



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 23 671 T2** 2004.04.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 874 640 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 23 671.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB97/00131**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 901 147.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/026003**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.01.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.07.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.04.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 38/13**

**A61K 47/14, A61K 9/48**

(30) Unionspriorität:

**16996 18.01.1996 CZ**

(73) Patentinhaber:

**IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Opava, CZ**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European  
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**STUCHLIK, Milan, 746 01 Opava, CZ; ANDRYSEK,  
Tomas, 746 01 Opava, CZ; JEGOROV, Alexander,  
370 01 Ceske Budejovice, CZ; HUSEK, Ales, 746 01  
Opava, CZ; MATHA, Vladimir, 370 01 Ceske  
Budejovice, CZ; STUCHLIK, Josef, 747 63  
Hrabyne, CZ**

(54) Bezeichnung: **CYCLOSÜPORIN FORMULIERUNG**

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

[0001] Diese Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung, welche ein Cyclosporin als Wirkstoff umfasst. Die Erfindung betrifft Formulierungen zur inneren Verwendung und auch topische Formulierungen.

[0002] Cyclosporine sind immunsuppressive cyclische Undecapeptide, welche insbesondere in Bezug auf Organtransplantate verwendet werden. Cyclosporine werden ebenfalls zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Entzündungszuständen verwendet, wie Arthritis und rheumatischen Erkrankungen. Weitere Anwendung schließt Antiparasitenbehandlungen und Krebstherapie ein. Von bestimmten Cyclosporinen ohne immunsuppressive Wirksamkeit ist gefunden worden, dass sie eine hemmende Wirkung gegenüber Replikation des HIV-1-Virus aufweisen und diese Verbindungen können in der Therapie zur Behandlung und Prävention von AIDS oder mit AIDS verwandten Erkrankungen eingesetzt werden.

[0003] Es ist eine große Vielfalt an Cyclosporinen identifiziert worden. Cyclosporine sind hochgradig hydrophob und sind entsprechend schwierig in Dosierungsformen zu formulieren, welche angemessene biologische Verfügbarkeit vorsehen. Die Löslichkeit von Cyclosporinen in Wasser überschreitet typischerweise nicht 25 mg/l. Die hohe Lipophilie von Cyclosporinen wird durch den Wert des Verteilungskoeffizienten P im System n-Octanol/Wasser angezeigt. Für Cyclosporin sind Werte von  $\log P = 2,08$  bis  $2,99$  berichtet worden.

[0004] Dispersionssysteme, welche durch die Gegenwart einer hydrophilen Phase, einer hydrophoben Phase und eines tensoaktiven Bestandteils charakterisiert sind, sind verwendet worden, um annehmbare biologische Verfügbarkeit für Cyclosporinformulierungen vorzusehen. Im Handel erhältliche Zusammensetzungen für orale Verabreichung sind unter den Schutzmarken Sandimmun, Sandimmun-Neoral, Consupren, Implanta und Imusporin erhältlich. Diese Formulierungen werden in GB-A-2015339, GB-A-222770, GB-A-2270842 und GB-A-2278780 offenbart. Eine Modifikation, wobei die hydrophile Phase weggelassen und durch partielle Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie Propylenglykol, Glycerol oder Sorbitol ersetzt wird, wird in GB-A-2228198 offenbart.

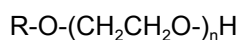
[0005] DE-A-4322826 offenbart ein Trägersystem für Arzneien, welche in Wasser schlecht löslich sind, welches eine Zusammensetzung umfasst, welche Polyglycerylester von Fettsäuren als Co-Tensid zu nicht-ionischen Tensiden mit HLB von höher als 10 in Gegenwart eines Triacylglycerols als lipophilem Bestandteil enthält. Die Verwendung von Dimethyliso-sorbid als Co-Tensid wird in GB-A-650721 erwähnt.

[0006] Zusammensetzungen zur externen Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, welche als Beschleuniger von perkutaner Absorption eine Kombination aus N-Acylsarcosin und Salzen davon mit Fettsäureamiden enthalten, hergestellt als Umsetzungsprodukte von aliphatischen Carbonsäuren mit Mono- und Diethanolamiden, werden in JP-A2-07025784 offenbart.

[0007] Es ist überraschend herausgefunden worden, dass es möglich ist, Cyclosporinformulierungen mit Vorteilen gegenüber vorhergehenden Zusammensetzungen durch Modifikation der Lipidbestandteile und Weglassen von ethoxylierten Tensiden aus der Formulierung herzustellen. Während die Löslichkeit von Cyclosporin in Olivenöl oder Maisöl 50 mg/ml nicht überschreitet, haben wir entdeckt, dass Löslichkeit von Cyclosporin in Glycerylmonoestern um etwa eine Größenordnung höher ist.

[0008] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Cyclosporin für die innere und äußere Anwendung enthält, dadurch charakterisiert, dass sie von 0,1 bis 20 Gew.-% eines Cyclosporins (I) und ein Vehikel, das

(i) von 1 bis 60 Gew.-% von mindestens einem Polyether (II) der allgemeinen Formel IIa



(IIa),

worin n eine ganze Zahl von 2 bis 20 bedeutet, R für H oder  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl steht,

(ii) und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb (IIb), worin R  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl bedeutet; und

(iii) 1 bis 60 Gew.-% einer Mischung aus einem oder mehreren Glycerylmonoestern von  $\text{C}_8\text{-C}_{22}$ -Fettsäuren (III) und einem oder mehreren Polyglycerylestern, die aus Hexaglyceryl- bis Pentadecaglycerylmonoestern von  $\text{C}_8\text{-C}_{22}$ -Fettsäuren (IV) gewählt sind, in einem Verhältnis der Bestandteile (III)/(IV) von 1 : 2 bis 1 : 6; in Abwesenheit eines oberflächenaktiven Mittels mit einem HLB-Wert von 10 bis 17 umfasst und aus Polyoxyethylenprodukten von hydrierten Pflanzenölen, Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern und Gemischen daraus gewählt wird, aufweist.

[0009] Wir haben gefunden, dass Gemische aus polaren Lipiden, gebildet durch Monoester von Fettsäuren mit Glycerol und aus Pseudolipiden, gebildet durch Monoester von Fettsäuren mit Polyglycerolen zum Beispiel von Hexaglycerol bis Pentadecaglycerol zur Formulierung von Cyclosporin besonders geeignet sind.

[0010] Cyclosporine, welche eingesetzt werden können, umfassen eins oder mehrere von: Cyclosporin,  $[\text{Nva}]^2$ -Cyclosporin,  $[\text{Melle}]^4$ -Cyclosporin,  $[\text{3'-O-AcylMeBmt}]^1$ -Cyclosporin.

[0011] Der Polyether IIa wird vorzugsweise ausgewählt aus Ethoxydiglykol oder Polyethylenglykolen 300 bis 600.

[0012] Die Verbindung von Formel IIb wird vorzugsweise ausgewählt aus Dimethylisoidid; Dimethylisomannid und bevorzugter Dimethylisosorbid.

[0013] Die Verbindung der Formel III wird ausgewählt aus Glycerylmonooctanoat, Glycerylmonodecanoat, Glycerylmonooleat und Glycerylmonolinolat.

[0014] Die Verbindung IV wird ausgewählt aus Polyglycerylmonoester, vorzugsweise einem oder mehreren von Hexaglycerylmonooleat, Octäglycerylmonostearat, Octaglycerylmonooleat, Decaglycerylmonolaurat, Decaglycerylmonomyristat, Decaglycerylmonostearat und Decaglycerylmonooleat.

[0015] Die Verbindungen können einen oder mehrere Adjuvantien (v) enthalten, zum Beispiel Antioxidantien, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Geschmacksmittel, Verdickungsmittel und Verdünnungsmittel.

[0016] Zusammensetzungen gemäß diesem Gegenstand, welche zur externen Verwendung beabsichtigt sind, können Lipoaminosäuren (VI) einschließen, erhalten durch Acylierung von Aminosäuren oder von Proteinhydrolysaten mit C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren. Das Gewichtsverhältnis der Verbindungen (I)/(VI) ist vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 3.

[0017] Die Lipoaminosäuren (VI) sind vorzugsweise gewählt aus Capryloylglycin, Dicapryloylcystin, Dipalmitoylhydrolysaten mit C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren. Das Gewichtsverhältnis der Verbindungen (I)/(VI) beträgt vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 3.

[0018] Die Lipoaminosäuren (VI) sind vorzugsweise gewählt aus Capryloylglycin, Dicapryloylcystin, Dipalmitoylhydroxyprolin, Lysinlauroylmethionat und Dioctyldodecylauroylglutamat.

[0019] Die Lösungsmittel aus der Gruppe der Polyether dienen dazu, die physikalischen Merkmale der Formulierung zu modifizieren, insbesondere in direktem Kontakt mit dem wässrigen Medium des gastro-intestinalen Trakts oder beim Verdünnen des Konzentrats vor der Verabreichung. Die pharmakokinetischen Merkmale von Zusammensetzungen gemäß der Erfindung zeigen reproduzierbare Absorption und gute biologische Verfügbarkeit an.

[0020] Bevorzugte Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung haben als Vehikel Lipide, welche aus Monoacylglycerolen bestehen, wobei der Acylrest C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> darstellt und Monoacylglycerole mit 6 bis 15 Glyceroleinheiten. Die Verwendung von C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuremonoglyceriden wird bevorzugt, obwohl ein Teil von Fettsäuren mit kürzerer Kette, z. B. C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren Passage der wirksamen Zusammensetzung durch mukosale Zellen des gastro-intestinalen Trakts in den Blutstrom erleichtern können. Vorteilhafterweise haben in der Zusammensetzung dieser Erfindung verwendete Monoacylglycerole einen Monoestergehalt von mindestens 95%. Geeignete Produkte sind zum Beispiel kommerzielle Arten von Glycerylmonooleat (GMO, hergestellt durch Grindsted) mit den folgenden Merkmalen:

Fettsäurenzusammensetzung	DIMODAN® GMO	DIMODAN® GMO 90
Ölsäure	Min. 78%	Min. 92%
Linol- und Linolensäure	Max. 15%	---
Linolsäure'	---	Max. 6%
Gesättigt C <sub>16</sub> , C <sub>18</sub> , C <sub>20</sub>	Max. 10%	---
Gesättigt C <sub>16</sub> , C <sub>18</sub>	---	Max. 2%
Freier Fettsäuregeh.	Max. 1,5%	Max. 0,5%

[0021] Ähnliche Produkte, hergestellt durch Eastman unter dem Handelsnamen Myverol® 18-99 (Glycerylmonooleat) oder Myverol® 18-92 (Glycerylmonolinoleat) mit einem minimalen Gehalt von 90% Monoestern können ebenfalls verwendet werden.

[0022] Weitere Produkte, welche als polarer Lipidbestandteil brauchbar sind, sind Monoester von Polyglycerolen der allgemeinen Formel



worin x = 3 bis 12.

[0023] Die Polyglycerole sind durch die folgenden Eigenschaften charakterisiert:

	Mol-Gewicht	OH-Gruppen-Nr.	Hydroxylwert
Hexaglycerol	462	8	970
Heptaglycerol	536	9	941
Octaglycerol	610	10	920
Nonaglycerol	684	11	903
Decaglycerol	758	12	880
Pentadecaglycerol	1228	17	846

[0024] Ester von Polyglycerolen mit Fettsäuren werden im Allgemeinen entweder durch teilweise Veresterung der Polyglycerole mit entsprechenden gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren oder durch Transveresterung von Pflanzenölen mit Polyglycerol hergestellt. Jeder einzelne Monoester von Polyglycerol wird durch seine Verseifungszahl gekennzeichnet, der Polymerisationsgrad wird wiederum am besten durch den Hydroxylwert angezeigt. Monoester von Polyglycerolen, welche für die Zusammensetzungen der Erfindung besonders geeignet sind, sind die folgenden:

Hexaglycerylmonooleat	NIKKOL® HEXAGLYN 1-O
Octaglycerylmonostearat	SANTONE® 8-1-S
Octaglycerylmonooleat	SANTONE® 8-1-O
Decaglycerylmonolaurat	NIKKOL® DECAGLYN 1-L
Decaglycerylmonomyristat	NIKKOL® DECAGLYN 1-M
Decaglycerylmonostearat	NIKKOL® DECAGLYN 1-S
Decaglycerylmonooleat	NIKKOL® DECAGLYN 1-O

[0025] Diese Polyglycerolmonoester sind unter der Schutzmarke NIKKOLOO durch Nikko Chemicals Co Ltd und unter der Schutzmarke SANTONEO durch Durkee Foods kommerzialisiert.

[0026] Die ganze Gruppe von Polyglycerolmonoestern, welche für die Zusammensetzung dieser Erfindung brauchbar sind, wird durch die folgenden Reinheitstests charakterisiert:

Säurezahl	Max. 6
Schwermetallgehalt	Max. 10 ppm
Wassergehalt	Max. 2%
Fettsäuren-Na-Salzgehalt	Max. 2% (als Na-Stearat)
Gesamtasche	Max. 1%

[0027] Ein Polyether von der Gruppe der allgemeinen Formel II, welche für die Zusammensetzung der Erfindung besonders bevorzugt wird, ist Ethoxydiglykol, bekannt im pharmazeutischen Handel unter dem Handelsnamen TRANSCUTOL® und durch die französische Firma Gattefosse kommerzialisiert.

[0028] Die Löslichkeit von Cyclosporin in Ethoxydiglykol allein beträgt 578,5 mg.g<sup>-1</sup> bei 20°C und wird auf unwesentliche Weise durch eine geringe Menge an Wasser beeinflusst. Cyclosporin löst sich in einem Zweistoffgemisch aus Ethoxydiglykol mit Wasser bei einer Konzentration von Ethoxydiglykol entsprechend einer molaren Fraktion von N = 0,5, 216 mg.g<sup>-1</sup> bei 20°C.

[0029] Ethoxydiglykol, welches zur Verwendung gemäß dieser Erfindung bevorzugt wird, hat die folgenden physikalischen und chemischen Merkmale:

Dichte	0,88-0,989
Refraktionsindex	1,425-1,429
Siedepunkt	295-202°C
Säurezahl	Max. 0,1
Peroxidwert	Max. 12,5
Wassergehalt	Max. 0,1
Schwermetallgehalt	Max. 10 ppm

[0030] Produkte aus der Gruppe der Polyether der allgemeinen Formel IIa, welche auch für die Zusammensetzungen der Erfindung geeignet sind, sind flüssige bis halbfeste Polyethylenglykole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 600. Diese Polyether neigen dazu, übersättigte Lösungen mit Cyclosporinen zu bilden, von welchen nicht-solvatisierte orthorhombische Formen kristallisieren können. Stabilisierung dieser Polyethylenglykollösungen wird durch Zugabe einer geringen Menge an Propylenglykol ermöglicht, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Löslichkeit von Ciclosporin in Zweistoffgemisch Polyethylenglykol/Propylenglykol		
Konzentration von PEG 400		Löslichkeit von Ciclosporin [mg.g <sup>-1</sup> ]
Molare Fraktion [N]	Gewicht [%]	
0,0	0,0	214,5
0,021	10,0	186,1
0,045	20,0	194,5
0,059	25,0	182,1
0,11	40,0	186,2
0,16	50,0	182,4
0,22	60,0	189,0
0,31	70,0	185,6
0,36	75,0	182,7
0,43	80,0	183,6
0,63	90,0	172,9
1,0	100,0	131,2

Tabelle 2

Physikalische und chemische Merkmale von zur Verwendung in Zusammensetzungen der Erfindung bevorzugten Polyethylenglykolen				
	Hydroxylwert	Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	Viskosität [mPa.s]	Erstarrungs- punkt [°C]
PEG 200	534-591	1,124	60-70	-50
PEG 300	356-394	1,125	85-100	-15 - -10
PEG 400	267-295	1,126	110-125	4-8
PEG 600	178-197	1,126	16-19*	17-22
PEG 1000	107-118	1,200	24-29*	35-40

\* 50% wässrige Lösung

[0031] Für die Zusammensetzungen der Erfindung, welche für externe Auftragung auf die Haut und muköse Membranen beabsichtigt sind, kann das Vehikel wie oben beschrieben mit Lipoaminosäuren ergänzt werden. Diese fungieren als Biovektoren und erlauben die Passage durch die Haut und fixieren die Aminosäuren in den oberen Schichten der Epidermis. Durch ihre amphiphile Struktur können Lipoaminosäuren in das interzelluläre Gewebe eingeschlossen werden und können eine wichtige Rolle bei Kohäsionseigenschaften von Corneozyten spielen, und können somit zur Arbeit der Hydroregulierungs- und Abgrenzungsfunktion der Haut beitragen. Mittels ihrer biologischen Affinität zur Haut können Lipoaminosäuren die Penetrationsgeschwindigkeit des Vehikels, welches gelöstes Cyclosporin enthält, zur Wirkungsstelle regulieren. Die Carboxylfunktionen der Lipoaminosäuren sind Regulatoren der gewünschten pH-Reaktion der Haut und tragen so zur therapeutischen Wirkung der immunmodulierenden Arznei bei.

[0032] Besonders bevorzugte Lipoaminosäuren sind nicht-ionische Derivate einer N-Acylglutaminsäure und höhere Fettalkohole wie z. B. Dioctyldodecylauroylglutamat, z. B. Amitec LGOD (Schutzmarke von Ajinomoto) als Pseudolipidbestandteil, welcher mit Monoestern von Glycerol kompatibel ist.

[0033] Andere geeignete Lipoaminosäuren für topische Zusammensetzungen der Erfindung sind z. B. Capryloylglycin, Dicapryloylcrystin, Dipalmitoylhydroxyprolin, Lysinlauroylmethionat oder N-Acylderivate von Aminosäuren, hergestellt von Proteinhydrolysaten wie Collagen oder Milch oder Getreideproteinen. Diese Produkte sind kommerzialisiert, z. B. unter der Schutzmarke LIPACID® durch die französische Firma Seppic.

[0034] Diese Erfindung wird ferner mittels Beispielen beschrieben.

#### Beispiel 1: Orale Lösung

[0035] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden verwendet.

(I)	Ciclosporin	10,00 g
(IIa)	Polyethylenglykol 400	40,00 g
(III)	Glycerylmonooleat	10,00 g
(IV)	Decaglycerylmonooleat	30,00 g
(V)	Propylenglycol	9,40 g
(V)	Neohesperidin-dihydrochalcon	0,20 g
(V)	Tocopherol R,R,R-α	0,40 g

[0036] Die Inhaltsstoffe (III), (IV) und (IIa) werden bei 50°C gemischt. Zu dem sich ergebenden Gemisch (I) wurde ein Gemisch aus Adjuvantien (v) zugegeben. Das sich ergebende Gemisch wurde bis zur Lösung unter einer Decke aus einem inerten Gas gerührt. Das sich ergebende Produkt wurde filtriert und in Glasvialen gefüllt.

#### Beispiel 2: Salbe zur externen Verwendung

[0037] Eine Salbe mit der folgenden Zusammensetzung wurde hergestellt.

(I)	Ciclosporin	3,00 g
(IIa)	Ethoxydiglykol	12,00 g
(III)	Glycerylmonolinolat	62,00 g
(IV)	Decaglycerylmonolaurat	16,00 g
(VI)	Di-octyldodecyl-lauroylglutamat	5,00 g
(VI)	Caproylglycin	2,00 g

[0038] Substanzen (III), (IV), (V), (VI) wurden bei 50°C geschmolzen und zusammengemischt. Substanz (I) wurde einzeln in (II) gelöst und die sich ergebende Lösung wurde mit der Schmelze homogenisiert und in geeignete Behälter gefüllt, welche externe Auftragung ermöglichen.

[0039] Die Salbe wurde im Vergleich mit einem Placebo getestet.

[0040] Albino-Meerschweinchen wurden zum Testen verwendet. Die Tiere wurden am Grund beider Ohren mit 50 µl von 5% Dinitrofluorbenzol (DNFB) sensibilisiert und wiederholt mit 2% DNFB, gelöst in einem 1 : 1 Gemisch aus Aceton/Olivenöl. Nach 6 Tagen wurden die Tiere rasiert und an beiden Seiten epiliert. Am folgenden Tag wurden 20 µl von 0,5% Dinitrofluorbenzol, gelöst in einem 1 : 1 Gemisch aus Aceton/Olivenöl auf beiden Seiten aufgetragen. Sofort nach der Auftragung wurden 250 mg der Zusammensetzung von Beispiel 3 auf die rechte Seite des Meerschweinchens aufgetragen und 250 mg der Placebozusammensetzung von Beispiel 3 auf die linke Seite des Meerschweinchens. Zwei Kontrollgruppen der Tiere wurden beim Testen der Zusammensetzung verwendet.

[0041] Negative Kontrolle: die Tiere erhielten 20 µl von 0,5% Dinitrofluorbenzol auf beiden Seiten.

[0042] Positive Kontrolle: die Tiere wurden nicht behandelt mit der...

	Anzahl an Tieren (Stück)	8 Std.	24 Std. [mm]	32 Std.	48 Std.
Zus. v. Bsp. 3	5	0,11	0,42	0,33	0,24
Placebo, Bsp. 3	5	0,35	0,63	0,63	0,49
Neg. Kontrolle	5	0,15	0,24	0,17	0,08
Pos. Kontrolle	5	0,20	0,44	0,35	0,19

#### Beispiel 3: Orale Lösung

[0043] Die folgenden Inhaltsstoffe wurden verwendet.

(I)	Ciclosporin	10,00 g
(IIa)	Polyethylenglykol 400	19,70 g
(III)	Glycerylmonooleat	16,10 g
(IV)	Decaglycerylmonoolaurat	43,90 g
(V)	Propylenglykol	10,00 g
(V)	Hesperidin-dihydrochalcon	0,30 g

[0044] Inhaltsstoffe (III), (IV) und (IIa) wurden bei 50°C zusammengemischt. Ciclosporin (I) und beide Zusatzstoffe (v) wurden zugegeben und das Gemisch wurde bis zur Lösung von (II) unter einer Decke aus inertem Glas gerührt. Das sich ergebende Gemisch wurde filtriert und in Glasvialen mit Gas-dichter Versiegelung gefüllt.

[0045] Pharmakokinetische Bewertung der Zusammensetzung von Beispiel 6 im Vergleich mit der kommerziellen Zusammensetzung CON-SUPREN Lösung wurde in 10 Beagle-Hunden durchgeführt. Männchen im Alter von zwei Jahren und mit einem Gewicht von 13 bis 16,5 kg wurden mit einem Standardfutter mit freiem Zugang zu Wasser gefüttert. Einzelne Verabreichungen von sowohl getesteten, als auch verglichenen Zusammensetzungen wurden 18 Stunden nach Hungerzustand durchgeführt. Weiteres Futter wurde den Tieren nur nach Entnehmen einer Blutprobe nach 12 Std. der Verabreichung gegeben. Das Blut wurde aus der Vorderbeinvene in Intervallen von 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12 und 24 Std. entnommen. Die Blutproben wurden bei -20°C vor Analyse unter Verwendung des RIA-Kits von IMMUNOTECH für Ciclosporin und seine Metaboliten gelagert.

[0046] Einzelne Blutgehalte (ng/ml) nach einzelner Verabreichung von 100 mg Ciclosporin

Zusammensetzung von Beispiel 6								
Zeit	1 Std.	2 Std.	3 Std.	5 Std.	8 Std.	12 Std.	24 Std.	AUC <sub>0-24</sub>
Gehalte von einzel- nen Subjek- ten	141	883	1423	997	683	498	189	10659
	1648	1631	1068	755	491	329	110	10382
	1244	1316	1018	685	515	391	143	9719
	1601	2000	1564	1021	677	498	152	13160
	1634	1250	884	664	454	328	96	10850
	774	1604	1388	830	514	356	116	11779
	50	1245	1208	765	534	384	108	15765
	1462	1309	1046	656	449	290	85	11588
	561	945	897	764	768	356	92	10609
	1444	1447	1030	567	369	267	73	11878
Mittel	1055,9	1363	1152,6	770,4	545,4	369,7	116,4	11638,7
SD	592,12	313,00	221,36	138,23	118,14	73,65	33,52	1653,13



Referenzzusammensetzung CONSUPREN Lösung								
Zeit	1 Std.	2 Std.	3 Std.	5 Std.	8 Std.	12 Std.	24 Std.	AUC <sub>0-24</sub>
Gehalte von einzel- nen Subjek- ten	502	972	860	667	454	338	91	9271
	125	613	1153	1377	1172	830	300	18452
	470	563	833	899	617	374	123	10420
	267	964	1144	1479	922	559	166	15340
	379	1028	898	601	380	244	73	7977
	221	816	1380	1372	640	769	242	16381
	461	1113	1440	863	638	413	137	12251
	216	743	706	503	278	250	76	6705
	726	1136	909	750	558	335	116	10430
	463	1315	1263	678	545	408	140	11379
Mittel	383	926,3	1058,6	918,9	620,4	452	146,4	11860,25
SD	169,12	227,96	238,66	340,06	246,62	193,68	69,38	3589,88

SD - Standardabweichung

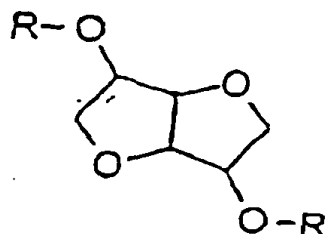
AUC<sub>0-24</sub> Bereich unter der Kurve

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Cyclosporin für die innere oder äußer Anwendung enthält, und dadurch charakterisiert ist, daß sie 0,1 bis 20 Gew.-% eines Cyclosporins (I) und ein Vehikel, das (i) 1 bis 60 Gew.-% von mindestens einem Polyether (II) der allgemeinen Formel IIa



worin n eine ganze Zahl von 2 bis 20 bedeutet, R H oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet, (ii) und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



(IIb)

worin R C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet und

(iii) 1 bis 60 Gew.-% einer Mischung aus einem oder mehreren Glycerylmonoestern von C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren (III) und einem oder mehreren Polyglycerylestern, die aus Hexaglyceryl- bis Pentadecaglycerylmonoestern von C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren (IV) gewählt sind, in einem Verhältnis der Bestandteile (III)/(IV) von 1 : 2 bis 1 : 6, in Abwesenheit eines oberflächenaktiven Mittels mit einem HLB-Wert von 10 bis 17 umfaßt und aus Polyoxyethylenprodukten von hydrierten Pflanzenölen, Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern und Mischungen daraus gewählt ist, aufweist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclosporin

(I) aus Ciclosporin, [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporin, [Melle]<sup>4</sup>-Ciclosporin und [3'-O-AcylMeBmt]<sup>1</sup>-Ciclosporin gewählt ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel IIa aus Ethoxydiglykol oder Polyethylenglykolen 300 bis 600 gewählt ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die Verbindung der Formel IIb aus Dimethylisorbid, Dimethylisoidid und Dimethylisomannid gewählt ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen III aus Glycerylmonooctanoat, Glycerylmonadecanoat, Glycerylmonooleat und Glycerylmonolinolat gewählt sind.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die Verbindungen IV aus Hexaglycerylmonooleat, Octaglycerylmonostearat, Octaglycerylmonooleat, Decaglycerylmonolaurat, Decaglycerylmonomyristat, Decaglycerylmonostearat und Decaglycerylmonooleat gewählt sind.

7. Therapeutische Zusammensetzungen nach einem der vorangegangenen Ansprüche, die weiterhin ein oder mehrere Adjuvantien (V) enthalten, die aus Antioxidantien, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Geschmacksmitteln, Verdickungsmitteln und Verdünnungsmitteln gewählt sind.

8. Therapeutische Zusammensetzungen für die äußere Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Vehikel eine oder mehrere Lipoaminosäuren (VI) umfaßt, die durch N-Acylierung von Aminosäuren oder Proteinhydrolysaten mit C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren hergestellt worden sind, wobei das Gewichtsverhältnis der Verbindungen (I)/(VI) 1 : 1 bis 1 : 3 beträgt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipoaminosäuren (VI) aus Capryloylglycin, Dicapryloylcystindipalmitoylhydroxyprolin, Lysinlauroylmethionat und Dioctyldodecylauroylglutamat gewählt sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen