



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 15 279 T2 2005.05.25**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 107 777 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 15 279.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/04381**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 940 916.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/002002**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.05.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 38/12**
A61K 47/26, A61K 9/19

(30) Unionspriorität:

18771399 01.07.1999 JP

(73) Patentinhaber:

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

**Gille Hrabal Struck Neidlein Prop Roos, 40593
Düsseldorf**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Sawai, Seiji, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0071, JP;
Kasai, Akihiro, Ikoma-shi, Nara 630-0224, JP;
Otomo, Kazumi, Ibaraki-shi, Osaka 567-0828, JP**

(54) Bezeichnung: **STABILISIERTE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG IN LYOPHILISierter FORM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

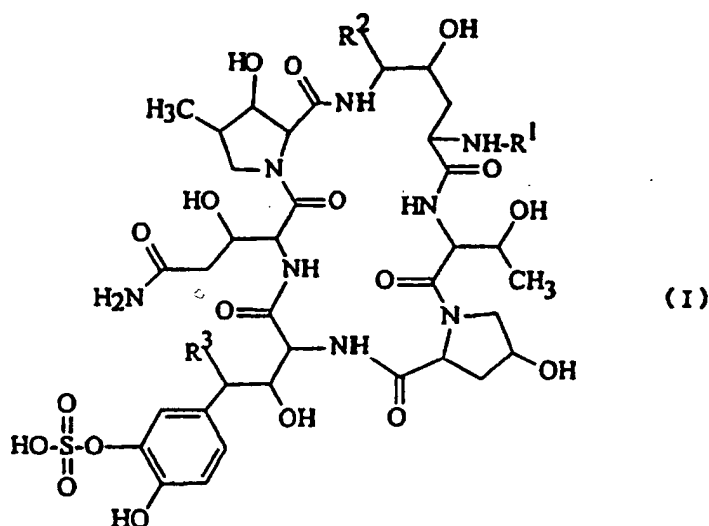
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form, enthaltend eine cyclische Polypeptid-Verbindung. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung eine stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form, die eine cyclische Polypeptid-Verbindung oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz und einen Stabilisator enthält.

[0002] Die erfindungsgemäße cyclische Polypeptid-Verbindung wird durch die allgemeine Formel (I) dargestellt:



wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist und R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe sind. Die Verbindung hat eine antimikrobielle Aktivität, insbesondere eine antifungische Aktivität und eine β -1,3-Glukan-Synthase-inhibierende Wirkung und ist nützlich zur Prophylaxe und Behandlung von verschiedenen Arten infektiöser Erkrankungen, einschließlich Pneumocystis carinii-Infektion, z.B. Carinii-Pneumonie.

Stand der Technik

[0003] Von den durch die obige Formel (I) dargestellten cyclischen Peptid-Verbindungen werden eine Verbindung, bei der R^1 ein Wasserstoffatom ist und R^2 und R^3 Hydroxylgruppen sind und eine Verbindung, bei der R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoffatome sind, durch ein Fermentationsverfahren erhalten, das durch das europäische Patent Nr. 0 462 531 offenbart wird, und Verfahren, die durch WO97/32975 und WO97/47738 offenbart sind. Eine Verbindung, bei der R^1 eine Acylgruppe ist, und ihr Herstellungsverfahren, sind von US-Patent Nr. 5,376,634 und 5,569,646 und WO96/11210 und WO99/40108 offenbart.

[0004] Die cyclischen Polypeptid-Verbindungen (I) und ihre Salze sind allgemein instabil gegen Licht, Feuchtigkeit, Säuren, Wärme und ähnliches. Daher ist die Entwicklung von pharmazeutischen Präparaten erwünscht, in denen die cyclischen Polypeptid-Verbindungen und ihre Salze stabilisiert werden.

[0005] Eine ein weiteres Polypeptid umfassende Zusammensetzung ist in WO97/39763 beschrieben. Das Polypeptid wird als Acetat-gepufferte Formulierung bereitgestellt und kann als lyophilisiertes Präparat gemeinsam mit einer pharmazeutisch verträglichen Menge eines Gemisches von Sucrose und Mannitol bereitgestellt werden.

[0006] Ein weiteres Dokument (zitiert in Derwent XP-002144088) betrifft ein weiteres Cyclopolypeptid, welches in isotonische Mittel wie Mannitol und Glukose und weitere Additive enthaltendem destilliertem Wasser gelöst ist.

Offenbarung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt eine stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form bereit, welche eine cyclische Polypeptid-Verbindung (I) oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz und

einen Stabilisator enthält.

[0008] Die „Acylgruppe“ für R¹ in der die cyclische Polypeptid-Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung darstellenden Formel (I) wird nun erläutert.

[0009] Im Kontext der vorliegenden Beschreibung bedeutet "niedrig" 1 bis 6 Kohlenstoffatome, falls nicht anders angegeben.

[0010] Als Beispiele für die Acylgruppe können aliphatische Acylgruppen, aromatische Acylgruppen, aromatisch-aliphatische Acylgruppen und heterocyclische Acylgruppen angegeben werden, die von aliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen und heterocyclischen Carbonsäuren abgeleitet sind.

[0011] Beispiele für die aliphatischen Acylgruppen schließen niedrige oder höhere Alkanoylgruppen wie Formyl, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, 2-Methylpropanoyl, Pentanoyl, 2,2-Dimethylpropanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, Heptadecanoyl, Octadecanoyl, Nonadecanoyl, Icosanoyl, usw.; Cycloalkanoylgruppen wie Cyclopentanoyl und Cyclohexanoyl; Niederalkoxycarbonylgruppen wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Heptyloxycarbonyl, usw.; Niederalkansulfonylgruppen wie Methansulfonyl, Ethansulfonyl, usw.; Niederalkoxysulfonylgruppen wie Methoxysulfonyl und Ethoxysulfonyl ein.

[0012] Beispiele für die aromatischen Acylgruppen schließen Aroylgruppen wie Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl usw. ein.

[0013] Beispiele für die aromatisch-aliphatischen Acylgruppen schließen Ar(nieder)alkanoylgruppen wie Phenyl(C₁-C₆)alkanoyl (z.B. Phenylacetyl, Phenylpropanoyl, Phenylbutanoyl, Phenylisobutanoyl, Phenylpentanoyl, Phenylhexanoyl usw.), Naphthyl(C₁-C₆)alkanoyl (z.B. Naphthylacetyl, Naphthylpropanoyl, Naphthylbutanoyl usw.); Ar(nieder)alkenoylgruppen wie Phenyl(C₃-C₆)alkenoyl (z.B. Phenylpropenoyl, Phenylbutenoyl, Phenylmethacryloyl, Phenylpentenoyl, Phenylhexenoyl usw.); Naphthyl(C₃-C₆)alkenoyl (z.B. Naphthylpropenoyl, Naphthylbutenoyl usw.); Ar(nieder)alkoxycarbonylgruppen wie Phenyl(C₁-C₆)alkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl usw.), Fluorenyl(C₁-C₆)alkoxycarbonyl (z.B. Fluorenylmethoxycarbonyl usw.); Aryloxycarbonylgruppen wie Phenoxycarbonyl, Naphthoxycarbonyl usw.; Aryloxy(nieder)alkanoylgruppen wie Phenoxyacetyl, Phenoxypropionyl usw.; Arylcarbamoylgruppen wie Phenylcarbamoyl usw.; Arylthiocarbamoylgruppen wie Phenylthiocarbamoyl usw.; Arylglyoxyloylgruppen wie Phenylglyoxyloyl, Naphthylglyoxyloyl usw.; Arylsulfonylgruppen, die gegebenenfalls durch eine Niederalkylgruppe wie Phenylsulfonyl, p-Tolylsulfonyl usw. substituiert sein können ein.

[0014] Beispiele für die heterocyclischen Acylgruppen schließen heterocyclische Carbonylgruppen wie Thionoyl, Furoyl, Nicotinoyl usw.; heterocyclische (Nieder)alkanoylgruppen wie heterocyclisches Acetyl, heterocyclisches Propanoyl, heterocyclisches Butanoyl, heterocyclisches Pentanoyl, heterocyclisches Hexanoyl usw.; heterocyclische (Nieder)alkenoylgruppen wie heterocyclisches Propenoyl, heterocyclisches Butenoyl, heterocyclisches Pentenoyl, heterocyclisches Hexenoyl usw.; heterocyclisches Glyoxyloyl ein.

[0015] Die Acylgruppe für R¹ kann einen oder mehr geeignete Substituent(en) aufweisen. Unter den oben erwähnten Beispielen für die Acylgruppen ist eine Aroylgruppe, die einen oder mehr geeignete Substituent(en) aufweisen kann, besonders bevorzugt.

[0016] Beispiele für geeignete Substituenten in der Acylgruppe schließen eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Aroylgruppe mit einer niedrigen Alkoxygruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer Niederalkoxy(nieder)alkoxygruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer Niederalkoxy(höher)alkoxygruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer Cyclo(nieder)alkyloxygruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer heterocyclischen Gruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Cyclo(nieder)alkylgruppe mit einer Cyclo(nieder)alkylgruppe substituiert ist, eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer durch eine Niederalkoxy(nieder)alkoxy substituierten Arylgruppe substituiert ist und eine heterocyclische Gruppe, die durch eine Arylgruppe mit einer durch eine Cyclo(nieder)alkylgruppe substituierten heterocyclischen Gruppe substituiert ist ein.

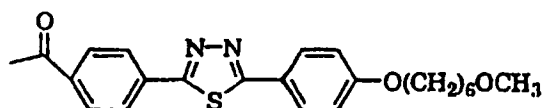
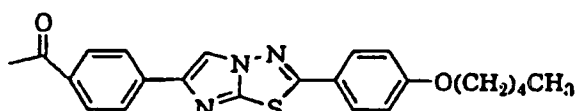
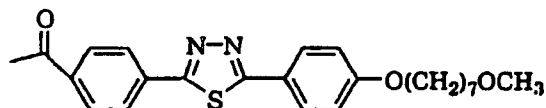
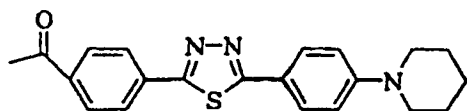
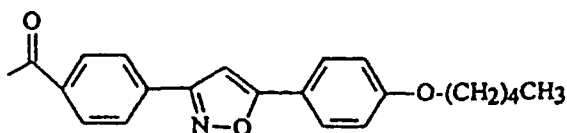
[0017] Von diesen Beispielen sind bevorzugt eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend ein oder zwei Sauerstoffatome) und ein bis drei Stickstoff(e), die substituiert ist durch Phenyl mit (C₄-C₆)Alkoxy, eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefela-

tome) und ein bis drei Stickstoffatom(e), und substituiert durch Phenyl mit (C₄-C₆)Alkoxy, eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend 1 bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl mit (C₁-C₄)Alkoxy(C₄-C₆)alkoxy, eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl mit (C₁-C₄)Alkoxy(C₇-C₁₄)alkoxy, eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend ein bis vier Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl mit (C₁-C₄)Alkoxy(C₇-C₁₄)alkoxy, eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl mit Cyclo(C₄-C₆)alkoxy, eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl, eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Sauerstoffatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e), eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, welche ein bis vier Stickstoffatom(e) aufweist und durch Cyclo(C₄-C₆)alkyl mit Cyclo(C₄-C₆)alkyl substituiert ist, eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, welche ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) aufweist und durch Phenyl mit durch (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkoxy substituiertes Phenyl substituiert ist, eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e), und substituiert durch Phenyl mit einer gesättigten 3- bis 8-gliedrigen heteromonocyclischen Gruppe, welche ein bis vier Stickstoffatom(e) enthält und durch Cyclo(C₄-C₆)alkyl substituiert ist, und eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, enthaltend ein bis zwei Schwefelatom(e) und ein bis drei Stickstoffatom(e) und substituiert durch Phenyl mit einer gesättigten 3- bis 8-gliedrigen heteromonocyclischen Gruppen, welche ein bis vier Stickstoffatom(e) aufweist und Cyclo(C₄-C₆)alkyl aufweist.

