verwendet werden, beispielsweise ein anderes natürliches Cyclosporin, eines der verschiedenen nichtnatürlichen Cyclosporinderivate oder ein synthetisches Cyclosporin.

20

Bei Komponente (c), der oberflächenaktiven Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ, kann es sich um ein hydrophiles oberflächenaktives Mittel oder um ein lipophiles oberflächenaktives Mittel handeln, doch kommen auch Gemische solcher Mittel in Frage.

25  
30

Beispiele für solche Tenside sind folgende:

- Reaktionsprodukte von natürlichen oder hydrierten Pflanzenölen und Ethylenglykol, nämlich polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Pflanzenöle, wie polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Rizinusöle. Besonders geeignet sind die verschiedenen Tenside, die unter der Bezeichnung

35

CREMOPHOR bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 326 bis 327, 1989), vor allem die Produkte mit den Bezeichnungen CREMOPHOR RH 40, CREMOPHOR RH 60 und  
5 CREMOPHOR EL. Ferner eignen sich als solche Produkte auch die verschiedenen Tenside, die unter der Bezeichnung NIKKOL bekannt und erhältlich sind, beispielsweise NIKKOL HCO-60.

- Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, beispielsweise  
10 die Mono- und Trilaurylester, die Mono- und Tripalmitylester, die Mono- und Tristearylester und die Mono- und Trioleylester, wie sie unter der Bezeichnung TWEEN bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten  
15 1300 bis 1304, 1989), beispielsweise die Produkte

TWEEN 20: Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,  
TWEEN 40: Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,  
TWEEN 60: Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,  
TWEEN 80: Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,  
20 TWEEN 65: Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,  
TWEEN 85: Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,  
TWEEN 21: Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat,  
TWEEN 61: Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat

und

25 TWEEN 81: Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.

Besonders bevorzugt aus dieser Klasse von Verbindungen ist TWEEN 80.

- Polyoxyethylenfettsäureester, beispielsweise die im Handel unter der Bezeichnung MYRJ bekannten und  
30 erhältlichen Polyoxyethylenstearinsäureester (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834, 1989), insbesondere das Produkt MYRJ 52, sowie auch die unter der Bezeichnung CETIOL HE bekannten und erhältlichen Polyoxyethylenfettsäureester (Fiedler, Lexikon der  
35 Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 284, 1989).

- Copolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter den Bezeichnungen

- PLURONIC und EMKALYX bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 956 bis 958, 1989), insbesondere das Produkt PLURONIC F68.
- 5 - Blockcopolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter der Bezeichnung POLOXAMER bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 959, 1989), insbesondere das Produkt POLOXAMER 188.
- 10 - Polyethoxylierte Vitamin E Derivate, insbesondere das Produkt VITAMIN E TPGS (d-Alpha Tocoperyl Polyethylene Glycol 1000 Succinate, Eastman).
- Polyethoxylierte Hydroxyfettsäureester, insbesondere das Produkt SOLUTOL HS 15 (Polyoxyethylen-660-Hydroxystearat, BASF).
- 15 - Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenölglyceriden und Polyethylenpolyolen. Hierzu gehören Umesterungsprodukte aus verschiedenen, beispielsweise nichthydrierten, Pflanzenölen, wie
- 20 Maisöl, Kernöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl und Palmenöl, sowie aus Gemischen hiervon mit Polyethylenglykolen, insbesondere mit solchen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200-800 haben. Verschiedene derartige Umesterungsprodukte sind unter
- 25 der Bezeichnung LABRAFIL bekannt und erhältlich (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 707, 1989); hiervon sind die Produkte LABRAFIL M 1944 CS und LABRAFIL M 2130 CS besonders geeignet.
- 30 Ethylenoxidaddukte von Sterolen und Derivaten davon, beispielweise von Cholesterol und Derivaten hiervon, wie Produkte, die von Sitosterol, Campesterol, oder Stigmasterol abgeleitet sind, beispielweise von Sojasterolen und Derivaten hiervon (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 554 und 555,
- 35 1989), wie sie unter den Bezeichnungen GENEROL bekannt und erhältlich sind, insbesondere die Produkte GENEROL 122 E5, 122 E10 und 122 E25.

Die erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate umfassen sowohl Systeme, die ein einzelnes oberflächenaktives Mittel enthalten, als auch Systeme, die ein Gemisch von zwei oder mehreren oberflächenaktiven Mitteln enthalten, z.B. TWEEN 80 + CREMOPHOR RH 40, TWEEN 80 + CREMOPHOR RH 40 + VITAMIN E TPGS etc.

Erfindungsgemäss verwendet man vorzugsweise eine oberflächenaktive Komponente, welche einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes Pflanzenöl oder Mischungen davon enthält.

Die erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate können auch noch weitere Stoffe enthalten, wie z.B. Antioxidantien, Verdickungsmittel, Riech- und/oder Geschmacksstoffe, Farbstoffe, etc.

Als Antioxidantien eignen sich beispielsweise Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole, z.B. D,L-alpha-Tocopherol (Vitamin E).

Als Verdickungsmittel eignen sich verschiedene pharmazeutisch annehmbare polymere und anorganische Materialien, wie

- Polyacrylatharze und copolymere Polyacrylatharze, wie sie beispielsweise unter den Bezeichnungen CARBOPOL und EUDRAGIT bekannt und erhältlich sind (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 254 bis 256 bzw. 486 bis 487, 1989), insbesondere die Produkte CARBOPOL 934, 940 und 941 bzw. EUDRAGIT E, L, S, RL und RS.
- Cellulosen und Cellulosederivate, wie Methylcellulose, Ethylcellulose, Propylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat,

- Celluloseacetatsuccinat und  
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowie Salze  
hiervon. Beispiele für solche Produkte sind die unter  
den Bezeichnungen KLUCEL und METHOCEL bekannten und  
erhältlichen Produkte (Fiedler, Lexikon der  
5 Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 688 und 790, 1989),  
insbesondere die Produkte KLUCEL LF, MF, GF und HF und  
METHOCEL K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M und E  
100M.
- 10 - Polyvinylpyrrolidone, einschliesslich beispielsweise  
Poly-N-vinylpyrrolidone und  
Vinylpyrrolidoncopolymerisate, wie Vinylpyrrolidon-  
Vinylacetat-Copolymerisate. Beispiele für solche  
Produkte sind unter der Bezeichnung KOLLIDON (in den  
15 USA auch als POVIDONE bezeichnet) bekannt und  
erhältlich (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3.  
Auflage, Seiten 694 bis 696, 1989), insbesondere die  
Produkte KOLLIDON 30 und 90.
- Polyvinylharze, einschliesslich beispielsweise  
20 Polyvinylacetate und Polyvinylalkohole, sowie auch  
andere polymere Materialien, wie Tragacanthgummi,  
Gummi arabicum, und Alginate, z.B. Alginsäure und  
Salze davon, wie Natriumalginat.
- Anorganische Verdickungsmittel, wie Attapulgit,  
25 Bentonit und Silikate, einschliesslich hydrophobe  
Siliciumdioxide, wie alkylierte, beispielsweise  
methylierte, Siliciumdioxidgele, insbesondere  
kolloidale Siliciumdioxide, wie sie unter der  
Bezeichnung AEROSIL bekannt und erhältlich sind  
30 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber  
American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical  
Society of Great Britain, Seiten 253 bis 256, 1986),  
insbesondere die Produkte AEROSIL 130, 200, 300, 380,  
0, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 und das  
35 methylierte AEROSIL R 972.

Falls geplant ist, insbesondere zwecks oraler Verabreichung, dass die erfindungsgemässen Zusammensetzungen für eine direkte Verabreichung geeignete Enddosierungsformen darstellen sollen, dann lassen sich durch die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereitstellen, die einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine enthalten und die selbst Mikroemulsionen darstellen; in diesen Mikroemulsionen ist der Wirkstoff stabil solubilisiert, wobei über mehrere Wochen keine Präzipitate beobachtet werden. Für eine orale Verabreichung können Mikroemulsionen, die man beispielsweise durch Verdünnen der erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate mit Wasser oder einem wässrigen Medium erhält, direkt als Trinkformulierungen verwendet werden. Ist eine topische oder parenterale Anwendung vorgesehen, dann enthalten Zusammensetzungen, in denen weitere Hilfsstoffe vorhanden sein können, ebenfalls Wasser, so dass sich eine wässrige Mikroemulsion in Form eines Sprays, Gels, einer Paste, einer Creme, einer Injektionslösung, einer Infusionslösung oder dergleichen ergibt. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Mikroemulsionen sind ebenfalls neu und Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemässen Mikroemulsionen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie erhältlich sind durch Vermischen eines Mikroemulsion-Prekonzentrats enthaltend

- (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure und/oder einer Omega-6-Fettsäure;
- (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine; und
- (c) eine oberflächenaktive Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ;

welches jedoch im wesentlichen frei ist von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

- 5 - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -  
Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-  
Alkandiole;
  - 1,2-Propylenglykol;
  - niedere Alkanole;
  - Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;
  - 10 und
  - Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-  
Carbonsäuren;
- mit
- 15 (d) Wasser oder einem wässrigen Medium.

Je nach der Menge des vorhandenen Wassers handelt es sich um W/O-Mikroemulsionen, um bikontinuierliche Mikroemulsionen oder um O/W-Mikroemulsionen.

20

Die erfindungsgemässen Mikroemulsionen vom O/W-Typ (Öl-in-Wasser) weisen Stabilitätseigenschaften auf, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit Mikroemulsionen beschrieben worden sind, d.h. insbesondere, dass in diesen Mikroemulsionen der  
25 Wirkstoff stabil solubilisiert ist und über mehrere Wochen kein Präzipitat beobachtet werden kann. Die Teilchengrösse dieser Mikroemulsionen ist kleiner als 150 nm, vorzugsweise kleiner als 100 nm.

30 Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen der Mikroemulsion-Prekonzentrate und der Mikroemulsionen können zur Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise angewandt werden, beispielsweise oral in einer  
Einheitsdosierungsform, wie eine Weich-oder  
35 Hartgelatine kapsel; parenteral oder topisch, beispielsweise zur Anwendung auf der Haut, wie als Spray, Creme, Paste, Lotion, Gel, Salbe, Breiumschlag, Kataplasma, Pflaster,

Hautauflage und dergleichen; oder für eine ophthalmische Anwendung, beispielsweise in Form von Augentropfen, Augenlotionen oder Augengelen. Leicht fliessfähige Formen können auch beispielsweise für eine intraläsionale Injektion zur Behandlung von Psoriasis verwendet oder rektal verabreicht werden, beispielsweise als ein Enema für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Darms oder der Crohn-Krankheit. Die erfindungsgemässen Mikroemulsionen sind jedoch in erster Linie für eine orale, parenterale oder topische Anwendung gedacht, wobei im Fall einer topischen Anwendung insbesondere eine Anwendung auf der Haut in Betracht kommt.

Eine bevorzugte, für orale Verabreichung bestimmte Ausführungsform eines erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrats ist dadurch gekennzeichnet, dass sie

- (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure und/oder einer Omega-6-Fettsäure;
- (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine; und
- (c) eine oberflächenaktive Komponente, die einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes Pflanzenöl umfasst;

enthält und dass sie im wesentlichen frei ist von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkandiole;
  - 1,2-Propylenglykol;
  - niedere Alkanole;
  - Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;
- und



- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren;

wobei dieses Mikroemulsion-Prekonzentrat bei Kontakt mit  
5 Wasser oder mit einem wässrigen Medium eine O/W-Mikroemulsion mit einer durchschnittlichen Teilchengrösse von unter 150 nm, vorzugsweise unter 100 nm bilden kann.

Bevorzugte, für topische, insbesondere dermale Anwendung  
10 bestimmte Ausführungsformen der erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate und Mikroemulsionen enthalten zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Komponenten:

- Feste Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Erdölgele, wie Weisspetrolatum oder VASELINE, Ceresin und feste  
15 Paraffine, und auch Wachse, einschliesslich tierischer, pflanzlicher und synthetischer Wachse, wie Spermacetwachs, Carnaubawachs und Bienenwachs.
- Flüssige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise flüssige Paraffine, und Fettsäureester, wie Isopropylmyristat  
20 und Cetylpalmitat.
- Nichtflüchtige Silicone, einschliesslich Siliconöle und Siliconpasten, sowie Copolymerisate aus Silicon und Polyalkylenoxid (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1109 und 1110, 1989), insbesondere  
25 die unter der Bezeichnung PIROETHICON bekannten und erhältlichen Produkte.

Durch Anwendung solcher Zusätze oder von Gemischen davon lassen sich Emulsionen in flüssiger oder halbfester Form erhalten, was beispielsweise von den für eine topische  
30 Anwendung gewünschten Bedürfnissen abhängt.

Zweckmässigerweise enthalten die für topische, insbesondere dermale Anwendung bestimmten Zusammensetzungen zusätzlich

- ein Antioxidationsmittel, wie Ascorbylpalmitat,  
35 Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole, z.B. D,L-alpha-Tocopherol (Vitamin E);

- ein antibakterielles Mittel, wie Benzylalkohol, Methylparaben, Propylparaben, Benzalkoniumchlorid, Benzoessäure, Sorbinsäure oder Chlorbutanol;
- einen Stabilisator, wie mikrokristalline Stärke, Natrium-EDTA, oder Magnesiumsulfat;
- ein Mittel zur Verbesserung der Hautpenetration, beispielsweise 1-Dodecylazacycloheptan-2-on, das auch als AZON bekannt ist (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 190, 1989).

10

Eine besonders bevorzugte, für dermale Verabreichung bestimmte Ausführungsform einer erfindungsgemässen Zusammensetzung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie erhältlich ist durch Vermischen eines Mikroemulsion-Prekonzentrats enthaltend

15

- (a) ein mittelkettiges Triglycerid und eine Omega-9-Fettsäure und/oder eine Omega-6-Fettsäure;
- (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine; und
- (c) einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes Pflanzenöl;

20

welches jedoch im wesentlichen frei ist von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

25

- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- niedere Alkanole;
- Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen; und
- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren;

35

mit

(d) Wasser oder einem wässrigen Medium;  
wobei diese Zusammensetzung eine O/W-Mikroemulsion mit  
einer durchschnittliche Teilchengrösse unter 150 nm,  
vorzugsweise unter 100 nm ist.

5

Die erfindungsgemässen Mikroemulsion-Prekonzentrate können  
hergestellt werden, indem man die einzelnen Bestandteile,  
gegebenenfalls unter Erwärmen, innig miteinander vermischt.  
Die Mikroemulsion-Prekonzentrate können auch hergestellt  
10 werden, indem man die Komponente (b) unter Rühren,  
gegebenenfalls unter Erwärmen, in der Komponente (a) löst,  
und die erhaltene Lösung unter weiterem Rühren mit der  
Komponente (c) versetzt.

15 Die erfindungsgemässen Mikroemulsionen lassen sich aus den  
Mikroemulsion-Prekonzentraten durch Verdünnen mit Wasser  
oder anderen wässrigen Flüssigkeiten herstellen.

Erfindungsgemässe Mikroemulsion-Prekonzentrate, welche für  
20 orale Verabreichung geeignet sind, liegen  
zweckmässigerweise in Einheitsdosierungsform vor, z.B. in  
einer Weich- oder Hartgelatine kapsel, und sie enthalten  
zweckmässigerweise 0.5 bis 20 vorzugsweise 5 bis 15  
Gewichtsprozent eines in Wasser schwerlöslichen, in  
25 Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoffs  
aus der Klasse der Cyclosporine (Komponente (b)), 9.5 bis  
70 vorzugsweise 20 bis 70 vorzugsweise 25 bis 65  
Gewichtsprozent einer Mischung bestehend aus einem  
mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure  
30 und/oder einer Omega-6-Fettsäure (Komponente (a)) und 20  
bis 90 vorzugsweise 25 bis 65 Gewichtsprozent der  
oberflächenaktiven Komponente (c).

Erfindungsgemässe Mikroemulsion-Prekonzentrate, welche für  
35 topische oder parenterale Anwendung geeignet sind,  
enthalten zweckmässigerweise 0.01 bis 15 Gewichtsprozent  
eines in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch

löslichen therapeutischen Wirkstoffs aus der Klasse der Cyclosporine.

In sämtlichen erfindungsgemässen Zusammensetzungen beträgt das Mengenverhältnis von Omega-9-Fettsäure und/oder Omega-6-Fettsäure zum Wirkstoff mindestens 1:2, vorzugsweise mindestens 1:1.

Durch die folgenden Beispiele werden die erfindungsgemässen Zusammensetzungen weiter erläutert. Die Beispiele 1.1 bis 1.22 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen in oralen Einheitsdosierungsformen, die sich beispielsweise zur Verhinderung einer Abstossung von Transplantaten oder zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten eignen. Beispiele 2.1 bis 2.4 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen für eine topische Anwendung, die sich beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis oder Kontaktdermatitis, Psoriasis, Haarausfall oder bestimmter Augenleiden wie Konjunktivitis, Uveitis oder Keratitis eignen. Beispiel 3.1 zeigt die Herstellung einer Zusammensetzung für eine parenterale Anwendung, die sich beispielsweise zur Verhinderung einer Abstossung von Transplantaten eignet.

Die Beispiele werden unter besonderer Bezugnahme auf Cyclosporin A beschrieben. Durch Anwendung anderer geeigneter Cyclosporine lassen sich jedoch vergleichbare Zusammensetzungen herstellen.

#### Beispiel 1: Herstellung oraler Cyclosporin A

##### Dosierungsformen vom Typ Mikroemulsion-Prekonzentrat

#### Beispiel 1.1

Cyclosporin A (b)	10.00%
Miglyol 812 (a1)	35.00%
Oelsäure (a2)	10.00%
Tween 80 (c1)	33.75%
Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Das Cyclosporin A wird unter Rühren bei Raumtemperatur in den Komponenten a1 und a2 gelöst, und die erhaltene Lösung wird unter weiterem Rühren mit den Komponenten c1 und c2  
 5 versetzt. Das gebildete Mikroemulsion-Prekonzentrat wird in eine Weich- oder Hartgelatine kapsel abgefüllt. Hartgelatine kapseln werden vorzugsweise unter Benutzung des Quasi-Seal-Verfahren abgedichtet.

Alternativ kann das Mikroemulsion-Prekonzentrat auch in  
 10 einen Dispenser abgefüllt werden. In diesem Fall stellt der Patient durch entsprechende Verdünnung mittels Wasser oder einer anderen wässrigen Flüssigkeit aus dem Mikroemulsion-Prekonzentrat eine orale Trinklösung vom Typ O/W-Mikroemulsion her.

15 In analoger Weise lassen sich auch folgende Zusammensetzungen herstellen und in Kapseln oder in Dispenser abfüllen.

20 Beispiel 1.2

	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
25	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.3

	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	27.50%
30	Oelsäure (a2)	17.50%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.4

35	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	25.00%
	Oelsäure (a2)	20.00%

	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
	<u>Beispiel 1.5</u>	
5	Cyclosporin A (b)	12.50%
	Miglyol 812 (a1)	32.50%
	Oelsäure (a2)	10.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
10	<u>Beispiel 1.6</u>	
	Cyclosporin A (b)	12.50%
	Miglyol 812 (a1)	27.50%
	Oelsäure (a2)	15.00%
15	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
	<u>Beispiel 1.7</u>	
	Cyclosporin A (b)	15.00%
20	Miglyol 812 (a1)	25.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
25	<u>Beispiel 1.8</u>	
	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 818 (a1)	30.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
30	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
	<u>Beispiel 1.9</u>	
	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	35.00%
35	Linolsäure (a2)	10.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.10

	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
5	Linolsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.11

10	Cyclosporin A (b)	12.50%
	Miglyol 812 (a1)	27.50%
	Linolsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

15

Beispiel 1.12

	Cyclosporin A (b)	15.00%
	Miglyol 812 (a1)	25.00%
	Linolsäure (a2)	15.00%
20	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.13

	Cyclosporin A (b)	10.00%
25	Miglyol 812 (a1)	30.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80(c1)	25.00%
	Cremophor RH 40 (c2)	10.00%
	Vitamin E TPGS (c3)	10.00%

30

Beispiel 1.14

	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 810 (a1)	30.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
35	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor EL (c2)	11.25%

	<u>Beispiel 1.15</u>	
	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
5	Linolsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor EL (c2)	11.25%
	<u>Beispiel 1.16</u>	
10	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	25.00%
	Cremophor RH 40 (c2)	10.00%
15	Labrafil M 1944 CS (c3)	10.00%
	<u>Beispiel 1.17</u>	
	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
20	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	22.50%
	Cremophor RH 40 (c2)	22.50%
	<u>Beispiel 1.18</u>	
25	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	30.00%
	Linolsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	22.50%
	Cremophor EL(c2)	22.50%
30		
	<u>Beispiel 1.19</u>	
	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	29.80%
	Oelsäure (a2)	15.00%
35	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
	D,L-alpha-Tocopherol*)	0.20%



\*<sup>1)</sup> Antioxidationsmittel

Beispiel 1.20

	Cyclosporin A (b)	10.00%
	Miglyol 812 (a1)	29.95%
5	Oelsäure (a2)	15.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%
	Ascorbylpalmitat* <sup>1)</sup>	0.05%

\*<sup>1)</sup> Antioxidationsmittel

10

Beispiel 1.21

	Cyclosporin A (b)	5.00%
	Miglyol 812 (a1)	40.00%
	Oelsäure (a2)	10.00%
15	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

Beispiel 1.22

	Cyclosporin A (b)	2.50%
20	Miglyol 812 (a1)	42.50%
	Oelsäure (a2)	10.00%
	Tween 80 (c1)	33.75%
	Cremophor RH 40 (c2)	11.25%

25 Werden Zusammensetzungen obiger Art mit Wasser oder einem anderen wässrigen Medium z.B. auf 1:100 verdünnt, entstehen Mikroemulsionen, die im Falle repräsentativer Beispiele die folgenden Teilchengrößen aufweisen:

Zusammensetzung Mikroemulsion- Prekonzentrat	O/W-Mikroemulsion	
	Teilchendurchmesser <sup>1)</sup> [nm]	Standardabweichung <sup>1)</sup> [nm]
Beispiel 1.1	29.0	14.0

Beispiel 1.2	31.7	12.0
Beispiel 1.3	32.0	12.3
Beispiel 1.4	68.3	30.7
Beispiel 1.5	29.5	13.0
Beispiel 1.6	52.3	25.6
Beispiel 1.7	81.6	55.4
Beispiel 1.10	34.1	10.0
Beispiel 1.13	67.7	31.0
Beispiel 1.14	34.7	9.6
Beispiel 1.19	32.6	12.1
Beispiel 1.20	31.9	11.5

(1) Die Teilchendurchmesser und Teilchengrößenverteilung (Gauss) werden mittels Laserlight Scattering bestimmt (Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, Volume weighting).

5

Aus nachfolgender Tabelle ist ersichtlich, dass im Falle repräsentativer Beispiele die aus den Mikroemulsion-Prekonzentraten gebildeten Cyclosporin A Mikroemulsionen bezüglich Partikelgröße und Verteilung eine ausgezeichnete Lagerstabilität aufweisen. Des weiteren können während dieser Lagerung keine Cyclosporin A Präzipitate beobachtet werden.

10

Zusammensetzung Mikroemulsion- Prekonzentrat	O/W-Mikroemulsion			
	Lagerbedingungen		Partikel- durchmesser <sup>1)</sup> [nm]	Standard- abweichung <sup>1)</sup> [nm]
Zeit [Monate]	Temp. [°C]			
Beispiel 1.19	0		32.6	12.1
	1	7	34.6	13.3

	1	25	35.5	13.4
	1	40	37.5	13.3
Beispiel 1.20	0		31.9	11.5
	1	7	33.6	14.0
	1	25	35.9	14.3
	1	40	36.4	13.9

(1) Die Teilchendurchmesser und Teilchengrößenverteilung werden mittels Laserlight Scattering bestimmt (Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, Volume weighting).

5

Beispiel 2: Herstellung topisch anwendbarer Cyclosporin A Formen vom Typ Mikroemulsion

Die in Beispiel 1.1 bis 1.22 beschriebenen Mikroemulsion-Prekonzentrate dienen nachfolgend als Basis zur Herstellung von Sprays, Gelen, Cremes und anderen topischen Darreichungsformen, indem sie mit weiteren Additiven wie Wasser, Verdickungsmitteln und dergleichen kombiniert werden.

15 Beispiel 2.1: Cyclosporin A 0.25% Mikroemulsions Pumpspray

Mikroemulsion-Prekonzentrat gemäss Beisp. 1.21 5.00%

Na<sub>2</sub>-EDTA 0.10%

Benzalkoniumchlorid 0.01%

20 10 mM Phosphatbuffer pH 6 ad 100.00%

Das Mikroemulsion-Prekonzentrat wird unter Rühren bei Raumtemperatur dem Phosphatpuffer, enthaltend Na<sub>2</sub>-EDTA und Benzalkoniumchlorid, zugesetzt. Die resultierende Cyclosporin A O/W-Mikroemulsion wird in einen Pumpspray abgefüllt. Anstelle des Pumpspray kommen auch Druckgas- oder Aerosolsprays in Frage.

Beispiel 2.2: Cyclosporin A 0.25% Hydrogel

	Mikroemulsion-Prekonzentrat gemäss Beispiel 1.2	2.50%
	Na <sub>2</sub> -EDTA	0.10%
5	Benzalkoniumchlorid	0.01%
	Natriumcarboxymethylcellulose 450 cP	3.50%
	10 mM Phosphatbuffer pH 6	ad 100.00%

Das Mikroemulsion-Prekonzentrat wird unter Rühren zum  
 10 Phosphatpuffer, enthaltend Na<sub>2</sub>-EDTA und  
 Benzalkoniumchlorid, zugesetzt. Die resultierende  
 Cyclosporin A O/W-Mikroemulsion wird in üblicher Weise mit  
 der Natriumcarboxymethylcellulose zum Hydrogel weiter  
 verarbeitet und konfektioniert.

15

Beispiel 2.3: Cyclosporin A 0.25% O/W-Emulsion

	Mikroemulsion-Prekonzentrat gemäss Beispiel 1.10	2.500%
	Isopropylpalmitat	8.000%
20	Glycerylstearat	7.000%
	Glycerin	5.000%
	Steareth-2 + PEG-8 Distearate	4.000%
	Paraffinum liquidum	4.000%
	Cera microcristallina	4.000%
25	Steareth-21	3.000%
	Dimethicon	1.000%
	Benzylalkohol	0.800%
	Phenoxyethanol	0.800%
	Lanolinalkohol	0.100%
30	Natriumhydroxid	0.005%
	Wasser	ad100.000%

Das Mikroemulsion-Prekonzentrat wird unter Rühren bei  
 Raumtemperatur zur Wasserphase gegeben. Die resultierende  
 35 Cyclosporin A O/W-Mikroemulsion wird in üblicher Weise mit  
 der Oelphase zur O/W-Emulsion weiter verarbeitet und  
 konfektioniert.

Beispiel 2.4: Cyclosporin A 0.1% Augentropfen

	Mikroemulsion-Prekonzentrat gemäss Beispiel 1.22	4.00%
	Na <sub>2</sub> -EDTA	0.10%
5	Benzalkoniumchlorid	0.01%
	Isotonischer Kochsalz-Phosphatpuffer pH 7.4	ad 100.00%

Das Mikroemulsion-Prekonzentrat wird unter Rühren bei Raumtemperatur dem Kochsalz-Phosphatpuffer, enthaltend Na<sub>2</sub>-EDTA und Benzalkoniumchlorid, zugesetzt. Die resultierende Cyclosporin A O/W-Mikroemulsion wird 0.2 µm steril filtriert und in Pipettenflaschen oder andere gebräuchliche Gebinde abgefüllt.

15

Beispiel 3: Herstellung parenteral anwendbarer Cyclosporin A Formen vom Typ Mikroemulsion

Die in Beispiel 1.1 bis 1.22 beschriebenen Mikroemulsion-Prekonzentrate können als Basis zur Herstellung von Injektions- oder Infusionslösungen dienen, indem sie mit weiteren Additiven, wie physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung und dergleichen, entsprechend verdünnt werden.

25

Beispiel 3.1: Cyclosporin A 0.25% Infusionslösung

	Mikroemulsion-Prekonzentrat gemäss Beispiel 1.19	2.50%
	5%ige Glukoselösung	ad 100.00%

Das Mikroemulsion-Prekonzentrat wird unter Rühren bei Raumtemperatur der Glukoselösung zugesetzt. Die resultierende Cyclosporin A O/W-Mikroemulsion wird 0.2 µm steril filtriert und in gebräuchliche sterile Gebinde abgefüllt.

30

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Mikroemulsion-Prekonzentrates enthaltend
- 5 (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure und/oder einer Omega-6-Fettsäure;
- (b) einen in Wasser schwerlöslichen, jedoch in Komponente (a) löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse
- 10 der Cyclosporine; und
- (c) eine oberflächenaktive Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ,
- jedoch im wesentlichen frei von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:
- 15 - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- niedere Alkanole;
- 20 - Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen; und
- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-
- 25 Carbonsäuren.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der therapeutische Wirkstoff Cyclosporin A ist.
- 30 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäurereste des mittelkettigen Triglycerids 4-18, vorzugsweise 6-18 C-Atome aufweisen.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
- 35 dass das mittelkettige Triglycerid ein Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid ist.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass die Omega-9-Fettsäure und/oder die Omega-6-Fettsäure 12-24, insbesondere 16-24, vorzugsweise 18-22 C-Atome aufweist.
- 5
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Omega-9-Fettsäure Oelsäure ist.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Omega-6-Fettsäure Linolsäure ist.
- 10
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (a) eine Mischung aus einem Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid, Ölsäure und/oder Linolsäure enthält.
- 15
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die oberflächenaktive Komponente (c) ein Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, ein polyoxyethylen-glykoliertes natürliches oder hydriertes Pflanzenöl oder Mischungen davon enthält.
- 20
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie für eine orale Verabreichung geeignet ist.
- 25
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Einheitsdosierungsform vorliegt.
- 30
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Kapsel enthalten ist.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0.5 bis 20 Gewichtsprozent Wirkstoff enthält.
- 35

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (a) in einer Menge von 9.5 bis 70 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung vorhanden ist.

5

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die oberflächenaktive Komponente (c) in einer Menge von 20 bis 90 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung vorhanden ist.

10

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0.01 bis 15 Gewichtsprozent Wirkstoff, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, in einer Form enthält, die geeignet oder üblich für topische Anwendung ist.

15

17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0.01 bis 15 Gewichtsprozent Wirkstoff, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, in einer Form enthält, die geeignet oder üblich für parenterale Anwendung ist.

20

18. Pharmazeutische Zusammensetzung erhältlich durch Vermischen eines Mikroemulsion-Prekonzentrats enthaltend (a) eine Mischung bestehend aus einem mittelkettigen Triglycerid und einer Omega-9-Fettsäure und/oder einer Omega-6-Fettsäure;

25

(b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a) jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der Klasse der Cyclosporine; und

30

(c) eine oberflächenaktive Komponente enthaltend ein Tensid vom Polyoxethylen-Typ;

35

welches jedoch im wesentlichen frei ist von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:



- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -  
Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-  
Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- 5 - niedere Alkanole;
- Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;  
und
- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10,  
10 insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-  
Carbonsäuren;

mit

(d) Wasser oder einem wässrigen Medium.

15 19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch  
gekennzeichnet, das sie eine O/W-Mikroemulsion mit einer  
durchschnittlichen Teilchengrösse unter 150 nm,  
vorzugsweise unter 100 nm ist.

20 20. Zusammensetzung nach Anspruch 18 oder 19, dadurch  
gekennzeichnet, dass sie als Komponente (c) einen  
Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder ein  
polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes  
Pflanzenöl enthält.

25

21. Orale pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines  
Mikroemulsion-Prekonzentrates enthaltend

- (a) ein mittelkettiges Triglycerid und eine Omega-9-  
Fettsäure und/oder eine Omega-6-Fettsäure;
- 30 (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a)  
jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoff aus der  
Klasse der Cyclosporine; und
- (c) einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder  
ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder  
35 hydriertes Pflanzenöl;

jedoch im wesentlichen frei von folgenden mit Wasser  
mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

- C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -  
Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-  
Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- 5 - niedere Alkanole;
- Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;  
und
- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10,  
10 insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-  
Carbonsäuren;

wobei dieses Mikroemulsion-Prekonzentrat bei Kontakt mit  
Wasser oder mit einem wässrigen Medium eine O/W-  
Mikroemulsion mit einer durchschnittlichen Teilchengrösse  
15 unter 150 nm, vorzugsweise unter 100 nm bilden kann.

22. Topische pharmazeutische Zusammensetzung erhältlich  
durch Vermischen eines Mikroemulsion-Prekonzentrats  
enthaltend

- 20 (a) ein mittelkettiges Triglycerid und eine Omega-9-  
Fettsäure und/oder eine Omega-6-Fettsäure;
- (b) einen in Wasser schwerlöslichen, in Komponente (a)  
jedoch löslichen therapeutischen Wirkstoffaus der  
Klasse der Cyclosporine; und
- 25 (c) einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder  
ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder  
hydriertes Pflanzenöl;

welches jedoch im wesentlichen frei ist von folgenden mit  
Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

- 30 - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -  
Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-  
Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- niedere Alkanole;
- 35 - Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;  
und

- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10, insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-Carbonsäuren;
- mit
- 5 (d) Wasser oder einem wässrigen Medium;  
wobei diese Zusammensetzung eine O/W-Mikroemulsion mit einer durchschnittliche Teilchengrösse unter 150 nm, vorzugsweise unter 100 nm ist.
- 10 23. Topische pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroemulsion in Form eines Pump-, Druck- oder Aerosolsprays vorliegt.
24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 18-23, dadurch
- 15 gekennzeichnet, dass der therapeutische Wirkstoff Cyclosporin A ist.
25. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 18-24, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (a) eine Mischung
- 20 aus einem Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid, Ölsäure und/oder Linolsäure enthält.
26. Orale pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Mikroemulsion-Prekonzentrates enthaltend
- 25 (a) eine Mischung aus einem Capryl-/Caprinsäure-Triglycerid, Ölsäure und/oder Linolsäure in einer Menge von 30-60 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung;
- (b) Cyclosporin A in einer Menge von mindestens 10
- 30 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung; und
- (c) einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und/oder ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder
- 35 hydriertes Pflanzenöl in einer Menge von 30-60 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung;

jedoch im wesentlichen frei von folgenden mit Wasser mischbaren oder in Wasser löslichen Komponenten:

- 5 - C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryl-Diether oder -  
Teilether niedermolekularer Mono- oder Polyoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-  
Alkandiole;
- 1,2-Propylenglykol;
- niedere Alkanole;
- Veresterungsprodukte von Polycarbonsäuren mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoholen;
- 10 und
- Veresterungsprodukte von Polyolen mit 2-10,  
insbesondere 3-5 Carboxylgruppen mit C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>-  
Carbonsäuren;

wobei dieses Mikroemulsion-Prekonzentrat bei Kontakt mit  
15 Wasser oder mit einem wässrigen Medium eine O/W-  
Mikroemulsion mit einer durchschnittlichen Teilchengrösse  
unter 100 nm bilden kann.

27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-26, dadurch  
20 gekennzeichnet, dass das Mengenverhältnis von Omega-9-  
Fettsäure und/oder Omega-6-Fettsäure zum Wirkstoff  
mindestens 1:2, vorzugsweise mindestens 1:1 ist.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/CH 00/00558

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K9/107 A61K9/48 A61K38/13

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 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 49848 A (RTP PHARMA INC) 7 October 1999 (1999-10-07) page 3, last paragraph -page 5, paragraph 1 page 5, line 21 - line 27 page 6, line 6 - line 22 page 6, line 28 -page 7, line 8 page 7, line 24 - line 29; claims 1-3,8-10,12,16,19-21; example 5 ---	1-27
A	WO 99 00002 A (CHONG KUN DANG CORP) 7 January 1999 (1999-01-07) cited in the application page 9, line 11 - line 18 page 11, line 4 - line 24 page 13, line 13 -page 14, line 9 page 17, line 6 -page 20, line 2; claim 1; examples 4,9; tables 4,9 ---	1-27
	-/--	

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  17 January 2001	Date of mailing of the international search report  26/01/2001
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  Marttin, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00558

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 660 858 A (PARIKH INDU ET AL) 26 August 1997 (1997-08-26) column 3, line 41 -column 4, line 55; claims 1-10,15; examples 1,2 ---	1-27
P,X	WO 99 56727 A (RAMTOOLA ZEBUNNISSA ;ELAN CORP PLC (IE); CLARKE NUALA MARIE (IE)) 11 November 1999 (1999-11-11) page 7, line 4 -page 8, line 13 page 10, line 16 - line 21 page 13, line 12 - line 16 page 16, line 13 - line 16; claims 1,2,7,9,12-15,19,22,24-28; example 18; table 25 -----	1,2,5,6, 9-12,15, 18-22,24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/CH 00/00558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9949848 A	07-10-1999	AU 3377099 A	18-10-1999
		EP 1067908 A	17-01-2001
WO 9900002 A	07-01-1999	AU 9465898 A	19-01-1999
		EP 1035862 A	20-09-2000
		NO 20002800 A	03-08-2000
		US 6028067 A	22-02-2000
		US 6063762 A	16-05-2000
		ZA 9810885 A	27-05-1999
US 5660858 A	26-08-1997	AU 2588597 A	22-10-1997
		CA 2250970 A	09-10-1997
		EP 0799620 A	08-10-1997
		JP 2000509021 T	18-07-2000
		WO 9736611 A	09-10-1997
WO 9956727 A	11-11-1999	AU 3843999 A	23-11-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00558

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K9/107 A61K9/48 A61K38/13

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 49848 A (RTP PHARMA INC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Seite 3, letzter Absatz -Seite 5, Absatz 1 Seite 5, Zeile 21 - Zeile 27 Seite 6, Zeile 6 - Zeile 22 Seite 6, Zeile 28 -Seite 7, Zeile 8 Seite 7, Zeile 24 - Zeile 29; Ansprüche 1-3,8-10,12,16,19-21; Beispiel 5	1-27
A	WO 99 00002 A (CHONG KUN DANG CORP) 7. Januar 1999 (1999-01-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 11 - Zeile 18 Seite 11, Zeile 4 - Zeile 24 Seite 13, Zeile 13 -Seite 14, Zeile 9 Seite 17, Zeile 6 -Seite 20, Zeile 2; Anspruch 1; Beispiele 4,9; Tabellen 4,9	1-27

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen 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

Marttin, E



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00558

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 660 858 A (PARIKH INDU ET AL) 26. August 1997 (1997-08-26) Spalte 3, Zeile 41 - Spalte 4, Zeile 55; Ansprüche 1-10,15; Beispiele 1,2 ---	1-27
P,X	WO 99 56727 A (RAMTOOLA ZEBUNNISSA ;ELAN CORP PLC (IE); CLARKE NUALA MARIE (IE)) 11. November 1999 (1999-11-11) Seite 7, Zeile 4 - Seite 8, Zeile 13 Seite 10, Zeile 16 - Zeile 21 Seite 13, Zeile 12 - Zeile 16 Seite 16, Zeile 13 - Zeile 16; Ansprüche 1,2,7,9,12-15,19,22,24-28; Beispiel 18; Tabelle 25 -----	1,2,5,6, 9-12,15, 18-22,24

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00558

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9949848 A	07-10-1999	AU 3377099 A	18-10-1999
		EP 1067908 A	17-01-2001
WO 9900002 A	07-01-1999	AU 9465898 A	19-01-1999
		EP 1035862 A	20-09-2000
		NO 20002800 A	03-08-2000
		US 6028067 A	22-02-2000
		US 6063762 A	16-05-2000
		ZA 9810885 A	27-05-1999
US 5660858 A	26-08-1997	AU 2588597 A	22-10-1997
		CA 2250970 A	09-10-1997
		EP 0799620 A	08-10-1997
		JP 2000509021 T	18-07-2000
		WO 9736611 A	09-10-1997
WO 9956727 A	11-11-1999	AU 3843999 A	23-11-1999