[0018] Von diesen sind besonders bevorzugt eine durch Phenyl, welches Pentyloxy aufweist, substituierte Isoxazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Pentyloxy aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Methoxyhexyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Methoxyoctyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Methoxyheptyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Cyclohexyloxy aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Dimethylmorpholino aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches Methoxyheptyloxy aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine durch Phenyl, welches Methoxyoctyloxy aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine durch Cyclohexyl, welches Cyclohexyl aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine durch Phenyl, welches durch Methoxyethoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches durch Methoxybutoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches durch Ethoxypropoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches durch Cyclohexyl substituiertes Piperazinyl aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine durch Phenyl, welches durch Cyclohexyl substituiertes Piperazinyl aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe.

[0019] Dementsprechend sind besonders geeignete Beispiele für die Acylgruppe für R¹ eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Pentyloxy aufweist, substituiertes Isoxazolyl, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Pentyloxy aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Methoxyhexyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe, welche Methoxyoctyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Methoxyheptyloxy aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Cyclohexyloxy aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Dimethylmorpholino aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Methoxyheptyloxy aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches Methoxyoctyloxy aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Cyclohexyl, welches Cyclohexyl aufweist, substituierte Piperazinylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches durch Methoxyethoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches durch mit Methoxybutoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches durch Ethoxypropoxy substituiertes Phenyl aufweist, substituierte Thiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches durch Cyclohexyl substituiertes Piperazinyl aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe, eine Benzoylgruppe mit durch Phenyl, welches durch Cyclohexyl substituiertes Piperazinyl aufweist, substituierte Imidazothiadiazolylgruppe.

[0020] Besonders bevorzugte Beispiele für die Acylgruppen von R¹ werden durch die Formeln dargestellt:



[0021] Die cyclischen Polypeptid-Verbindungen (I) mit den oben erwähnten Acylgruppen können aus einer Verbindung hergestellt werden, welche Wasserstoffatome als R¹ und Hydroxylgruppen als R² und R³ aufweist oder einer Verbindung mit Wasserstoffatomen als R¹, R² und R³ entsprechend den US-Patenten Nrn. 5.376.634 und 5.569.646 und WO96/11210 und WO99/40108.

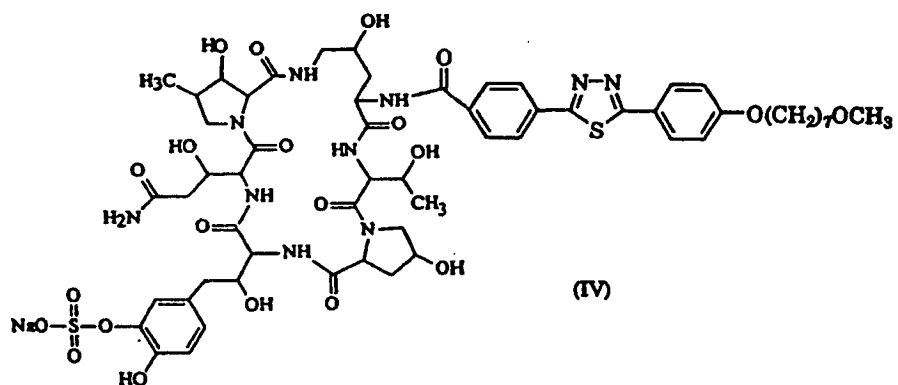
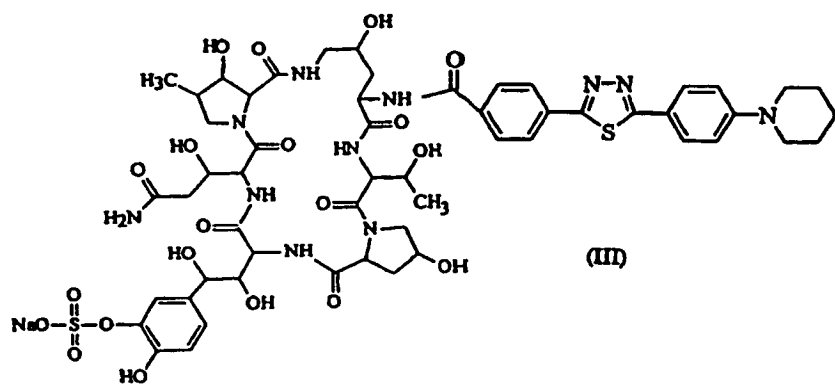
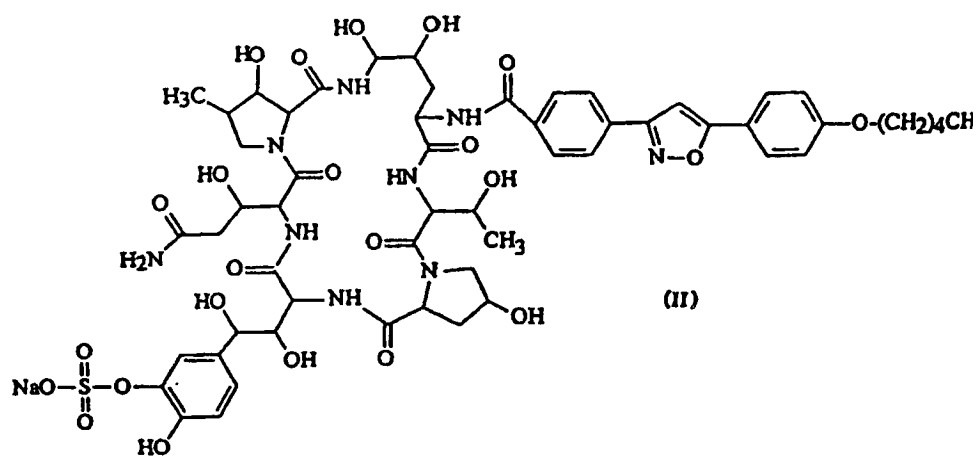
[0022] Geeignete Salze für die cyclischen Polypeptid-Verbindungen (I) sind in Wasser löslich, und pharmazeutisch verträgliche Salze, einschließlich Salzen mit Basen und Säureadditionssalzen. Solch ein Salz kann hergestellt werden durch das Behandeln der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) mit einer geeigneten Base oder Säure entsprechend den üblichen Verfahren.

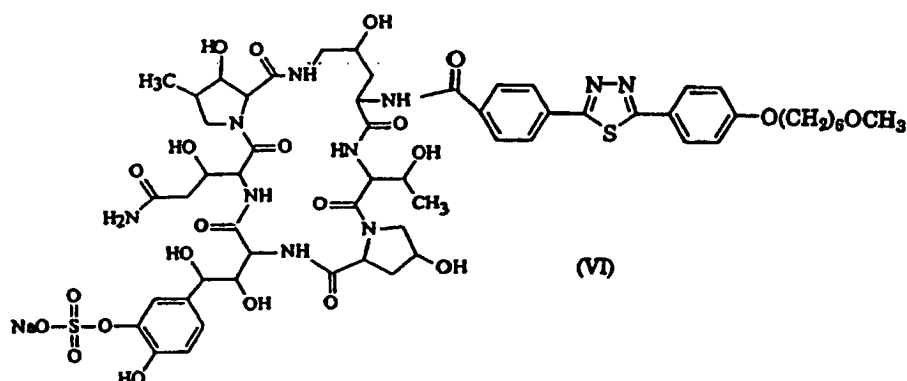
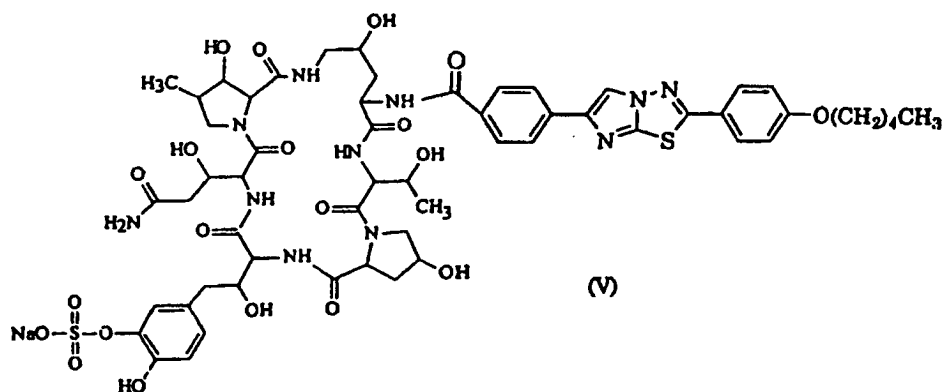
[0023] Als Salze mit Basen können Salze mit anorganischen Basen wie Alkalimetallsalze (z.B. Natriumsalze, Kaliumsalze usw.), Erdalkalimetallsalze (z.B. Calciumsalze, Magnesiumsalze usw.), Ammoniumsalze und ähnliches; Salze mit organischen Basen wie organische Aminsalze (z.B. Triethylaminsalze, Diisopropylethylaminsalze, Pyridinsalze, Picolinsalze, Ethanolaminsalze, Triethanolaminsalze, Dicyclohexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze usw.) und ähnliches angegeben werden.

[0024] Als Säureadditionssalze können anorganische Säureadditionssalze (z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate usw.); Additionssalze organischer Carbonsäuren oder Sulfonsäuren (z.B. Formiate, Acetate, Trifluoracetate, Maleate, Tartrate, Fumarate, Methansulfonate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate usw.) angegeben werden Weiter können auch Salze mit basischen oder sauren Aminosäuren (z.B. Salze mit Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure usw.) angegeben werden.

[0025] Die erfindungsgemäßen cyclischen Polypeptid-Verbindungen (I) schließen auch mögliche Konformere und ein Paar oder mehr Stereoisomere wie geometrische Isomere und optische Isomere ein, die aufgrund von asymmetrischen Kohlenstoffatomen vorliegen können.

[0026] Die bevorzugten cyclischen Polypeptid-Verbindungen (I) werden durch die folgenden Formeln (II) bis (VI) dargestellt;





[0027] Die bevorzugteste wird durch Formel (II) dargestellt.

[0028] Die Menge der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes, die in der Zusammensetzung für eine Einzeldosis-Einheit der vorliegenden Erfindung enthalten ist, beträgt 0,1 bis 400 mg, bevorzugter 1 bis 200 mg, noch bevorzugter 10 bis 100 mg, genauer 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 und 100 mg.

[0029] Als Stabilisator können Polysaccharide, Disaccharide, Natriumchlorid und eine Kombination davon erwähnt werden.

[0030] Beispiele für das Polysaccharid sind Dextran, Stärke, Cellulose und Hyaluronsäure; und Beispiele für das Disaccharid sind Lactose, Maltose und Sucrose. Das in der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthaltende Polysaccharid oder Disaccharid kann ein α -Monohydrat, α -Anhydrid, β -Anhydrid oder eine Kombination davon sein.

[0031] Die Menge des in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendeten Stabilisators sollte mindestens ausreichend sein, um die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz in der Zusammensetzung zu stabilisieren. Um die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) zu stabilisieren, ist ein Gewichtsteil Stabilisator bezogen auf ein Gewichtsteil der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes in der vorliegenden Zusammensetzung mindestens ausreichend. Der Stabilisator kann auch als Träger oder Exzipient dienen. Daher hat die Menge des Stabilisators keine besondere obere Grenze und kann unter Berücksichtigung des Gewichts oder Volumens der Zusammensetzung im Hinblick auf eine Einheits-Dosis der Verbindung und ähnliches bestimmt werden. Eine solche Menge ist jedoch bevorzugt 0,4 bis 50 Gewichtsteile, bevorzugter 0,6 bis 20 Gewichtsteile, noch bevorzugter 0,8 bis 10 Gewichtsteile, bezogen auf ein Gewichtsteil der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes, obwohl sie in Abhängigkeit von der Art und der verwendeten Menge der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes, seiner Präparatform und/oder ähnlichen variiert. Genauer ist es bevorzugter, dass 1 bis 20 Teile, noch bevorzugter 2 bis 10 Gewichtsteile des Disaccharids bezogen auf ein Gewichtsteil der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes verwendet werden. Genauer ist es noch bevorzugter, dass 0,6 bis 20 Teile, noch bevorzugter 0,8 bis 10 Gewichtsteile Natriumchlorid bezogen auf ein Gewichtsteil der cyclischen Polypeptid-Verbin-

dung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes verwendet werden.

[0032] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann entsprechend den im Stand der Technik bekannten Verfahren unter Verwendung von Additiven, falls notwendig, hergestellt werden. Hier wird Basic Lecture on Development of Pharmaceuticals XI 20 Production of Pharmaceuticals (the second volume) (edited by Kyosuke Tsuda and Hisashi Nogami and published by Chizyo Shoten) als Referenz angegeben. Die lyophilisierte Zusammensetzung kann erhalten werden durch Herstellen einer wässrigen Lösung der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes und des Stabilisators, gegebenenfalls Zugabe eines pH-Einstellungsmittels (wasserfreie Zitronensäure, Natriumhydroxid usw.) nach Bedarf, um pH 4,0 bis 7,5, bevorzugt 4,5 bis 7,0 einzustellen, und dann Lyophilisieren der resultierenden Lösung in Ampullen entsprechend einem üblichen Verfahren. So ergibt die stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form, wenn sie in gereinigtem Wasser gelöst wird, bevorzugt eine Lösung von pH 4,0 bis 7,5, bevorzugter pH 4,5 bis 7,0. Es ist bevorzugt, dass die so hergestellte Zusammensetzung in lyophilisierter Form dicht verschlossen und unter Lichtschutz gelagert wird. Die lyophilisierte Zusammensetzung kann in Lösung vor dem Lyophilisieren oder in lyophilisierter Pulverform nach dem Lyophilisieren in jede Ampulle gegeben werden.

[0033] Da die cyclische Polypeptid-Verbindung nicht zufriedenstellend stabil gegen Feuchtigkeit ist, ist es notwendig, dass die lyophilisierte Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung 3,4 Gew.-% oder weniger Wasser, bevorzugt 3,0 %, bevorzugter 2,0 % enthält.

[0034] Üblicherweise wird die stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form in isotoner Natriumchloridlösung nach Bedarf gelöst und als Injektionslösung verwendet. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann als Injektionspräparat verwendet werden, welches vor der Verwendung einiges Kompoundieren erfordert.

Beste Ausführungsform der Erfindung

[0035] Die vorliegende Erfindung wird nun in größerem Detail mit Hilfe von Beispielen und Testbeispielen beschrieben, die nicht so aufgefasst werden sollen, dass sie den Umfang der Erfindung beschränken. In den Beispielen werden die Verbindungen der Formel (II) bis (VI) jeweils als Verbindungen (II) bis (VI) bezeichnet.

Beispiel 1

Verbindung (II) 25 g
Lactose 200 g
wasserfreie Zitronensäure in geeigneter Menge
Natriumhydroxid in geeigneter Menge

[0036] Lactose wurde in gereinigtem Wasser (2000 ml) unter Erwärmen auf weniger als 50°C gelöst. Nach Kühlen auf unter 20°C wurde die Lactose-Lösung mit Verbindung (II) unter Vermeidung von Blasenbildung unter leichtem Rühren versetzt. Nach Zugabe von 2 %iger wässriger Zitronensäure-Lösung (9,5 ml) wurde die Lösung mit 0,4 %iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung (etwa 24 ml) zur Einstellung von pH 5,5 versetzt, gefolgt von Verdünnen mit gereinigtem Wasser, so dass ein vorgegebenes Volumen (2500 ml) erreicht wurde. Die resultierende Lösung wurde in 1000 Ampullen von 10 ml Volumen gegeben, 2,5 ml pro Ampulle. Die Lösung in den jeweiligen Ampullen wurde unter Verwendung des Lyophilisators (RL-603BS, hergestellt von Kyowa Shinku Co., Ltd.) durch das übliche Verfahren zur Herstellung lyophilisierter Zusammensetzungen lyophilisierten, die jeweils 25 mg der Verbindung (II) enthielten.

Beispiel 2

[0037] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 50 mg von Verbindung (II), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass die verwendete Menge von Verbindung (II) 50 g war.

Beispiel 3

[0038] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 25 mg von Verbindung (II), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 150 g Maltose anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 4

[0039] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 50 mg von Verbindung (II), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass die verwendete Menge von Verbindung (II) 50 g anstelle von 25 g betrug und dass 250 g Sucrose anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 5

[0040] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 25 mg von Verbindung (II), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 25 g Natriumchlorid anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 6

[0041] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 10 mg von Verbindung (II), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass die verwendete Menge der Verbindung (II) 10 g anstelle von 25 g betrug und dass 1 00 Dextran anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 7

[0042] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 25 mg von Verbindung (III), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 25 g Verbindung (III) anstelle von Verbindung (II) verwendet wurden und dass 200 g Maltose anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 8

[0043] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 10 mg von Verbindung (IV), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 10 g Verbindung (IV) anstelle von Verbindung (II) verwendet wurden und dass die verwendete Menge an Lactose 100 g anstelle von 200 g beträgt.

Beispiel 9

[0044] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 50 mg von Verbindung (V), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 50 g Verbindung (V) anstelle von Verbindung (II) verwendet wurden und dass 50 g Natriumchlorid anstelle von Lactose verwendet wurde.

Beispiel 10

[0045] Lyophilisierte Zusammensetzungen, jeweils enthaltend 10 mg von Verbindung (VI), wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass 10 g Verbindung (VI) anstelle von Verbindung (II) verwendet wurden und dass 1 00 g Dextran anstelle von Lactose verwendet wurde.

Testbeispiel 1

[0046] Wirkung des Stabilisators bei der Stabilisierung von lyophilisierten Zusammensetzungen von Verbindung (II).

[0047] 10 mg Verbindung (II) und, als Stabilisator, 100 mg Lactose oder 9 mg Natriumchlorid wurden vollständig in 1 ml Wasser gelöst. Die resultierenden Lösungen wurden lyophilisiert und bei 70°C in Glasampullen gehalten. Neun Tage später wurden die resultierenden Zusammensetzungen hinsichtlich ihres Aussehens, der Restmenge an Verbindung (II) und weiterer Eigenschaften getestet. Als Kontrolle wurde eine Lösung von Verbindung (II) ohne jeden Stabilisator verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Stabilisatoren	Testpunkte	0 Stunden	Nach 9 Tagen
Kontrolle: keine	Aussehen	weiße Masse	leicht gelbe Masse
	pH*	7,1	2,7
	Restmenge (%)	100,0	8,0

	Wassergehalt (%)	1,3	
Lactose (100 mg)	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse
	pH*	6,4	6,1
	Restmenge (%)	100,0	99,5
	Wassergehalt (%)	1,0	-
Natriumchlorid (9 mg)	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse
	pH*	6,7	6,3
	Restmenge (%)	100,0	75,9
	Wassergehalt (%)	0,7	-

*pH der wiederhergestellten Lösungen der Zusammensetzungen in 1 ml Wasser

Testbeispiel 2

[0048] Die gleichen Tests wurden auf dieselbe Weise wie in Testbeispiel 1 durchgeführt mit der Ausnahme, dass 100 mg Maltose, 50 mg Sucrose oder 50 mg Glucose als Stabilisator verwendet wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Stabilisatoren	Testpunkte	0 Stunden	Nach 9 Tagen
Kontrolle: keine	Aussehen	weiße Masse	leicht gelbe Masse
	pH*	6,8	5,4
	Restmenge (%)	100,0	< 75,0
	Wassergehalt (%)	3,3	-
Lactose (100 mg)	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse
	pH*	7,3	6,7
	Restmenge (%)	100,0	98,6
	Wassergehalt (%)	0,9	-
Natriumchlorid (9 mg)	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse
	pH*	6,9	7,0
	Restmenge (%)	100,0	82,4
	Wassergehalt (%)	1,1	-
Glucose (50 mg)	Aussehen	weiße Schmelze	braune Schmelze
	pH*	6,9	3,6
	Restmenge (%)	100	1,1
	Wassergehalt (%)	4,3	-

pH der wiederhergestellten Lösungen der Zusammensetzungen in 1 ml Wasser

[0049] Wie aus den Tabellen 1 und 2 offensichtlich ist, war die lyophilisierte Zusammensetzung von Verbindung (II) und Lactose, Natriumchlorid, Maltose oder Sucrose signifikant stabil verglichen mit derjenigen, die keine Stabilisatoren oder andere Stabilisatoren enthielt.

Testbeispiel 3

[0050] Abhängigkeit der Stabilität der lyophilisierten Zusammensetzungen von Verbindung (II) von der zugegebenen Lactosemenge.

[0051] Tests wurden auf dieselbe Weise wie in Testbeispiel 1 durchgeführt mit der Ausnahme, dass 20 mg, 50 mg, 100 mg oder 200 mg Lactose als Stabilisator zugegeben wurden. Tabelle 3 zeigt die Testergebnisse durch Beobachtung des Aussehens der Zusammensetzungen, der Restmenge an Verbindung (II), des Aussehens der wiederaufgefüllten Lösungen der Zusammensetzungen in 1 ml Wasser und ähnliches. Übrigens dauerte es 15 Sekunden, die Zusammensetzungen in 1 ml Wasser wiederherzustellen.

Tabelle 3

Zugegebene Lactosemenge (mg)	Testpunkte	0 Stunden	Nach 9 Tagen bei 70°C	Nach 3 Monaten bei 40°C und 75 % Feuchtigkeit
20	Aussehen	weiße Masse	leicht gelbe Masse	weiße Masse
	Farbe*	farblos	weiß	farblos
	Klarheit*	klar	nicht klar	klar
	pH*	6,09	3,03	6,57
	Restmenge (%)	100,0	88,09	100,0
	Gesamtverunreinigungen (%)	3,44	12,3	3,99
	Wassergehalt (%)	1,2	-	-
50	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse	weiße Masse

	Farbe*	farblos	farblos	farblos
	Klarheit*	klar	klar	klar
	pH*	6,57	5,56	6,26
	Restmenge (%)	100,0	96,7	99,8
	Gesamtverunreinigungen (%)	3,32	7,37	4,21
	Wassergehalt (%)	0,5	-	-
100	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse	weiße Masse
	Farbe*	farblos	farblos	farblos
	Klarheit*	klar	klar	klar
	pH*	6,58	6,08	5,80
	Restmenge (%)	100,0	96,7	99,6
	Gesamtverunreinigung (%)	3,43	7,08	3,96
	Wassergehalt (%)	0,3	-	-
200	Aussehen	weiße Masse	weiße Masse	weiße Masse
	Farbe*	farblos	farblos	farblos
	Klarheit*	klar	klar	klar
	pH*	6,78	5,70	5,36
	Restmenge (%)	100,0	96,1	99,6
	Gesamtverunreinigung (%)	3,40	7,30	4,35
	Wassergehalt (%)	0,3	-	-

*Farbe, Klarheit und pH der wiederhergestellten Lösungen von Zusammensetzungen in 1 ml Wasser.

[0052] Wie aus Tabelle 3 offensichtlich ist, zeigten die lyophilisierten Zusammensetzungen aus 10 mg von Verbindung (II) und verschiedenen Mengen Lactose keine Probleme bei der Stabilität.

Testbeispiel 4

[0053] Stabilität der lyophilisierten Zusammensetzungen aus 200 mg Lactose und Verbindung (II) in der Ampulle.

[0054] Die Tests wurden auf dieselbe Weise wie in Testbeispiel 1 durchgeführt mit der Ausnahme, dass 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg oder 100 mg Verbindung (II) mit 200 mg Lactose verwendet wurden. Tabelle 4 zeigt die Testergebnisse bei der Restmenge der Verbindung (II) in den resultierenden Zusammensetzungen und ähnliches. Was alle Zusammensetzungen betrifft, so ist ihr Aussehen eine weiße Masse, die Zeit zum wiederherstellenden Lösen war 15 Sekunden, und die Farbe und die Klarheit der wiederhergestellten Lösungen aus

den Zusammensetzung waren farblos und transparent.

Tabelle 4

Zugegebene Menge von Verbindung (II) (mg)	Testpunkte	0 Stunden	Nach 9 Tagen bei 70°C	Nach 21 Tagen bei 60°C	Nach 3 Monaten bei 40°C und 75 % Feuchtigkeit
12.5	pH*	6,63	6,15	6,31	6,08
	Restmenge (%)	100,0	98,1	97,5	99,6
	Gesamtverunreinigungen (%)	2,24	3,95	3,75	2,71
	Wassergehalt (%)	1,3	-	-	-
25	pH*	6,37	6,07	6,11	6,14
	Restmenge (%)	100,0	99,3	98,2	101,2
	Gesamtverunreinigungen (%)	2,25	4,03	3,49	2,68
	Wassergehalt (%)	1,1	-	-	-
50	pH*	6,26	5,99	6,00	6,00
	Restmenge (%)	100,0	97,9	97,3	100,5
	Gesamtverunreinigungen (%)	2,25	3,95	3,68	2,74
	Wassergehalt (%)	1,2	-	-	-
75	pH*	6,13	5,95	5,96	6,04
	Restmenge (%)	100,0	98,1	97,7	99,0
	Gesamtverunreinigungen (%)	2,28	4,14	3,83	2,76
	Wassergehalt (%)	0,9	-	-	-

100	pH*	6,03	5,92	5,88	5,85
	Restmenge (%)	100,0	97,8	96,7	99,5
	Gesamtverunreinigungen (%)	2,46	4,15	3,92	2,79
	Wassergehalt	1,3	-	-	-

* pH der wiederhergestellten Lösungen aus Zusammensetzungen in 5 ml gereinigtem Wasser.

[0055] Wie aus Tabelle 4 offensichtlich ist, waren alle lyophilisierten Zusammensetzungen stabil.

Testbeispiel 5

Stabilitätstest

[0056] Die in Beispielen 1 und 2 erhaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen wurden bei Raumtemperatur gelagert. Nach 18 Monaten war das Restverhältnis von Verbindung (II) in allen Zusammensetzungen 98 %.

Testbeispiel 6

[0057] Abhängigkeit der Stabilität der lyophilisierten Zusammensetzungen von Verbindung (II) vom pH-Wert der Lösung der Zusammensetzung vor dem Lyophilisieren.

[0058] 10 mg Verbindung (II) und als Stabilisator 100 mg Lactose wurden vollständig in 1 ml Citrat-NaOH-Puffer mit verschiedenen pH-Werten zwischen pH 4,0 bis 7,0 gelöst. Die resultierenden Lösungen mit verschiedenen pH-Werten wurden lyophilisiert und bei 70°C in Glasampullen gehalten. Neun Tage danach wurden die resultierenden Zusammensetzungen hinsichtlich des pH und der Restmenge der Verbindung (II) getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

	pH der Lösung aus Zusammensetzung vor dem Lyophilisieren	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
0 Stunden	pH*	3,9	4,4	4,8	5,4	5,8	6,4	6,8
	Wassergehalt (%)	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3
	Restmenge (%)	100						
9 Tage	pH*	4,0	4,5	4,9	5,4	5,8	6,4	6,8
	Restmenge (%)	94,4	95,9	97,4	98,5	97,7	96,9	95,8

* pH der wiederhergestellten Lösungen aus Zusammensetzungen in 5 ml gereinigtem Wasser.

[0059] Wie aus Tabelle 5 offensichtlich ist, ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung stabil nach dem Lyophilisieren der Verbindung (II) enthaltenden Lösung mindestens bei pH 4,0 bis 7,0, bevorzugt bei pH 4,5 bis 7,0.

Testbeispiel 7

[0060] Abhängigkeit der Stabilität der lyophilisierten Zusammensetzungen von Verbindung (II) vom Wassergehalt der Zusammensetzung.

[0061] 10 mg Verbindung (II) und, als Stabilisator, 50 mg Lactose wurden vollständig in 1 ml Wasser gelöst. Die resultierenden Lösungen wurden lyophilisiert und bei 70°C in Glasampullen gehalten. 9 Tage danach wurden die resultierenden Zusammensetzungen hinsichtlich des pH, des Wassergehalts und der Restmenge von Verbindung (II) getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Wassergehalt bei	0	0,9	1,4	2,6	3,4	5,1
Stunden (%)						
0 Stunden	pH*	7,1				
Nach 9	pH*	7,5	7,1	6,8	6,8	3,5
Tagen	Wassergehalt (%)	2,5	2,9	3,6	4,3	5,4
	Restmenge (%)	97,6	98,1	97,1	92,7	18,3

* pH der wiederhergestellten Lösungen von Zusammensetzungen in 1 ml Wasser.

[0062] Wie aus Tabelle 6 offensichtlich ist, ist die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung stabil, wenn sie etwa 3,5 %, genauer 3,4 Gew.-% oder weniger Wasser enthält.

[0063] Erfindungsgemäß wird eine Zusammensetzung in lyophilisierter Form bereitgestellt, in der die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz durch einen Stabilisator wie ein Polysaccharid, Disaccharid und Natriumchlorid stabilisiert werden.

[0064] Der Mechanismus der Stabilisierung der cyclischen Polypeptid-Verbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes durch den Stabilisator wie Polysaccharid Disaccharid und Natriumchlorid ist noch unbekannt, es kann jedoch sein, dass der Stabilisator Wasser in lyophilisierten Kuchen adsorbiert und dass der Stabilisator dazu dient, die Verbindung oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz gleichmäßig in der Zusammensetzung zu dispergieren.

[0065] Die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) hat eine antifungische Wirkung, insbesondere gegen die folgenden Pilze.

Acremonium;

Absidia (z.B. Absidia corymbifera usw.);

Aspergillus (z.B. Aspergillus clavatus, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus nidulans, Aspergillus niger, Aspergillus terreus, Aspergillus versicolor usw.);

Blastomyces (z.B. Blastomyces dermatitidis usw.);

Candida (z.B. Candida albicans, Candida glabrata, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida stellatoidea, Candida tropicalis, Candida utilis usw.);

Cladosporium (z.B. Cladosporium trichoides usw.);

Coccidioides (z.B. Coccidioides immitis usw.);

Cryptococcus (z.B. Cryptococcus neoformans usw.);

Cunninghamella (z.B. Cunninghamella elegans usw.);

Dermatophyte;

Exophiala (z.B. Exophiala dermatitidis, Exophiala spinifera usw.);

Epidermophyton (z.B. Epidermophyton floccosum usw.);

Fonsecaea (z.B. Fonsecaea pedrosoi usw.);

Fusarium (z.B. Fusarium solani usw.);

Geotrichum (z.B. Geotrichum candidum usw.);

Histoplasma (z.B. Histoplasma capsulatum var. capsulatum usw.);

Malassezia (z.B. Malassezia furfur usw.);

Microsporum (z.B. Microsporum canis, Microsporum gypseum usw.); Mucor;

Paracoccidioides (z.B. Paracoccidioides brasiliensis usw.);

Penicillium (z.B. Penicillium marneffei usw.);

Phialophora;

Pneumocystis (z.B. Pneumocystis carinii usw.);

Pseudallescheria (z.B. Pseudallescheria boydii usw.);

Rhizopus (z.B. Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis, Rhizopus oryzae usw.);

Saccharomyces (z.B. Saccharomyces cerevisiae usw.);

Scopulariopsis;

Sporothrix (z.B. *Sporothrix schenckii* usw.):

Trichophyton (z.B. *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* usw.);

Trichosporon (z.B. *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum* usw.).

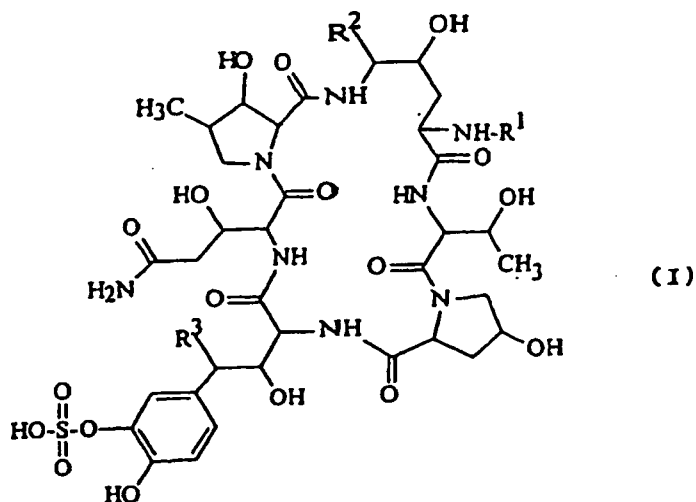
[0066] Es ist gut bekannt, dass die obigen Pilze verschiedene Infektionserkrankungen der Haut, der Haare, Nägel, Mundschleimhaut, des Gastrointestinaltrakts, der Bronchien, Lunge, des Endokard, des Gehirns, der Hirnhaut, der Harnorgane, der Vagina, der Mundhöhle, der Augen, systemische Infektionen, der Nieren, der Bronchien, des Herzen, des äußeren Gehörgangs, von Knochen, der Nasenhöhle, der Nasennebenhöhle, der Milz, der Leber, des hypodermen Gewebes, des Lymphtrakts, des Magendarmtrakts, des Kehlkopfs, von Muskeln, von Bändern, der interstitiellen Plasmazellen in der Lunge usw. verursachen.

[0067] Daher ist die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) gemäß der vorliegenden Erfindung brauchbar zur Vorbeugung und Behandlung von verschiedenen Infektionserkrankungen wie Dermatophytose (z.B. Trichophytose usw.), Pityriase versicolor, Candidiase, Cryptococcose, Geotrichose, Trichosporose, Asperginose, Penicilliose, Fusariose, Zygomycose, Sporotrichose, Chromomycose, Coccidioidomycose, Histoplasmose, Blastomycose, Paracoccidioidomycose, Pseudallescheriose, Mycetom, mycotische Keratitis, Otomycose, Pneumocystose usw.

[0068] Eine kommerzielle Packung umfasst die cyclische Polypeptid-Verbindung (I) der vorliegenden Zusammensetzung und ein damit verbundenes Schriftstück, wobei das Schriftstück feststellt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionserkrankungen verwendet werden kann oder sollte.

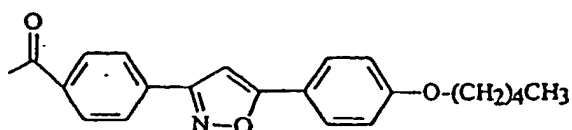
Patentansprüche

1. Stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form, welche umfasst:
eine zyklische Polypeptidverbindung der allgemeinen Formel (I):



wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe ist, und R² und R³, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe sind, oder ihr pharmazeutisch verträgliches Salz als aktiven Bestandteil, und einen oder mehr geeignete(n) Stabilisator(en), ausgewählt aus der aus einem Polysaccharid, einem Disaccharid und Natriumchlorid bestehenden Gruppe.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei R^1 durch die Formel



dargestellt ist, und R^2 und R^3 Hydroxygruppen sind.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der Stabilisator ein Disaccharid ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei das Disaccharid Lactose, Maltose oder Sucrose ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei das Disaccharid Lactose ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, welche 0,4 bis 50 Gew.-Teile des Stabilisators, bezogen auf ein Gewichtsteil der zyklischen Polypeptidverbindung oder von deren pharmazeutisch verträglichem Salz enthält.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, welche 0,1 bis 400 mg der zyklischen Polypeptidverbindung oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes in einer Einzel-Einheitsdosis enthält.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, hergestellt durch die Schritte: Lösen der zyklischen Polypeptidverbindung (I) oder ihres pharmazeutisch verträglichen Salzes, des Stabilisators und gegebenenfalls eines pH-Einstellungsmittels in gereinigtem Wasser und Lyophilisieren der Lösung.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, welche beim Lösen in gereinigtem Wasser eine Lösung mit pH 4,0 bis 7,5 ergibt.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend 3,4 Gew.-% oder weniger Wasser.
11. Injektionspräparat, hergestellt durch Lösen der Zusammensetzung nach Anspruch 1 in isotoner Natriumchloridlösung.
12. Verwendung eines Polysaccharids, eines Disaccharids und von Natriumchlorid als Stabilisator für eine stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form, wobei die stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung in lyophilisierter Form eine wie in Anspruch 1 definierte Zusammensetzung ist.
13. Kommerzielle Packung, umfassend die pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und ein damit verbundenes Schriftstück, wobei das Schriftstück feststellt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung zur Verhinderung oder Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden kann oder sollte.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen