



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. EXPEDIENTE No.

04-66265

54. TITULO

"FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE CICLOSPORINA Y USO DE LA MISMA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

JAGOTEC AG

DOMICILIO

Eptingerstrasse 51, CH-4132 MuttENZ, SUIZA

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTA, D.C.,

13 JUL. 2004

SS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: JAGOTEC AG

Dirección: Eptingerstrasse 51, CH-4132 Muttenz,
SUIZA

Nacionalidad o Domicilio: Muttenz, SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-00

Teléfono: 610 74 80 Fax: 610 07 06

E-mail: acastelli@impest.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número 39779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Johannes Wohlrab; Reinhard Neubert; Konstanze Jahn

Dirección: Fernstrasse 2a, 06120 Halle/S, ALEMANIA; Schwuchtrasse 46b, 06120 Halle/S,
ALEMANIA; Gartnerstrasse 6, 39171 Beyendorf, ALEMANIA

Nacionalidad o Domicilio ALEMANES

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/14749Fecha 14/12/2001Publicación Internacional No. WO 03/051385 A1Fecha 28/08/2003

⑥

Título (64)

FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE CICLOSPORINA Y USO DE LA MISMA

⑦

Clasificación Internacional (61) A61K 38/13, 9/107

⑧

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑨

Comprobante de pago No. 04-50.836Fecha Junio 28 de 2004

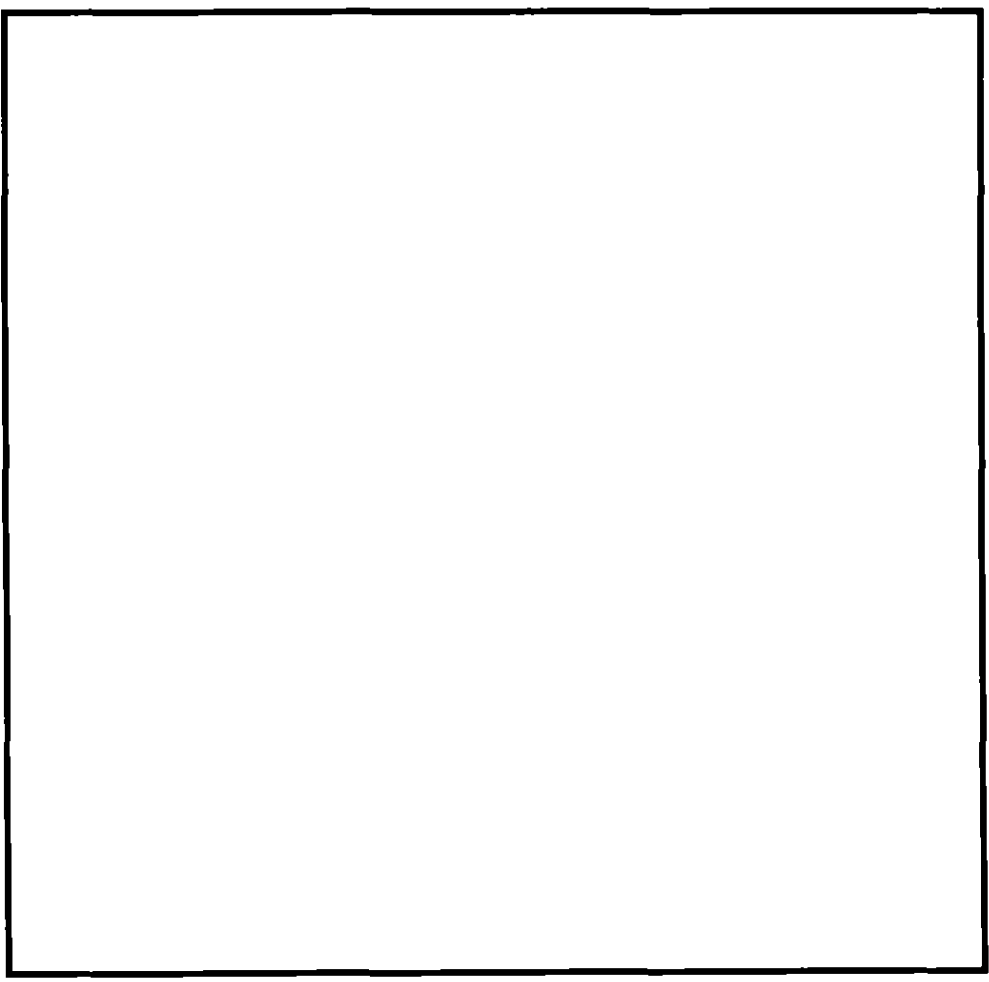
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo hecha a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Forma PCT/B/306, mediante la cual se notifica del registro de un cambio

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA: *Margarita Castellanos*
C.C. No. 39.779.654 IJaquéen - TPA 70.819 C.S.J.

13 JUL 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04066265 00000000 Folios: 123
Fecha (UMB): 2004-07-13 14:12:10
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 50,836
FECHA : JUNIO 28 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21258598	28/06/2004	3,321,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(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. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051385 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 39/13,
9/107

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14749

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Dezember 2001 (14.12.2001)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): JAGOTEC AG [CH/C11]; Rptingenstrasse 51,
CH-4132 Muttenz (CH).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): WOHLRAB, Jo-
hannes [DE/DE]; Schillerstrasse 57, 06114 Halle/S.
(DE). NEUBERT, Reinhard [DE/DE]; Schwuchstrasse
46h, 06120 Halle/S. (DE). JAHN, Konstanze [DE/DE];
Überrnstrasse 5, 39171 Beyendorf (DE).

(74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GER;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NI, 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.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING CYCLOSPORIN AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ARZNEIFORMULIERUNG ENTHALTEND CICLOSPORIN UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation in colloidal form for topical application, for the therapy and prophylaxis of pathological changes of the skin and/or cutaneous appendages and/or mucous membranes, including mucous membranes of the intestinal tract, urogenital tract, the bronchial system and/or conjunctiva. Said preparation comprises a lipophilic phase in an amount of 1-10 wt. %, a mixture of surfactant and co-surfactant in an amount of 1-50 wt. %, a hydrophilic phase in an amount of 40-80 wt. % and cyclosporin or derivatives thereof as active ingredient at a concentration of 0.1-20 wt. %.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneiformulierung in kolloidaler Form zur topischen Anwendung für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut und/oder Hautanhangsgebilde und/oder Schleimhäute, einschließlich Schleimhäute des Verdauungstraktes, Urogenitaltraktes sowie Bronchialsystems und/oder Konjunktiven, enthaltend eine lipophile Phase in einer Menge von 1-10 Gew.-%, eine Mischung aus Tensid und Cotensid in einer Menge von 1-50 Gew.-%, eine hydrophile Phase in einer Menge von 40-80 Gew.-% und als Wirkstoff Ciclosporin und/oder Derivate hiervon in einer Konzentration von 0,1-20 Gew.-%.

WO 03/051385 A1

5

10

15

**Arzneiformulierung enthaltend Ciclosporin und deren
Verwendung**

20 Die Erfindung betrifft kolloidale Arzneistoffträger-
systeme, enthaltend Ciclosporin, zur topischen Appli-
kation auf Haut und Schleimhaut, bestehend aus einer
Tensid/Cotensid-Mischung (Polyoxyethylenglycerolmo-
nooleat/Poloxamere), einer hydrophilen Phase, z.B.
25 Propylenglykol/Wasser-Mischungen, einer lipophilen
Phase (Isopropylpalmitat bzw. Ölsäure) sowie Penetra-
tionsenhancern.

30 Diese Erfindung betrifft insbesondere Ciclosporin A
(CsA) enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur
topischen Applikation für die Therapie krankhafter
Veränderungen der Haut, Hautanhangsgebilde oder der
Schleimhäute, insbesondere der atopischen Dermatitis
und der Psoriasis vulgaris, die Verwendung dieser Zu-
35 bereitungen und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, daß CsA ein aus 11 Aminosäuren bestehendes cyklisches Peptid mit einer molaren Masse von 1202 g/mol ist, das vom Bodenpilz *Tolypocladium inflatum* produziert wird. CsA ist nur sehr schwer in Wasser ($<0,04$ mg/ml bei 25°C), dagegen gut in Ölen und Alkoholen löslich. Seine immunmodulierende Wirkung basiert auf der Hemmung der Freisetzung von Interleukin-1 aus Makrophagen und von Interleukin-2 aus T-Helferzellen, die wiederum zytotoxische T-Vorläuferzellen aktivieren, aus denen die zytotoxischen T-Zellen entstehen. Hierbei wird die Transkription der Gene gehemmt, die die genannten Zytokine kodieren. Dabei beeinflusst CsA nur in geringem Maße die körpereigene Abwehr. Aus galenischer Sicht ist der Arzneistoff eine insbesondere für die topische Therapie ungeeignete Substanz, weil die hohe Lipophilie eine Penetration durch die epidermale Lipidbarriere nahezu unmöglich erscheinen läßt. Als Grund für das Scheitern bisheriger Versuche der Herstellung und Anwendung von verschiedenen lipophilen, hydrophilen und liposomalen Präparationen zur topischen Anwendung wird meist die ungenügende Penetration des Arzneistoffs angegeben.

In der Dermatologie hat sich CsA in der systemischen Applikation besonders zur Behandlung der schweren Psoriasis und atopischen Dermatitis bewährt. Darüber hinaus liegen Berichte und Studien über die Wirksamkeit nach systemischer Applikation bei einer Vielzahl weiterer entzündlicher Dermatosen (z.B. Dermatitis ulcerosa, Lichen ruber, aktinisches Retikuloid, disseminierte Granuloma anulare) vor.

In WO 9302664 werden W/O-Mikroemulsionen beschrieben, die eine lipophile Phase (mittelkettige Triglyceride und ein Tensid mit niedrigem HLB-Wert im Verhältnis

5:1 bis 1,5:1), eine wäßrige hydrophile Phase, ein Tensid mit hohem HLB-Wert sowie ein wasserlösliches therapeutisches Agens enthalten.

- 5 Die GB 2222770 umfaßt Mikroemulsions-Präkonzentrate bestehend aus CsA, einer hydrophilen Phase (Propylenglykol oder Partialäther von niedermolekularen Mono- bzw. Polyoxyalkandiolen (Transcutol/Glycofurol), einer lipophilen Phase (mittelkettige Triglyceride und einem Tensid (Cremophor RH 40). Die Systeme sind
10 geeignet für die perorale Applikation und verbessern die Bioverfügbarkeit verglichen mit vorhandenen Systemen.
- 15 Die EP 760237 beschreibt O/W-Mikroemulsionen für wasserunlösliche pharmazeutisch aktive Substanzen wie CsA, die vollständig gelöst sind in den dispergierten Öltröpfchen. Die Systeme bestehen aus einem C₈-C₂₀ substituierten pflanzlichen Triglycerid, Lecithin so-
20 wie einem anderen Tensid und einer Propylenglykol enthaltenden hydrophilen Phase.
- Die WO 9722358 beinhaltet Mikroemulsions-Präkonzentrate mit CsA, wobei der Arzneistoff in einem System,
25 bestehend aus hydrophoben (Tocopherolen bzw. -derivaten) und hydrophilen Komponenten (Propylencarbonat und Polyethylenglycol mit Molekulargewicht<1000) sowie Tensid, gelöst ist.
- 30 Die bisher beschriebenen Systeme weisen jedoch einige wesentliche Nachteile auf. Zur Solubilisierung werden teilweise organische Lösungsmittel verwendet, die anschließend wieder aus der Formulierung rückstandsfrei entfernt werden müssen. Oftmals werden Tensid/Cotensid-Kombinationen zur Löslichkeitsverbesserung des
35 Arzneistoffes in zu hohen Konzentrationen (mehr als

20% m/m) eingesetzt. Einige Publikationen erwähnen Systeme, die nicht ausschließlich aus hautverträglichen Inhaltsstoffen zusammengesetzt sind. Es werden einige Mikroemulsions-Präkonzentrate beschrieben, deren eigentliche Struktur sich erst nach Applikation in situ ausbilden soll. Desweiteren weisen die vorhandenen Systeme weitaus größere Teilchendurchmesser auf.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ein neues kolloidales Arzneistoffträgersystem vorzuschlagen, das im wesentlichen aus dermatologisch verträglichen Inhaltsstoffen besteht, wobei dieses Arzneistoffträgersystem gleichzeitig verhältnismäßig geringe Tensid/Cotensidgehalte aufweisen sollte.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. In bezug auf die Verwendung wird die Erfindung durch die Merkmale der Ansprüche 14 bis 20 gelöst.

Erfindungsgemäß wird somit vorgeschlagen, daß die Arzneiformulierung in kolloidaler Form aus vier wesentlichen Bestandteilen besteht. Die erfindungsgemäße Arzneiformulierung enthält somit eine lipophile Phase, eine Mischung aus Tensid und Cotensid, eine hydrophile Phase sowie als Wirkstoff Ciclosporin in den in Anspruch 1 angegebenen Konzentrationen.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen kolloidalen Arzneistoffträgersysteme ist insbesondere in der Zusammensetzung aus ausschließlich dermatologisch verträglichen Inhaltsstoffen, in verhältnismäßig geringen Tensid/Cotensidgehalt sowie der geringen Teilchengröße der dispergierten Partikel zu sehen.

Aus stofflicher Sicht eignen sich für die lipophile Phase für die Arzneiformulierung nach der Erfindung insbesondere Öle, Wachse oder Fette. In bezug auf die lipophile Phase können für sich alle aus dem Stand der Technik bisher bekannten lipophilen Phasen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Triglyceride, Isopropylmyristat, 2-Octyldodecanol, Isopropylpalmittat oder Ölsäure. Die lipophile Phase ist mit 1-10 Gew.-% in der Formulierung enthalten.

Wesentliches Element der Arzneiformulierung nach der Erfindung ist die Mischung aus Tensid und Cotensid, die in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 20-30 Gew.-% eingesetzt wird. Aus stofflicher Sicht sind Tenside ausgewählt aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureestern und Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern bevorzugt. Beispiele für das Cotensid sind Poloxamere, Blockcopolymere aus Polyoxyethylen und Polyoxypropylen.

Ein besonders bevorzugtes Mischungsverhältnis ist ein Masseverhältnis von 1,5 bis 2,5 für das Tensid und 2,5 bis 3,5 für das Cotensid. Die Erfinder konnten nachweisen, daß insbesondere die Einhaltung dieses Tensid/Cotensid-Mischungsverhältnisses für die Stabilität und die Anwendbarkeit der Arzneiformulierung wichtig ist.

Wenn die Tensid/Cotensid-Mischung aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureestern und Poloxameren in einem Masseverhältnis von 2:3 besteht, konnten besonders gute Ergebnisse erzielt werden.

Die erfindungsgemäße Formulierung enthält weiterhin eine hydrophile Phase die, wie an und für sich aus dem Stand der Technik bekannt, aus Polyolen, Wasser

oder einem Polyol oder einer Polyol-Puffer-Mischung oder nur Puffer, bestehen kann. Die Konzentration dieses Bestandteiles beträgt 40-80 Gew.-%, bevorzugt 60-75 Gew.-%.

5

10

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß bei der hydrophilen Phase eine Mischung aus Propylenglycol und Wasser im Verhältnis von 1:10 bis 10:1 eingesetzt wird. Ein besonders bevorzugtes Mischungsverhältnis ist 2:1.

15

Erfindungsgemäß enthält die Arzneiformulierung als Wirkstoff Ciclosporin und/oder ein Derivat hiervon in einer Konzentration von 0,1-20 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist es, wenn die Arzneiformulierung Ciclosporin A und/oder seine Derivate enthält. Die bevorzugte Konzentration liegt hierbei im Bereich von 0,01-10 Gew.-%, besonders bevorzugt bei 0,5-5 Gew.-%.

20

Selbstverständlich ist es auch möglich, daß in der Arzneiformulierung neben Ciclosporin A und/oder seinen Derivaten ein weiterer Wirkstoff enthalten ist. Beispiel für derartige Wirkstoffe sind Corticosteroide, Antibiotika, Antimykotika und/oder Virustatika.

25

30

Wie an und für sich aus dem Stand der Technik bekannt, können der Arzneiformulierung nach der Erfindung auch die üblichen Additive wie Penetrationsenhancer zugesetzt werden. Wenn Penetrationsenhancer zugesetzt werden, sind Dimethylsulfoxid oder kurzkettige Alkohole in einer Konzentration von 5-10 Gew.-% bevorzugt.

35

Die erfindungsgemäße Arzneiformulierung liegt in kolloidaler Form vor. Bevorzugt ist es hierbei, wenn die disperse Phase Teilchendurchmesser in der Größenord-

nung von 5 bis 200 nm aufweist. Besonders bevorzugt liegen die Teilchendurchmesser im Größenbereich von 5 bis 100 nm.

5 Die erfindungsgemäße Arzneiformulierung ist besonders geeignet zur Prophylaxe entzündlicher Haut- und Schleimhauterkrankungen, zur Therapie und Prophylaxe der atopischen Dermatitis, zur Therapie und Prophylaxe der Psoriasis vulgaris.

10

Andere geeignete Verwendungen sind die Therapie und Prophylaxe von Kollagenosen, chronischen Wunden, Verbrennungen und/oder chronisch entzündlichen Haut- und Schleimhauterkrankungen sowie zur Therapie und Prophylaxe von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und zur Therapie und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen des Auges und nach Transplantationen.

15

20

Nachfolgend wird die Erfindung anhand verschiedener Zusammensetzungen und Untersuchungsergebnisse näher beschrieben.

Zusammensetzung und Herstellung der Vehikelsysteme

25

Es wurden drei kolloidale Arzneistoffträgersysteme entwickelt, deren Zusammensetzung aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

IPP-System		m [g]	% [w/w]
Ciclosporin A 2,0% (w/w) Tagat® O2/Synperonic® PE/L 101 2:3 20,0% (w/w) Isopropylpalmitat (IPP) 5,0% (w/w) Propylenglykol/Wasser 2:1 73,0% (w/w)	Ciclosporin A Tagat® O2 Synperonic® PE/L 101 Isopropylpalmitat Propylenglykol Wasser	0,2 0,8 1,2 0,5 4,87 ad 10,0	2,0 8,0 12,0 5,0 48,7 24,3
DMSO-System			
Ciclosporin A 2,0% (w/w) Tagat® O2/Synperonic® PE/L 121 2:3 20,0% (w/w) Ölsäure 5,0% (w/w) Dimethylsulfoxid (DMSO) 5,0% (w/w) Propylenglykol/Wasser 2:1 68,0% (w/w)	Ciclosporin A Tagat® O2 Synperonic® PE/L 121 Ölsäure Dimethylsulfoxid Propylenglykol Wasser	0,2 0,8 1,2 0,5 0,5 4,53 ad 10,0	2,0 8,0 12,0 5,0 5,0 45,3 22,7
ÖS-System			
Ciclosporin A 1,5% (w/w) Tagat® O2/Synperonic® PE/L 121 2:3 20,0% (w/w) Ölsäure 5,0% (w/w) Propylenglykol/Wasser 2:1 73,5% (w/w)	Ciclosporin A Tagat® O2 Synperonic® PE/L 121 Ölsäure Propylenglykol Wasser	0,15 0,8 1,2 0,5 4,9 ad 10,0	1,5 8,0 12,0 5,0 49,0 24,5

Tab. 1: Entwickelte kolloidale Arzneistoffträgersysteme

5

Die Herstellung der Systeme erfolgte durch die konkrete Abfolge der folgenden Schritte:

10

- Einwiegen des Arzneistoffs
- Zugabe der Tensid/Cotensidmischung
- gut verreiben
- Zugabe der erforderlichen Menge IPP
- gut mischen
- Zugabe der hergestellten Mischung aus Propylenglykol und Wasser
- Rühren bis zum Klarwerden, evtl. kurze Behand-

15

lung des kolloidalen Systems mit Ultraschall

Als Emulgatoren wurden Polyoxyethylenglycerolmonooleat (Tagat® O2) sowie Poloxamere (Synperonic® PE/L 101 bzw. 121) ausgewählt. Für die Herstellung der Vehikelsysteme hat sich dabei eine Kombination aus beiden im Verhältnis 2:3 Massenanteile als besonders geeignet erwiesen.

Mischungen der beiden Tenside sowie von Propylenglykol/Wasser wurden im voraus hergestellt. Zunächst wurde der pulverisierte Arzneistoff mit der Tensidmischung sorgfältig angerieben und dann die lipophile Phase (Isopropylpalmitat oder Ölsäure) zugesetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe der hydrophilen Phase (Propylenglykol/Wasser-Mischung) und Rühren bis zum Klarwerden. DMSO wurde zuletzt eingearbeitet. Falls erforderlich, wurden die Systeme für einige Minuten im Ultraschallbad belassen.

Als lipophile Komponenten wurden Isopropylpalmitat bzw. Ölsäure eingesetzt, die beide als Lösungsmittel für CsA fungieren. Weiterhin erfüllt die Ölsäure die Funktion eines Penetrationsenhancers, um die Permeation des CsA durch das Stratum corneum zu erleichtern. Dimethylsulfoxid wurde zugesetzt zur Verbesserung der Löslichkeit des CsA im Vehikel und wegen seiner penetrationsfördernden Eigenschaften. Als Tensid/Cotensid-Mischung wurden Polyoxyethylenglycerolmonooleat, das in 100%iger Konzentration reaktionslos von Humanhaut vertragen wird und gut schleimhautverträglich ist, sowie Poloxamere, die für die intravenöse Administration zugelassen sind, ausgewählt.

Charakterisierung der Vehikelsysteme

Die Arzneistoffträgersysteme wurden u.a. mit Hilfe der dynamischen Laserlichtstreuung charakterisiert. Dieses Verfahren ist zur Größenbestimmung kolloidaler Partikel in flüssigen Medien geeignet. Für die arzneistofffreien Formulierungen konnten Teilchendurchmesser von circa 20 nm ermittelt werden.

10

Analytik

Die Bestimmung des CsA erfolgte mit Hilfe einer HPLC-Methode (modifiziert nach Merck KgaA. - Darmstadt). Die technischen Daten sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

15

HPLC-Anlage	Merck-Hitachi L-4250 UV-VIS Detektor AS-4000A Intelligent Autosampler D-6000A Interface L-6200A Intelligent Pump
stationäre Phase	Lichrospher® RP select B (Merck), 125x4 mm ID, 5 µm
mobile Phase	Acetonitril/Wasser 70/30 (V/V)
Fluß	1 ml/min, isokratisch
Temperatur	60°C
Detektion	UV 210 nm

20

Tab. 2: Analytische Daten

Liberationsuntersuchungen

Mit Hilfe eines Mehrschichtmembranmodellsystems wurde die in-vitro-Freisetzung des Arzneistoffs aus den oben genannten Formulierungen in Abhängigkeit von der Zeit untersucht.

25

Die einzelnen Zellen des Modells bestanden jeweils aus Grund- und Deckscheibe, zwischen denen die Membranschichten angeordnet wurden. Über eine Aussparung der Deckscheibe (4cm^2) wurde eine definierte Menge an Formulierung (10-20mg) auf die Membranen appliziert. Als Akzeptor dienten Dodecanol-Collodium-Membranen mit einem Gehalt von 2% Dodecanol, die mit Hilfe eines Filmziehgeräts hergestellt wurden. Über die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit von CsA in Dodecanol konnte die Aufnahmekapazität des Akzeptors ermittelt werden. Dies ist wichtig, um sicherzustellen, daß das Erreichen der Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs in den Membranen nicht der limitierende Faktor der Liberation ist. Durch die Verwendung von drei übereinander gelegten Membranen wurden Sink-Bedingungen im Akzeptor gewährleistet.

Während der Versuchsdauer (30, 100, 300 und 1000 Minuten) wurde das Modell bei $32\pm 1^\circ\text{C}$ temperiert. Nach Ablauf der Versuchszeit wurde die überschüssige Formulierung vorsichtig entfernt, die Membranen getrennt, mit einem Ethanol-Wasser-Gemisch (80/20; V/V) extrahiert und einer Gehaltsbestimmung mittels HPLC unterzogen. Es wurde pro Versuchszeit eine Fünffachbestimmung durchgeführt.

Aus Abbildung 1 ist erkennbar, daß alle drei Formulierungen bereits nach 30 Minuten ~25% des enthaltenen CsA freisetzen. Bei längeren Versuchszeiten erhöht sich die liberierte Arzneistoffmenge. In Abbildung 2 sind zum besseren Vergleich der unterschiedlich konzentrierten Vehikel die liberierten Arzneistoffmengen pro 10 mg applizierter Formulierung dargestellt.

Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu gewährleisten, daß eine ausreichende Freisetzung von CsA aus den Vehikeln erfolgt und damit die Voraussetzung für eine Penetration in die menschliche Haut erfüllt ist.

Penetrationsuntersuchungen

Es wurde Humanhaut der Mamma verwendet, die durch Mammareduktionsplastiken gewonnen wurde. Die zuge schnittenen Hautstücke wurden bei -3°C gelagert. Nach dem Auftauen wurde die an der Oberfläche haftende Flüssigkeit mit einem Watteträger entfernt und die definierte Fläche von $3,14\text{ cm}^2$ ausgestanzt. Auf die Oberfläche wurden etwa 6mg des radioaktiv markierten Testpräparates je cm^2 so aufgetragen, daß ein möglichst gleichmäßiger Film auf der Hautoberfläche entstand. Anschließend wurde das Hautstück auf einer Gaze liegend in die auf 32°C temperierte Franz'sche Diffusionszelle gespannt. Selbige wurde vor Versuchsbeginn im gefüllten Zustand einer 30minütigen Equilibrierungsphase unterzogen. An die Hautunterseite bzw. die Gaze grenzte direkt das Akzeptormedium, das zur Verringerung der Diffusionsschichtdicke stetig gerührt wurde. Um physiologische Bedingungen zu simulieren, wurde isotone NaCl-Lösung als Akzeptorflüssigkeit verwendet. Die Untersuchungen wurden jeweils an 3 verschiedenen Operationspräparaten als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Nach Ablauf der Einwirkungsdauer wurden die Hautstücke herausgenommen und mit Hilfe von Stecknadeln auf einer mit Aluminiumfolie ummantelten Styroporbox fixiert. Anschließend wurde das Testpräparat mit einem Mulltupfer abgewischt.

Das Entfernen des Stratum corneum erfolgte durch eine Schablone, die eine kreisrunde Aussparung ($d=16\text{mm}$) enthielt. Durch diese Aussparung wurden 20 Tesafil-
mabrisse (Tesa Film® 4 204, $33\text{ m} \times 19\text{ mm}$; Fa. Beiers-
dorf AG, Hamburg) von einer $2,0106\text{ cm}^2$ großen Haut-
oberfläche entfernt. Jeweils zwei nacheinander gewon-
nene Abrisse wurden zusammen vermessen.

Aus dem übrigen Hautstück wurden mittels einer Kro-
mayer-Stanze (Durchmesser 6 mm ; Stiefel Laboratorium
GmbH, Offenbach) etwa aus der Mitte des Hautareals 3
Zylinder mit einer Gesamtoberfläche von $0,848\text{ cm}^2$
ausgestanzt. Mit einem Gefriermikrotom wurden die so
gewonnenen Gewebszylinder nacheinander auf -40°C
tiefgefroren und horizontal zur Hautoberfläche aufge-
schnitten. Dabei wurden $10 \times 20\text{ }\mu\text{m}$ -Schnitte zur Entfer-
nung der vitalen Epidermisanteile und $15 \times 80\text{ }\mu\text{m}$ -
Schnitte zur Aufarbeitung des Korioms entnommen. Da-
nach blieben ein Koriumrest (Stumpf) und das Akzep-
tormedium übrig.

Aus den Abbildungen 3-5 ist ersichtlich, daß bei al-
len drei Formulierungen bereits nach 30 Minuten $>25\%$
(IPP 35% , ÖS 32% , DMSO 27%) des enthaltenen CsA bis
in den Akzeptor penetriert sind. Bei längeren Ver-
suchszeiten erhöht sich die penetrierte Arzneistoff-
menge geringfügig. In den Abbildungen 6-8 sind zum
besseren Vergleich der unterschiedlich konzentrierten
Vehikel die penetrierten Arzneistoffmengen in μg dar-
gestellt.

Die bisher publizierten galenischen Daten von ciclos-
porinhaltigen Präparationen für die topische Anwen-
dung zeigen eine unzureichende Liberation und/oder
Penetration der Wirksubstanz. Dabei sind hydrophile
und lipophile Standardsysteme bzw. liposomale Zube-

reitungen untersucht worden. Vielfach finden sich auch in den Publikationen keine exakten Hinweise auf die Inhaltsstoffe der verwendeten Präparationen, die Art der Herstellung oder die galenischen Daten. Für den ausbleibenden klinischen Effekt werden zwei Gründe angegeben. Erstens geht man wegen der starken Lipophilie von CsA von einer zu geringen Liberation und/oder Penetration des Wirkstoffes in die korialen Schichten der Haut aus. Zweitens wird in der hohen molaren Masse ein deutlich penetrationsinhibierender Faktor gesehen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erstmals Liberations- und Penetrationsraten von ca. 25-30% der applizierten Wirkstoffkonzentration in den ersten 30 bis 100 Minuten an gesunder, also barriereintakter Haut ex vivo. Grundsätzlich ist an lässionaler Haut (z.B. psoriatischer Plaque) im Vergleich zu gesunder Haut von günstigeren Penetrationsbedingungen auszugehen.

Die topische Applikation von CsA ergibt im Vergleich zur systemischen Therapie deutliche Vorteile. Bei einer topischen Applikation ist auch bei großflächiger Behandlung mit minimalen und nicht klinisch relevanten systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Die bekannten unerwünschten Arzneistoffwirkungen, insbesondere Nierenfunktionsstörung und arterielle Hypertonie, sind nicht oder in einem geringeren Maße zu erwarten. Eine Verwendung kann sogar für Patienten in Frage kommen, die bereits durch eine systemische Therapie Nebenwirkungen entwickelt haben und deshalb nicht mehr mit CsA behandelt werden. Darüber hinaus ergibt sich durch die topische Applikation ein erweitertes Wirkungsspektrum. Bei einer Vielzahl von entzündlichen Dermatosen steht die Bildung und Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO), welches aus L-Arginin durch das Enzym NO-Synthase gebildet wird, im Zentrum

der Pathogenese. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, daß die Vermittlung und Unterhaltung der Entzündung bei der Psoriasis wesentlich durch NO vermittelt wird. CsA ist bekanntlich ein suffizienter Blocker der NOS, die durch die Isoenzyme eNOS und iNOS auch in dermalen mikrovaskulären Endothelzellen präsent ist und durch eine hohe Gewebekonzentration an CsA nach topischer Applikation stärker inhibiert wird als nach systemischer Applikation. Zudem hat CsA auch einen proliferationsinhibierenden Effekt auf Keratinozyten, der bei topischer Applikation auf psoriatischer Haut synergistisch die Wirkung beeinflusst. Günstig wäre auch eine Kosteneindämmung pro Fall durch die geringere benötigte Menge an CsA.

Nachteile der topischen Applikation und der damit verbundenen erniedrigten Systemkonzentration werden vor allem in der ausbleibenden Wirkung auf die Lymphknoten gesehen, in denen wesentliche Aktivierungsvorgänge auf T-zellulärer Ebene ablaufen. Darüber hinaus wird ein therapeutischer Effekt bei Psoriasis arthropathica nicht zu erwarten sein.

Die vorliegenden Untersuchungen weisen erstmals nach, daß es gelungen ist, ein galenisches System zu entwickeln, welches die Voraussetzungen für eine Penetration von CsA in ausreichender Konzentration bis in die oberen Koriumschichten erfüllt. Es liegen stabile Vehikelsysteme vor, in die ausreichend CsA eingearbeitet werden kann. Die Beladung des Systems ist absichtlich sehr hoch gewählt worden, um die galenischen Eigenschaften der Systeme auszureizen und günstige Voraussetzungen für eine klinische Applikation zu schaffen. Geringere CsA-Konzentrationen sind bei ausreichender klinischer Wirksamkeit problemlos zu realisieren. Die Liberationsuntersuchungen weisen

nach, daß in relevanter Zeit Arzneistoffmengen zwischen 25 und 40% freigesetzt werden und für die Penetration in die Haut zur Verfügung stehen.

5 Von entscheidender Bedeutung für die präklinische Entwicklung werden die Penetrationsuntersuchungen unter ex vivo-Bedingungen bewertet. Sie verdeutlichen, daß nach relevanter Applikationsdauer (30-100 min) eine Penetration von ca. 25-30% der Wirkstoffkonzentration in bzw. durch die korialen Schichten erfolgt und somit am gewünschten Wirkort zur Verfügung stehen.

15 Die Inhaltsstoffe der Präparationen sind nach dermatologischen Gesichtspunkten ausgewählt worden. Es sind keine hochpotent sensibilisierenden Substanzen enthalten, und Selbstversuche haben eine gute Verträglichkeit gezeigt, die eine irritative oder toxische Wirkung auch unter Barrierefunktionsstörungen bei verschiedenen Dermatosen sehr unwahrscheinlich erscheinen lassen. Als Hauptindikationsgebiete ergeben sich die Psoriasis vulgaris vom chronisch stationären Typ bzw. die atopische Dermatitis. Darüber hinaus ergeben sich in Anlehnung an die systemische Therapie eine Vielzahl von möglichen Indikationen. Insbesondere wird der Einsatz bei Kollagenosen, Verbrennungen, Haut- oder Schleimhauttransplantationen und chronischen Wunden für möglich gehalten.

30 Die Anwendung der Systeme ist nicht nur für die äußere Haut vorgesehen. Grundsätzlich ergibt sich auch die Möglichkeit einer Applikation am Auge nach Hornhauttransplantation oder zur Therapie des vernarbenden Schleimhautpemphigoids bzw. eine Applikation im Mundschleimhautbereich bei Lichen ruber mucosae bzw. als Klistier bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

kungen (z.B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) ggf. auch durch intraluminale Aufschäumung.

Patentansprüche

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
1. Arzneiformulierung in kolloidaler Form zur topischen Anwendung für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut und/oder Hautanhangsgebilde und/oder Schleimhäute, einschließlich Schleimhäute des Verdauungstraktes, Urogenitaltraktes sowie Bronchialsystems und/oder Konjunktiven, enthaltend
- a) eine lipophile Phase in einer Menge von 1-10 Gew.-%,
- b) eine Mischung aus Tensid und Cotensid in einer Menge von 1-50 Gew.-%,
- c) eine hydrophile Phase in einer Menge von 40-80 Gew.-% und
- d) als Wirkstoff Ciclosporin und/oder Derivate hiervon in einer Konzentration von 0,1-20 Gew.-%.
2. Arzneiformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Phase ausgewählt ist aus pharmazeutischen Ölen, Wachsen oder Fetten.
3. Arzneiformulierung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Phase ausgewählt ist aus Triglyceriden, Isopropylmyristat, 2-Octyldodecanol, Isopropylpalmitat oder Ölsäure.
4. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-3,
- dadurch gekennzeichnet, daß

das Tensid ausgewählt ist aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureestern und Polyoxyethylensorbitanfettsäure-estern.

- 5 5. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß das Cotensid ausgewählt ist aus Poloxameren, Blockcopolymere aus Polyoxyethylen und Polyoxypropylen.
- 10 6. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tensid-Cotensid-Mischung in einem Masseverhältnis von 1,5 bis 2,5 für das Tensid und 2,5 bis 3,5 für das Cotensid, eingesetzt ist.
- 15 7. Arzneiformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Tensid-Cotensid-Mischung aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureester und Poloxameren in einem Massenverhältnis von 2:3 besteht.
- 20 8. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Phase ausgewählt ist aus Polyolen, Wasser oder Polyol-Puffer-Mischungen.
- 25 9. Arzneiformulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Phase eine Mischung aus Propylenglycol und Wasser im Verhältnis von 1:10 bis 10:1, bevorzugt 2:1 ist.
- 30 10. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß Ciclosporin A und/oder seine Derivate in einer Konzentration von 0,01-10 Gew.-%, bevorzugt 0,5-5 Gew.-% enthalten sind.
- 35

- 5 11. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß neben Ciclosporin A und/oder seinen Derivaten mindestens ein weiterer Wirkstoff, z.B. Corticosteroid enthalten ist.
- 10 12. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Penetrationsenhancer, wie z.B. Dimethylsulfoxid oder kurzkettige Alkohole in einer Konzentration von 5-10 Gew.-% enthalten sind.
- 15 13. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, daß die disperse Phase Teilchendurchmesser in der Größenordnung von 5 bis 200 nm aufweist.
- 20 14. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, zur Therapie und Prophylaxe entzündlicher Haut- und Schleimhauterkrankungen.
- 25 15. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, zur Therapie und Prophylaxe der atopischen Dermatitis.
- 30 16. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, zur Therapie und Prophylaxe der Psoriasis vulgaris.
- 35 17. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, zur Therapie und Prophylaxe von Kollagenosen, chronischen Wunden, Verbrennungen und/oder chronisch entzündlichen Haut- und Schleimhauterkrankungen.

18. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, zur Therapie und Prophylaxe von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

5

19. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, zur Therapie und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen des Auges.

10

20. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, zur Therapie und Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneiformu-
lierung in kolloidaler Form zur topischen Anwendung
für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Verände-
rungen der Haut und/oder Hautanhangsgebilde und/oder
Schleimhäute, einschließlich Schleimhäute des Verdau-
10 ungstraktes, Urogenitaltraktes sowie Bronchialsystems
(und/oder Konjunktiven, enthaltend eine lipophile Pha-
se in einer Menge von 1-10 Gew.-%, eine Mischung aus
Tensid und Cotensid in einer Menge von 1-50 Gew.-%,
eine hydrophile Phase in einer Menge von 40-80 Gew.-%
15 und als Wirkstoff Ciclosporin und/oder Derivate hier-
von in einer Konzentration von 0,1-20 Gew.-%.

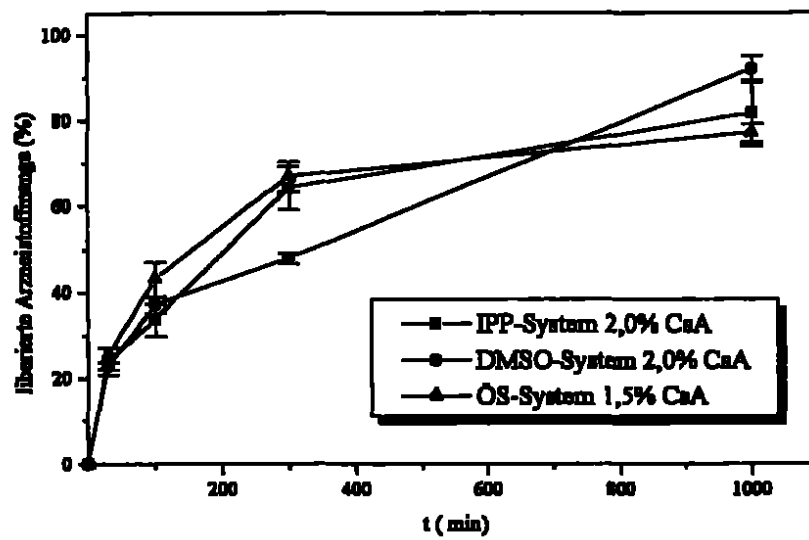


Abb. 1 liberierte Arzneistoffmenge (in %) in Abhängigkeit von der Zeit, $\bar{x} \pm s$, n=5

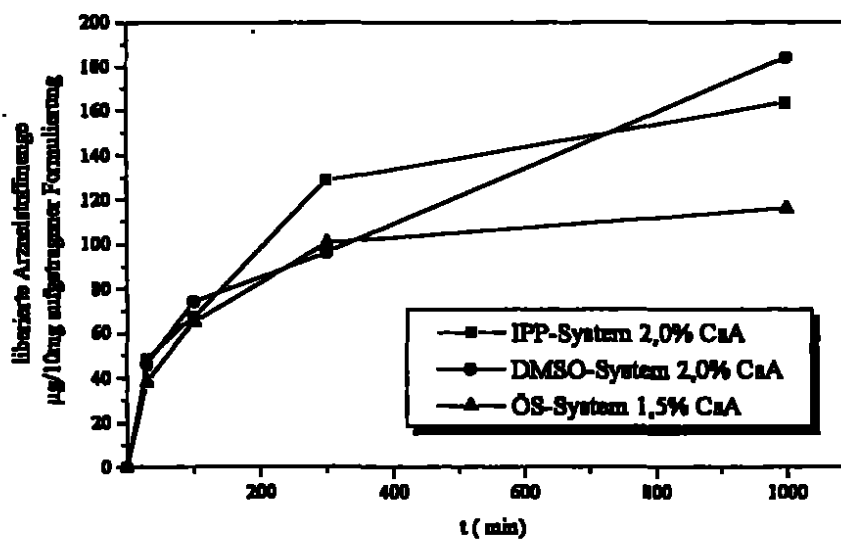


Abb. 2 liberierte Arzneistoffmenge in µg/10mg applizierter Formulierung in Abhängigkeit von der Zeit

2/7
DMSO-System

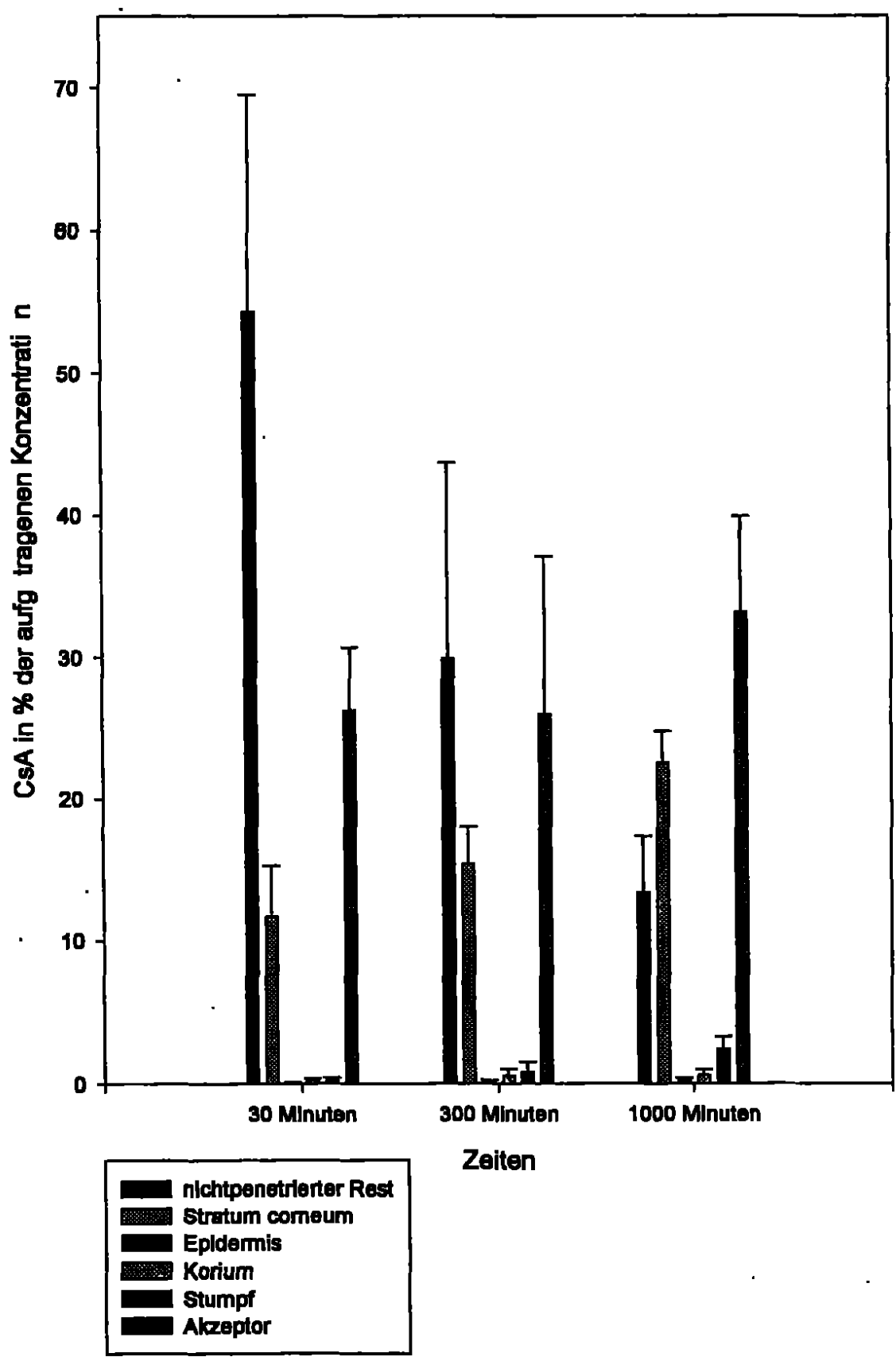


Abb. 3

3/7
IPP-System

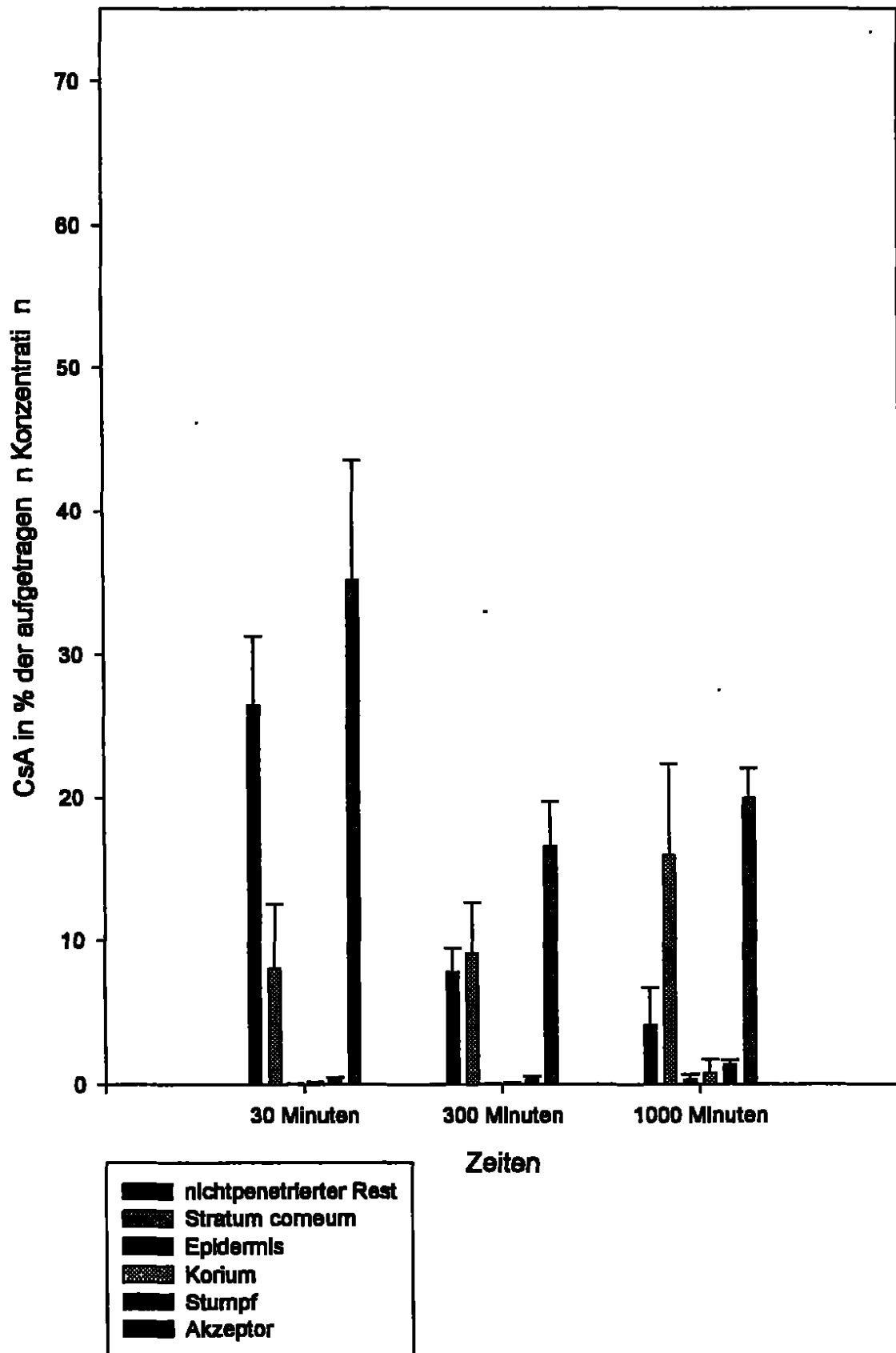


Abb. 4

ÖS-System

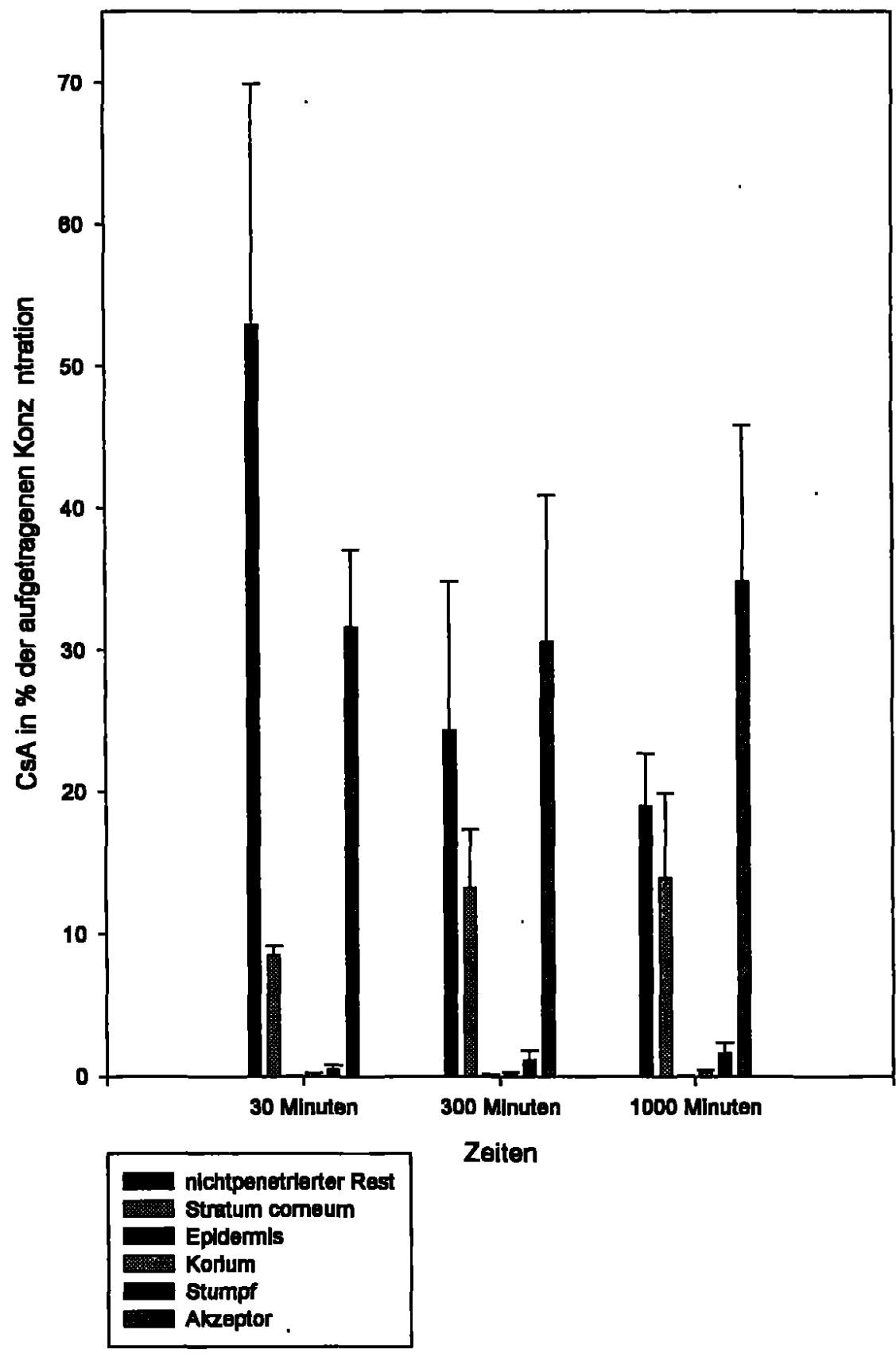


Abb. 5

DMSO-System

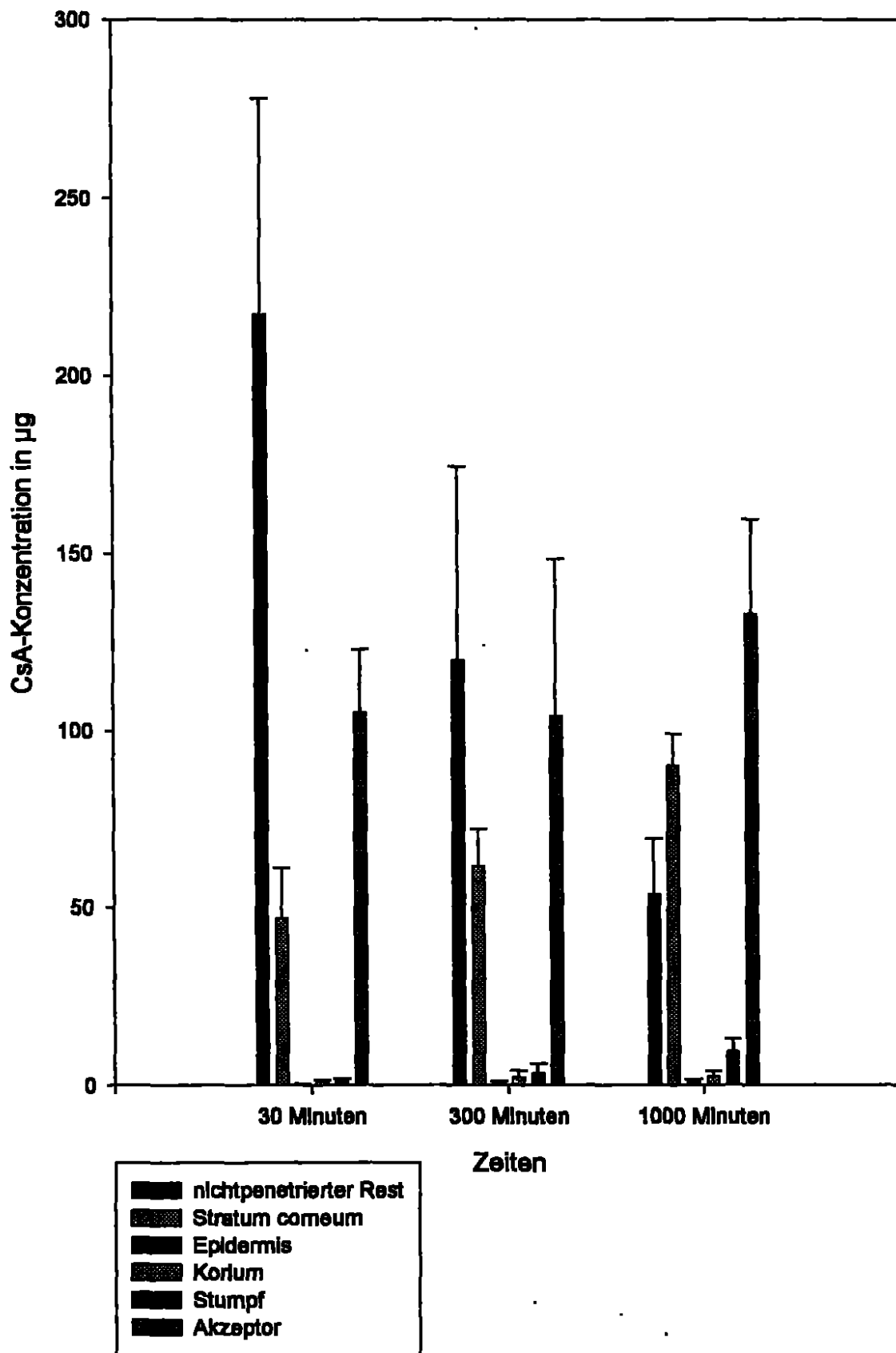


Abb. 6

6/7

IPP-System

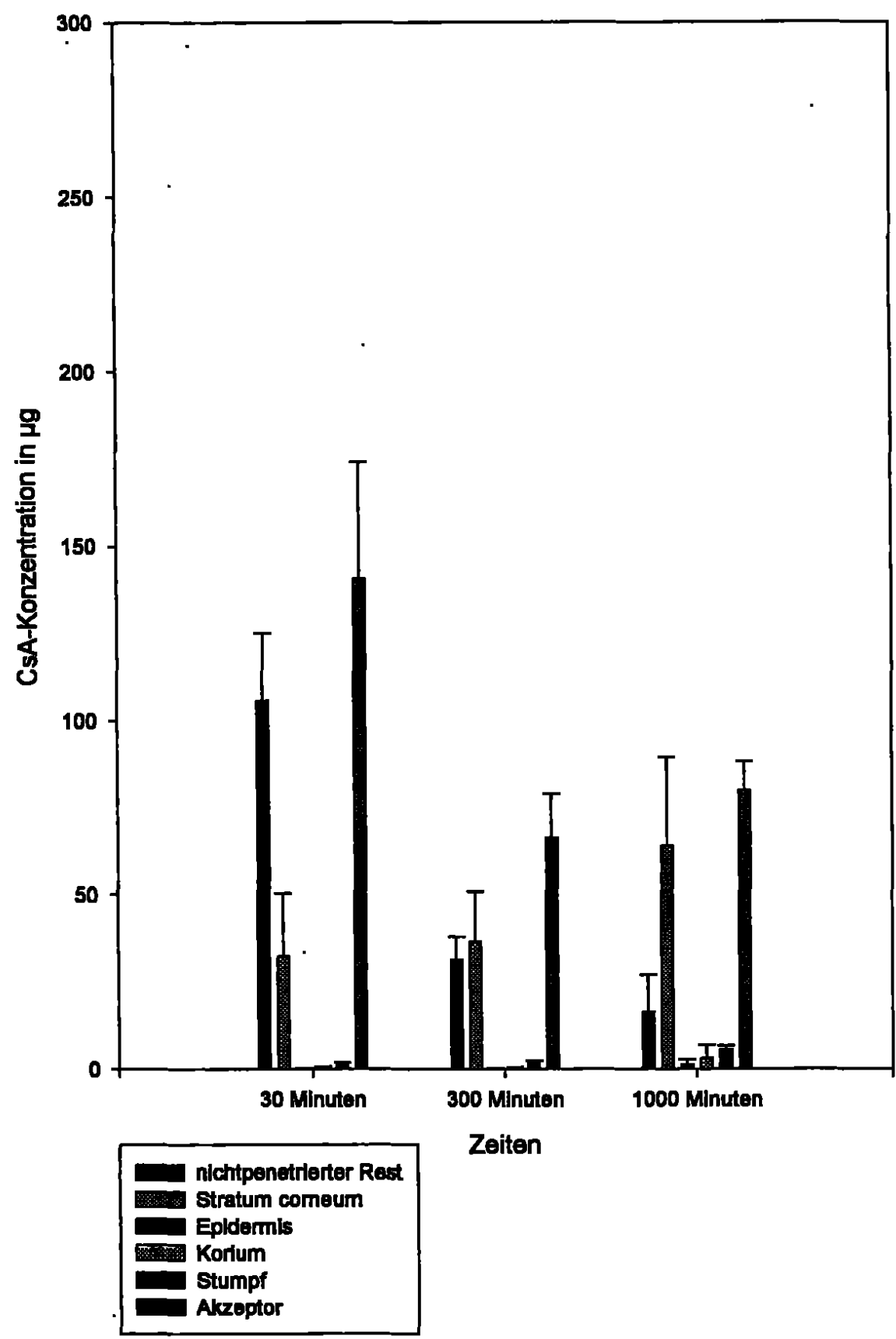


Abb. 7

7/7

ÖS-System

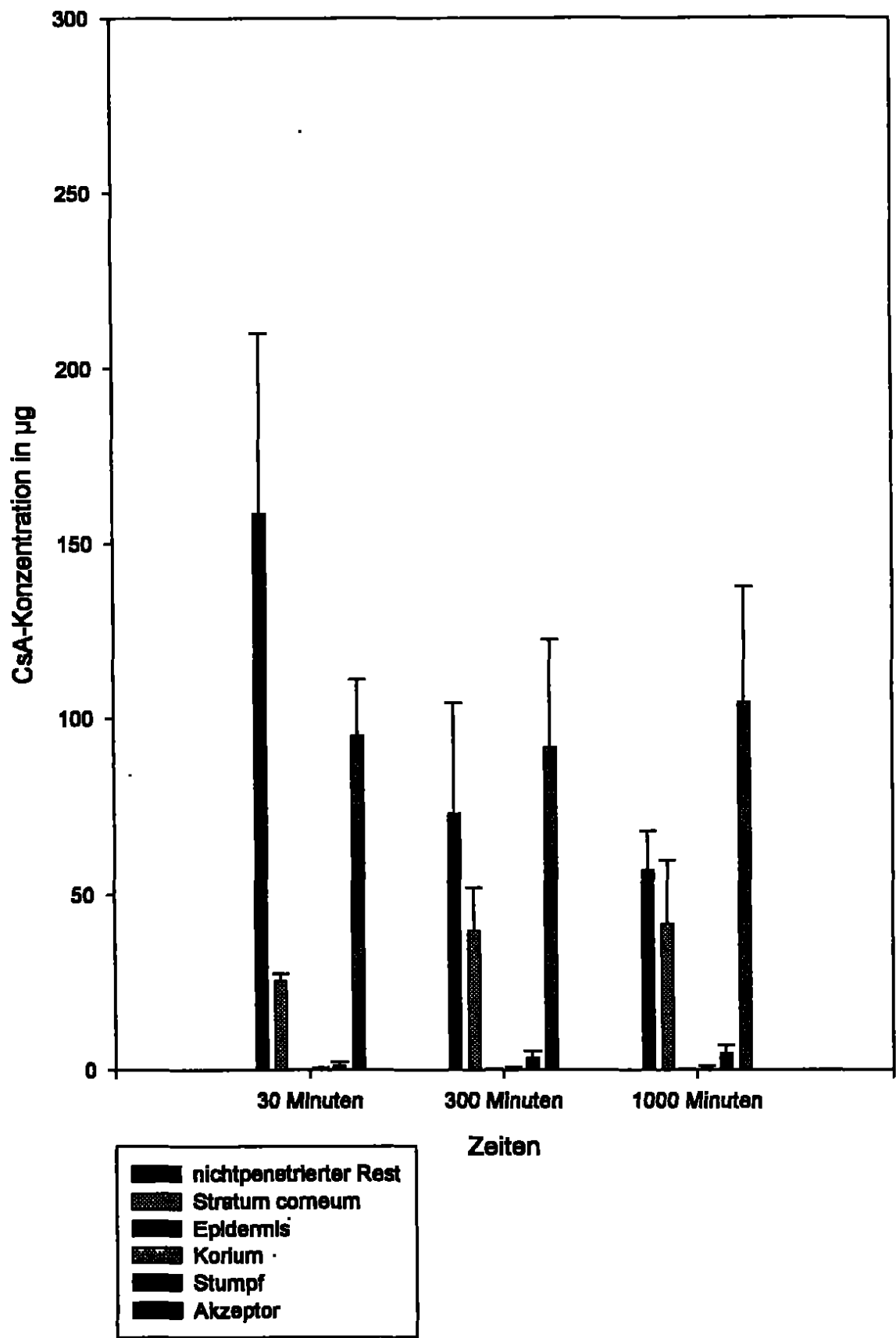


Abb. 8

Pharmaceutical Formulation comprising Cyclosporin and Use thereof

The invention relates to colloidal pharmaceutical carrier systems, comprising cyclosporin, for topical application on skin and mucous membrane, comprising a surfactant/co-surfactant mixture (polyoxyethylene glycerol monooleate/poloxamers), a hydrophilic phase, e.g. propylene glycol/water mixtures, a lipophilic phase (isopropyl palmitate or oleic acid) and penetration enhancers.

This invention relates in particular to pharmaceutical formulations comprising cyclosporin A (CsA) for topical application for the therapy of pathological changes of the skin, integumentary structures of the skin or the mucous membranes, in particular atopic dermatitis and psoriasis vulgaris, the use of these formulations and a method for production thereof.



It is known that CsA is a cyclic peptide comprising 11 amino acids, with a molar mass of 1202 g/mol, which is produced from the soil fungus *tolypocladium inflatum*. CsA is soluble in water only with great difficulty (< 0.04 mg/ml at 25°C), whereas it is readily soluble in oils and alcohols. Its immune-modulating effect is based on inhibiting the release of interleukin-1 from macrophages and of interleukin-2 from T-helper cells, which in turn activate cytotoxic T-precursor cells, from which the cytotoxic T-cells arise. The transcription of the genes which encode the mentioned cytokines is hereby inhibited. CsA only thereby affects the naturally occurring body defence to a small extent. From a galenic point of view, the pharmaceutical is a substance which is particularly unsuitable for topical therapy because the high lipophily makes penetration through the epidermal lipid barrier appear virtually impossible. There is indicated as a reason for the failure of previous attempts at production and application of different lipophilic, hydrophilic and liposomal preparations for topical application, generally inadequate penetration of the pharmaceutical.

In dermatology, CsA has proved to be particularly useful in systematic application for the treatment of severe psoriasis and atopic dermatitis. In addition, reports and studies exist with respect to the effectiveness after systemic application in the case of a multiplicity of further inflammatory dermatoses (e.g. dermatitis ulcerosa, lichen ruber, actinic reticuloid, disseminated granuloma annulare).

In WO 9302664, W/O microemulsions are described which contain a lipophilic phase (medium-chain triglycerides and a surfactant with a low HLB value in the ratio 5 : 1 to 1.5 : 1), an aqueous hydrophilic phase, a surfactant with a high HLB value and a water-soluble therapeutic agent.

GB 2222770 comprises microemulsion preconcentrates comprising CsA, a hydrophilic phase (propylene glycol or partial ether of low-molecular mono- or polyoxyalkane diols) (transcutol/glycofurol), a lipophilic phase

(medium-chain triglycerides and a surfactant) (Cremophor RH 40). The systems are suitable for peroral application and improve the bioavailability compared with existing systems.

EP 760237 describes O/W microemulsions for water-insoluble pharmaceutically active substances such as CsA which are completely dissolved in the dispersed oil droplets. The systems comprise a C₈-C₂₀ substituted plant triglyceride, lecithin and another surfactant and a hydrophilic phase containing propylene glycol.

WO 9722358 includes microemulsion preconcentrates with CsA, the pharmaceutical being dissolved in a system, comprising hydrophobic, (tocopherols or tocopherol derivatives) and hydrophilic components (propylene carbonate and polyethylene glycol with a molecular weight < 1000) and also surfactant.

The previously described systems have however some substantial disadvantages. For solubilisation, partly organic solvents are used which must be removed subsequently again from the formulation without leaving any residue. Often, surfactant/co-surfactant combinations for improving the solubility of the pharmaceutical are used in too high concentrations (more than 20% m/m). Some publications mention systems which are not composed exclusively of skin-compatible ingredients. Some microemulsion preconcentrates are described, the actual structure of which is intended to be formed in situ only after application. Furthermore, the existing systems have much greater particle diameters.

It is therefore the object of the present invention to propose a new colloidal pharmaceutical carrier system which essentially comprises dermatologically tolerable ingredients, this pharmaceutical carrier system being intended at the same time to have relatively low surfactant/co-surfactant contents.



The object is achieved by the characterising features of patent claim 1. The invention is achieved by the features of claims 14 to 20 with respect to usage.

According to the invention, it is therefore proposed that the pharmaceutical formulation in colloidal form comprises four essential components. The pharmaceutical formulation according to the invention comprises hence a lipophilic phase, a mixture of surfactant and co-surfactant, a hydrophilic phase and cyclosporin as active ingredient in the concentrations indicated in claim 1.

The advantage of the colloidal pharmaceutical carrier systems according to the invention can be seen in particular in the composition of exclusively dermatologically tolerable ingredients, in relatively low surfactant/co-surfactant contents and also the small particle size of the dispersed particles.

From a material point of view, in particular oils, waxes or fats are particularly suitable for the lipophilic phase for the pharmaceutical formulation according to the invention. With respect to the lipophilic phase, all the lipophilic phases which are known per se to date from the state of the art can be used. Particularly preferred are triglycerides, isopropyl myristate, 2-octyldodecanol, isopropyl palmitate or oleic acid. The lipophilic phase is contained in the formulation with 1 - 10% by weight.

An essential element of the pharmaceutical formulation according to the invention is the mixture of surfactant and co-surfactant, which is used in a quantity of 1 - 50% by weight, preferably 20 - 30% by weight. From a material point of view, surfactants selected from polyoxyethylene glycerol fatty acid esters and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters are

B

preferred. Examples of the co-surfactant are poloxamers, block copolymers of polyoxyethylene and polyoxypropylene.

A particularly preferred mixture ratio is a mass ratio of 1.5 to 2.5 for the surfactant and 2.5 to 3.5 for the co-surfactant. The inventors were able to prove that in particular maintaining this surfactant/co-surfactant mixture ratio is important for the stability and applicability of the pharmaceutical formulation.

If the surfactant/co-surfactant mixture comprises polyoxyethylene glycerol fatty acid esters and poloxamers in a mass ratio of 2 : 3, particularly good results could be achieved.

The formulation according to the invention contains in addition a hydrophilic phase which, as is known per se from the state of the art, can comprise polyols, water or a polyol or a polyol buffer mixture or only buffer. The concentration of this component is 40 - 80% by weight, preferably 60 - 75% by weight.

A further advantageous embodiment of the invention provides, in the case of the hydrophilic phase, that a mixture of propylene glycol and water in the ratio of 1 : 10 to 10 : 1 is used. A particularly preferred mixture ratio is 2 : 1.

According to the invention, the pharmaceutical formulation comprises as active ingredient cyclosporin and/or a derivative thereof in a concentration of 0.1 - 20% by weight. It is particularly preferred if the pharmaceutical formulation comprises cyclosporin A and/or derivatives thereof. The preferred concentration is hereby in the range of 0.01 - 10% by weight, particularly preferred at 0.5 - 5% by weight.

It is of course also possible that a further active ingredient is contained in the pharmaceutical formulation in addition to cyclosporin A and/or

derivatives thereof. Examples of active ingredients of this type are corticosteroids, antibiotics, antimycotics and/or virustatics.

As is known per se from the state of the art, also the normal additives, such as penetration enhancers, can be added to the pharmaceutical formulation according to the invention. If penetration enhancers are added, dimethyl sulphoxide or short-chain alcohols in a concentration of 5 – 10% by weight are preferred.

The pharmaceutical formulation according to the invention occurs in colloidal form. It is hereby preferred if the disperse phase has particle diameters in the order of magnitude of 5 to 200 nm. For particular preference, the particle diameters are in the dimension range of 5 to 100 nm.

The pharmaceutical formulation according to the invention is particularly suitable for the prophylaxis of inflammatory skin and mucous membrane diseases, for the therapy and prophylaxis of atopic dermatitis, for the therapy and prophylaxis of psoriasis vulgaris.

Other suitable uses are the therapy and prophylaxis of collagenoses, chronic wounds, burns and/or chronically inflammatory skin and mucous membrane diseases, and also for the therapy and prophylaxis of chronically inflammatory bowel diseases and for the therapy and prophylaxis of inflammatory diseases of the eye and after transplants.

The invention is described subsequently in more detail by means of various compositions and test results.

Composition and production of the vehicle systems

Three colloidal pharmaceutical carrier systems were developed, the composition of which is evident from Table 1.

IPP-system		m[g]	% [w/w]
Cyclosporin A 2.0% (w/w)	Cyclosporin A	0.2	2.0
Tagat® O2/Synperonic® PE/L 101 2:3	Tagat® O2	0.8	8.0
20.0% (w/w)	Synperonic® PE/L 101	1.2	12.0
Isopropyl palmitate (IPP) 5.0% (w/w)	Isopropyl palmitate	0.5	5.0
Propylene glycol/water 2:1 73.0% (w/w)	Propylene glycol	4.87	48.7
	water	ad	24.3
		10.0	
DMSO-system			
Cyclosporin A 2.0% (w/w)	Cyclosporin A	0.2	2.0
Tagat® O2/Synperonic® PE/L 121 2:3	Tagat® O2	0.8	8.0
20.0% (w/w)	Synperonic® PE/L 121	1.2	12.0
Oleic acid 5.0% (w/w)	Oleic acid	0.5	5.0
Dimethyl sulphoxide (DMSO) 5.0% (w/w)	Dimethyl sulphoxide	0.5	5.0
Propylene glycol/water 2:1 68.0% (w/w)	Propylene glycol	4.53	45.3
	water	ad	22.7
		10.0	
A-system			
Cyclosporin A 1.5% (w/w)	Cyclosporin A	0.15	1.5
Tagat® O2/Synperonic® PE/L 121 2:3	Tagat® O2	0.8	8.0
20.0% (w/w)	Synperonic® PE/L 121	1.2	12.0
Oleic acid 5.0% (w/w)	Oleic acid	0.5	5.0
Propylene glycol/water 2:1 73.5% (w/w)	Propylene glycol	4.9	49.0
	water	ad	24.5
		10.0	

Tab. 1: Developed colloidal pharmaceutical carrier systems

The production of the systems was effected by the concrete sequence of the following steps:

- weighing out the pharmaceutical
- addition of the surfactant/co-surfactant mixture
- thorough pulverisation
- addition of the required quantity of IPP
- thorough mixing
- addition of the produced mixture of propylene glycol and water
- agitation until becoming clear, possible short treatment of the colloidal system with ultrasound.

As emulsifiers, polyoxyethylene glycerol monooleate (Tagat® O2) and poloxamers (Synperonic® PE/L 101 or 121) were selected. For the production of the vehicle systems, a combination of both in the ratio 2 : 3 mass proportions proved thereby to be particularly suitable.

Mixtures of the two surfactants and of propylene glycol/water were produced in advance. Firstly, the pulverised pharmaceutical was carefully ground with the surfactant mixture and then the lipophilic phase (isopropyl palmitate or oleic acid) was added. Subsequently, the addition of the hydrophilic phase (propylene glycol/water mixture) and agitation until becoming clear was effected. DMSO was incorporated finally. If required, the systems were left for a few minutes in the ultrasonic bath.

Isopropyl palmitate or oleic acid, which both function as solvents for CsA, were used as lipophilic components. In addition, the oleic acid fulfils the function of a penetration enhancer in order to facilitate the permeation of the CsA through the stratum corneum. Dimethyl sulphoxide was added in order to improve the solubility of the CsA in the vehicle and because of its penetration-promoting properties. Poxoxyethylene glycerol monooleate, which is tolerated by human skin without reaction in a 100% concentration and is tolerated well by the mucous membrane, and also poloxamers, which are permitted for intravenous administration, were selected as surfactant/co-surfactant mixture.

Characterisation of the vehicle systems

The pharmaceutical carrier systems were characterised inter alia by means of dynamic laser light scattering. This method is suitable for determination of the size of colloidal particles in liquid media. Particle diameters of approximately 20 nm were able to be determined for the pharmaceutical-free formulations.

Analysis

The determination of the CsA was effected by means of an HPLC method (modified according to Merck KgaA – Darmstadt). The technical data are evident in Table 2.

HPLC unit	Merck-Hitachi L-4250 UV-VIS Detector AS-4000A Intelligent Auto-sampler D-6000A Interface L-6200A Intelligent Pump
stationary phase	Lichrospher® RP select B (Merck), 125 x 4 mm ID, 5 µm
mobile phase	Acetonitrile/water 70/30 (V/V)
flow	1 ml/min, isocratic
temperature	60°C
detection	UV 210 nm

Tab. 2: Analytical data

Release tests

By means of a multilayer membrane model system, the in vitro release of the pharmaceutical from the above-mentioned formulations was tested as a function of time.

The individual cells of the model comprise respectively a base and cover disc, between which the membrane layers were disposed. Via a gap in the cover disc (4cm²), a defined quantity of formulation (10 – 20 mg) was applied to the membranes. There were used as acceptor dodecanol-collodium membranes with a content of 2% dodecanol, which were produced by means of a film-drawing appliance. Via the determination of the saturation solubility of CsA in dodecanol, the absorption capacity of the acceptor was able to be determined. This is important for ensuring that achieving the saturation solubility of the pharmaceutical in the membranes is not the limiting factor of the release. By using three

42

membranes placed one above the other, sink conditions in the acceptor were ensured.

During the duration of the test (30, 100, 300 and 1000 minutes), the model was set at a temperature of $32 \pm 1^\circ\text{C}$. After completion of the test time, the excess formulation was removed carefully, the membranes were separated, extracted with an ethanol-water mixture (80/20; V/V) and subjected to a content determination by means of HPLC. A determination was carried out five times per test time.

It can be detected from illustration 1 that all three formulations already release ~25% of the contained CsA after 30 minutes. The released pharmaceutical quantity increases in the case of longer test times. In illustration 2, for better comparison of the differently concentrated vehicles, the released pharmaceutical quantities are represented per 10 mg of applied formulation.

These tests were carried out in order to ensure that sufficient release of CsA from the vehicles is effected and hence that the prerequisite for penetration into human skin is fulfilled.

Penetration tests

Human skin from the breast was used which was obtained by breast reduction plastic surgery. The pieces of skin, which were cut to size, were stored at -3°C . After thawing, the liquid adhering to the surface was removed with a cotton pad and the defined surface of 3.14 cm^2 was punched out. On the surface, approximately 6 mg of the radioactively marked test preparation was applied per cm^2 so that as uniform a film as possible was produced on the skin surface. Subsequently, the piece of skin lying on a gauze was stretched in the Franz diffusion cell which was set at a temperature of 32°C . The same was subjected before the beginning of the test in the filled state to a thirty minute equilibration

phase. The acceptor medium, which was constantly agitated in order to reduce the diffusion layer thickness, abutted directly against the underside of the skin or the gauze. In order to simulate physiological conditions, isotonic NaCl solution was used as acceptor liquid. The tests were carried out respectively on three different operation preparations as threefold determinations. After completion of the action duration, the pieces of skin were removed and fixed on a styropore box covered with aluminium foil by means of pins. Subsequently, the test preparation was wiped off with a gauze swab.

The removal of the stratum corneum was effected through a template which contained a circular gap ($d = 16 \text{ mm}$). Through this gap, 20 Tesa film strips (Tesa Film® 4 204, $33 \text{ m} \times 19 \text{ mm}$; Co. Beiersdorf AG, Hamburg) were removed from a 2.0106 cm^2 skin surface. Two successively obtained strips respectively were measured together.

From the remaining piece of skin, by means of a Kromayer punch (diameter 6 mm ; Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach), three cylinders with a total surface of 0.848 cm^2 were punched out approximately from the centre of the skin area. With a freezing microtome, the thus obtained cylinders of tissue were successively deep-frozen to -40°C and cut horizontally relative to the skin surface. $10 \times 20 \text{ }\mu\text{m}$ sections were thereby removed in order to remove the vital epidermis components and $15 \times 80 \text{ }\mu\text{m}$ sections for processing the corium. Thereafter, a corium residue (stump) and the acceptor medium were left over.

It is evident from the illustrations 3 – 5 that, in the case of all three formulations, after just 30 minutes $> 25\%$ (IPP 35%, OA 32%, DMSO 27%) of the contained CsA penetrated into the acceptor. In the case of longer test times, the penetrated pharmaceutical quantity is increased slightly. In the illustrations 6 – 8, for better comparison of the differently concentrated vehicles, the penetrated pharmaceutical quantities are represented in μg .

RE

The previously published galenic data of cyclosporin-containing preparations for topical application reveal an inadequate release and/or penetration of the effective substance. Hydrophilic and lipophilic standard systems or liposomal formulations were thereby tested. In many cases, there are no exact indications in the publications with respect to the contents of the used preparations, the type of production or the galenic data. Two reasons are indicated for the non-occurring clinical effect. Firstly, because of the strong lipophily of CsA, a too low release and/or penetration of the active ingredient into the corial layers of the skin is assumed. Secondly, a significantly penetration-inhibiting factor is observed in the high molar mass. The present results reveal firstly release and penetration rates of approximately 25 - 30% of the applied active ingredient concentration in the first 30 to 100 minutes on healthy, i.e. barrier-intact skin *ex vivo*. Fundamentally, on a skin lesion (e.g. psoriasis plaque) more favourable penetrable conditions can be assumed in comparison to healthy skin.

Topical application of CsA, in comparison to systemic therapy, produces significant advantages. In the case of topical application, even in the case of large-area treatment, minimal and non-clinically relevant systemic side effects must be taken into account. The known undesired pharmaceutical effects, in particular kidney function disturbance and arterial hypertonia, should not be expected or only to a lesser extent. Use can be possible even for patients who have already developed side effects due to a systemic therapy and therefore who are no longer treated with CsA. In addition, due to topical application, an increased spectrum of effectiveness is produced. In a multiplicity of inflammatory dermatoses, the formation and effect of nitrogen monoxide (NO), which is formed from L-arginine by the enzyme NO synthesis, is central to the pathogenesis. The most recent research results reveal that the causation and maintenance of the inflammation in the case of psoriasis is substantially occasioned by NO. CsA is, as is known, a sufficient blocker of NOS which

is present also in dermal microvascular endothelial cells due to the isoenzymes eNOS and iNOS and is inhibited by a high tissue concentration of CsA after topical application to a greater extent than after systemic application. In addition, CsA also has a proliferation-inhibiting effect on keratinocytes which synergistically influences the effect on skin psoriasis in the case of topical application. A cost reduction per case due to the smaller required quantity of CsA would also be favourable.

Disadvantages of topical application and of the therewith connected reduced system concentration are above all observed in the non-occurring effect on the lymph nodes in which substantial activation processes take place at a T-cell level. In addition, a therapeutic effect on psoriasis arthropathica should not be expected.

The present tests prove firstly that it is possible to develop a galenic system which fulfils the preconditions for penetration of CsA in sufficient concentration into the upper corium layers. Stable vehicle systems are present into which CsA can be incorporated adequately. The loading of the system has intentionally been chosen to be very high in order to exhaust the galenic properties of the systems and to produce favourable preconditions for clinical application. Smaller CsA concentrations can be achieved without difficulty with sufficient clinical effectiveness. The release tests prove that, in a relevant time, pharmaceutical quantities between 25 and 40% are released and are available for penetration into the skin.

The penetration tests under ex vivo conditions have proved of decisive importance for preclinical development. They make it clear that, after a relevant application duration (30 – 100 min), penetration of approximately 25 – 30% of the active ingredient concentration into or respectively through the corial layers is effected and hence is available at the desired effective site.

R

The contents of the preparations were selected according to dermatological viewpoints. No highly potent sensitising substances are contained and self tests have shown good tolerability, which make an irritative or toxic effect appear very improbable even in the case of barrier function disorders in various dermatoses. As main indication fields, there are psoriasis vulgaris of the chronically stationary type or atypical dermatitis. In addition, a multiplicity of possible indications are produced connected to systemic therapy. In particular the use in collagenoses, burns, skin or mucous membrane transplants and chronic wounds is considered possible.

The application of the systems is not only provided for the outer skin. Basically, the possibility exists also of application to the eye after corneal transplant or for the therapy of cicatricial mucous membrane pemphigoid or application in the oral mucous membrane area in the case of lichen ruber mucosae or as clyster in the case of chronically inflammatory bowel diseases (e.g. M. Crohn, colitis ulcerosa) if necessary also by intraluminal foaming.

Patent claims

1. Pharmaceutical formulation in colloidal form for topical application for the therapy and prophylaxis of pathological changes of the skin and/or integumentary structure of the skin and/or mucous membranes, including mucous membranes of the digestive tract, urogenital tract and bronchial system and/or conjunctiva, containing
 - a) a lipophilic phase in a quantity of 1 – 10% by weight,
 - b) a mixture of surfactant and co-surfactant in a quantity of 1 – 50% by weight,
 - c) a hydrophilic phase in a quantity of 40 – 80% by weight and
 - d) as active ingredient, cyclosporin and/or derivatives thereof in a concentration of 0.1 – 20% by weight.
2. Pharmaceutical formulation according to claim 1, characterised in that the lipophilic phase is selected from pharmaceutical oils, waxes or fats.
3. Pharmaceutical formulation according to claim 2, characterised in that the lipophilic phase is selected from triglycerides, isopropyl myristate, 2-octyldodecanol, isopropyl palmitate or oleic acid.
4. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 3,
characterised in that
the surfactant is selected from polyoxyethylene glycerol fatty acid esters and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters.

5. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 4, characterised in that the co-surfactant is selected from poloxamers, block copolymers of polyoxyethylene and polyoxypropylene.
6. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 5, characterised in that the surfactant/co-surfactant mixture is used in a mass ratio of 1.5 to 2.5 for the surfactant and 2.5 to 3.5 for the co-surfactant.
7. Pharmaceutical formulation according to claim 6, characterised in that the surfactant/co-surfactant mixture comprises polyoxyethylene glycerol fatty acid ester and poloxamers in a material ratio of 2 : 3.
8. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 7, characterised in that the hydrophilic phase is selected from polyols, water or polyol-buffer mixtures.
9. Pharmaceutical formulation according to claim 8, characterised in that the hydrophilic phase is a mixture of propylene glycol and water in the ratio of 1 : 10 to 10 : 1, preferably 2 : 1.
10. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 9, characterised in that cyclosporin A and/or derivatives thereof are contained in a concentration of 0.01 – 10% by weight, preferably 0.5 – 5% by weight.
11. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 10, characterised in that at least one further active ingredient, e.g. corticosteroid, is contained in addition to cyclosporin A and/or derivatives thereof.

12. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 11, characterised in that in addition penetration enhancers, such as e.g. dimethyl sulphoxide or short-chain alcohols, are contained in a concentration of 5 – 10% by weight.
13. Pharmaceutical formulation according to at least one of the claims 1 – 12, characterised in that the disperse phase has particle diameters in the order of magnitude of 5 to 200 nm.
14. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims, 1 to 13, for the therapy and prophylaxis of inflammatory skin and mucous membrane diseases.
15. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 14, for the therapy and prophylaxis of atypical dermatitis.
16. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 15, for the therapy and prophylaxis of psoriasis vulgaris.
17. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 16, for the therapy and prophylaxis of collagenoses, chronic wounds, burns and/or chronically inflammatory skin and mucous membrane diseases.
18. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 17, for the therapy and prophylaxis of chronically inflammatory bowel diseases.
19. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 18, for the therapy and prophylaxis of inflammatory diseases of the eye.

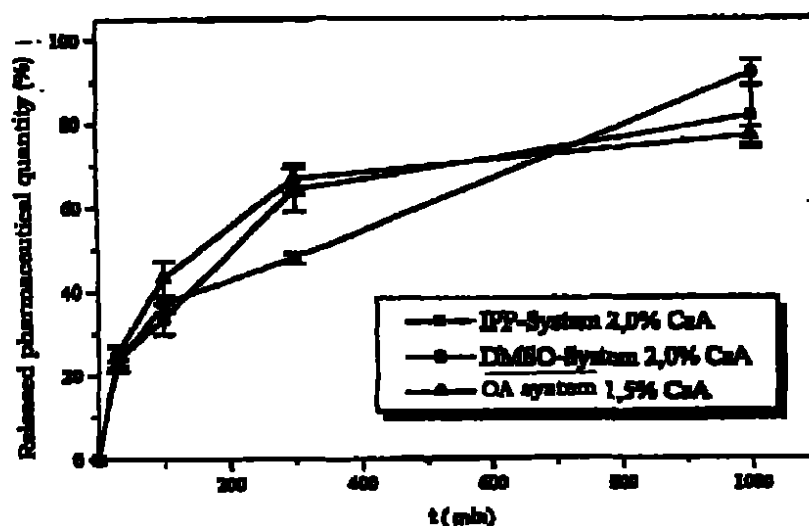
20. Use of the pharmaceutical formulation according to one or more of the claims 1 to 19, for the therapy and prophylaxis of rejection reactions after transplants.

Abstract

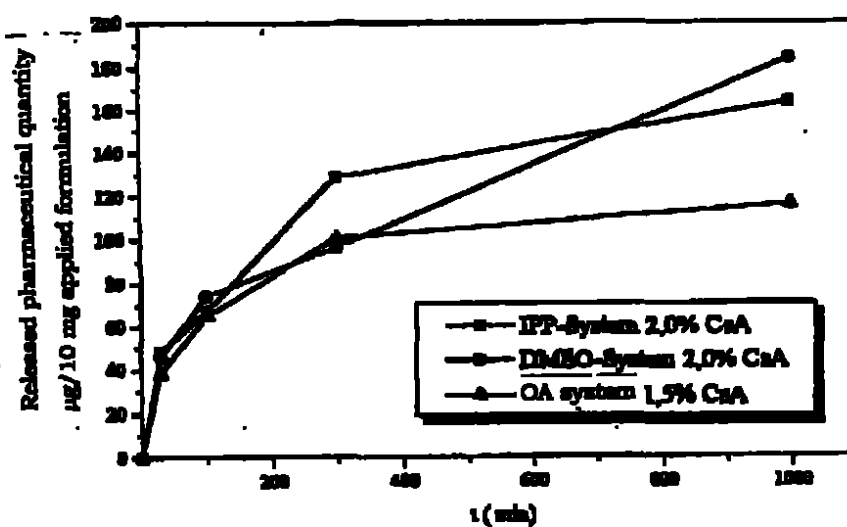
The present invention relates to a pharmaceutical formulation in colloidal form for topical application for the therapy and prophylaxis of pathological changes of the skin and/or integumentary structures of the skin and/or mucous membranes, including mucous membranes of the digestive tract, uro-genital tract and bronchial system and/or conjunctiva, containing a lipophilic phase in a quantity of 1 - 10% by weight, a mixture of surfactant and co-surfactant in a quantity of 1 - 50% by weight, a hydrophilic phase in a quantity of 40 - 80% by weight and, as active ingredient, cyclosporin and/or derivatives thereof in a concentration of 0.1 - 20% by weight.



1/7

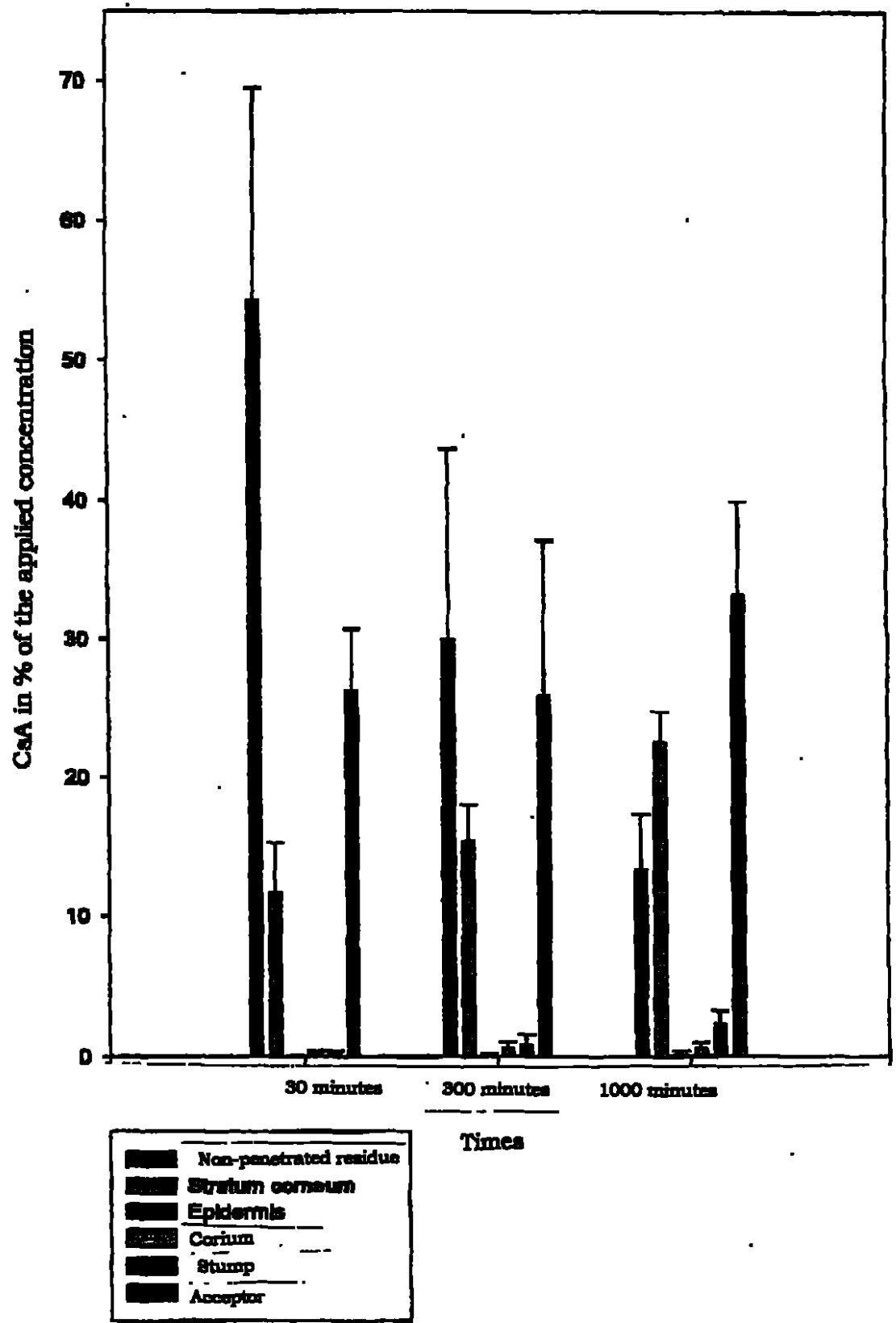


Illus. 1 Released pharmaceutical quantity (in %) as a function of time, $\bar{x} \pm s$, $n=5$



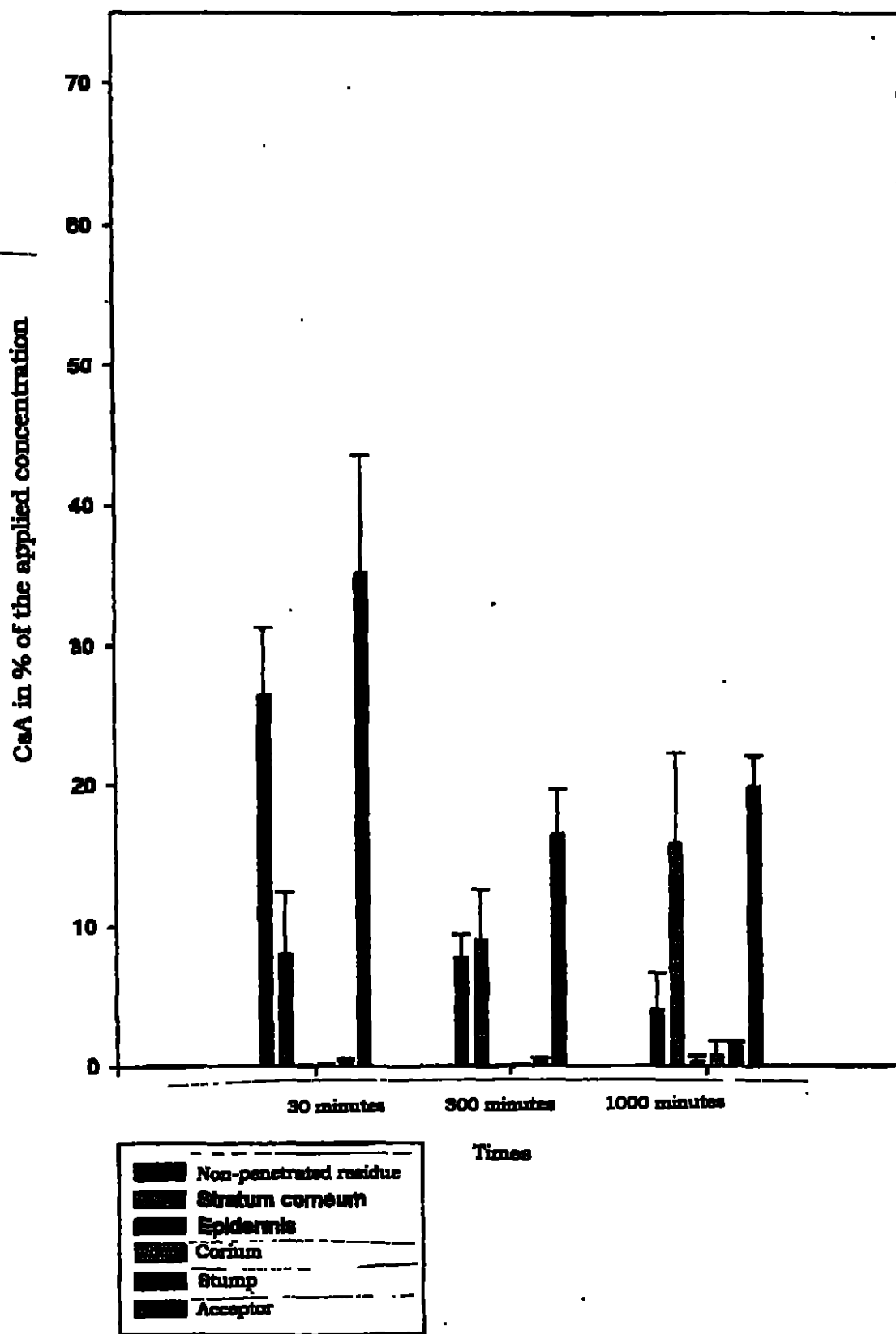
Illus. 2 Released pharmaceutical quantity in µg/10 mg applied formulation as a function of time

2/7
DMSO-System

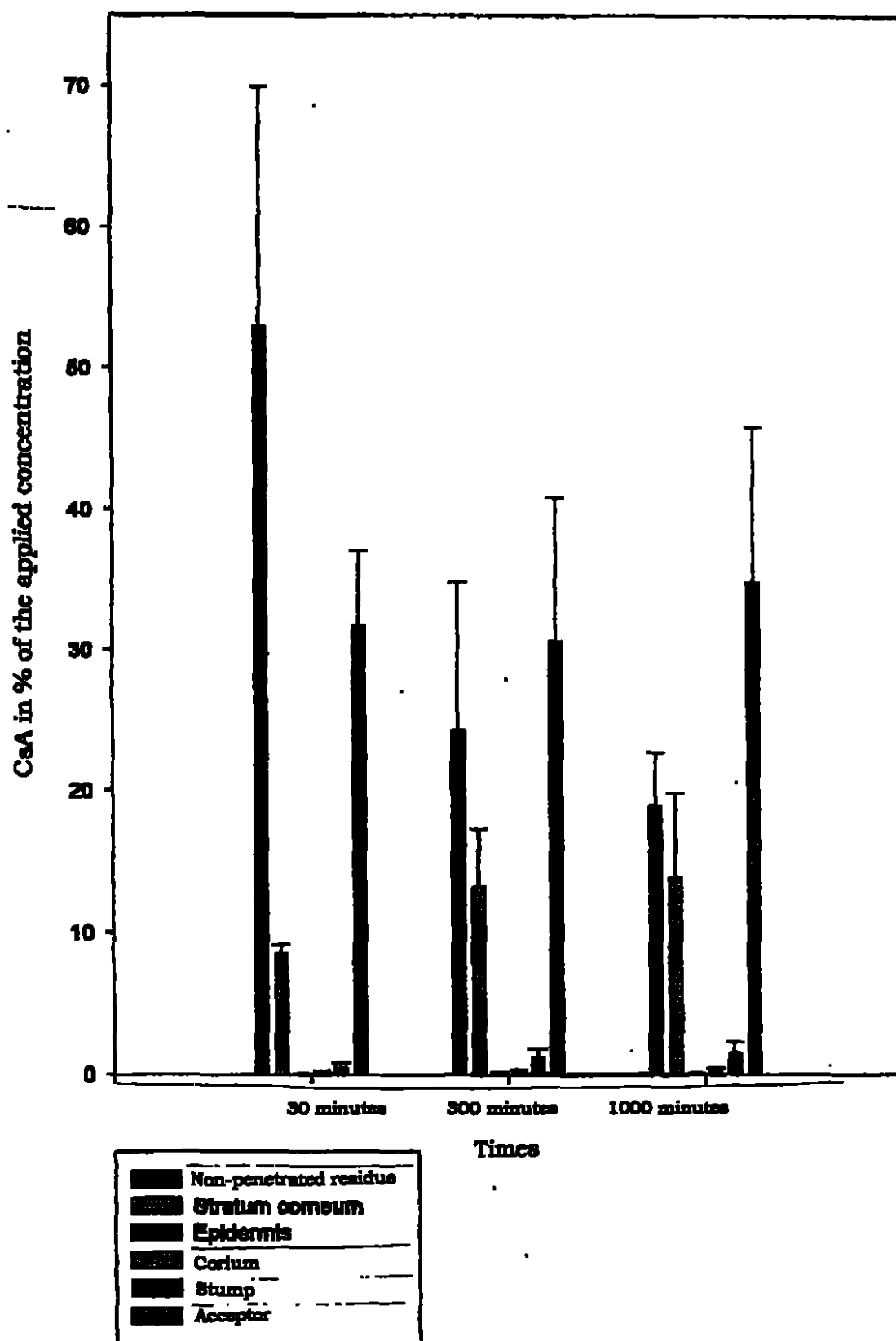


Ilus. 3

3/7
IPP-System

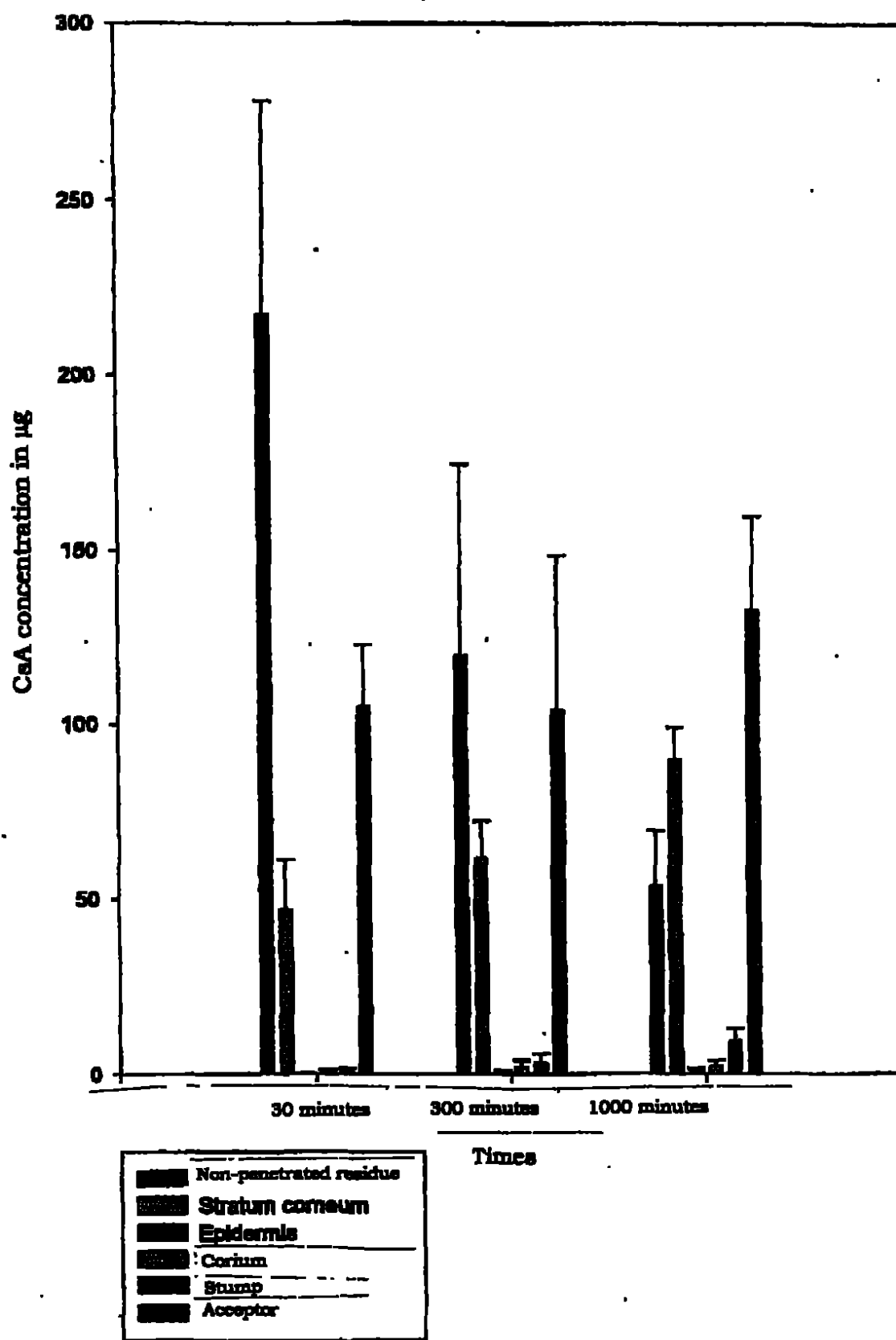


Illus. 4

 OA-System


 Illus. 5

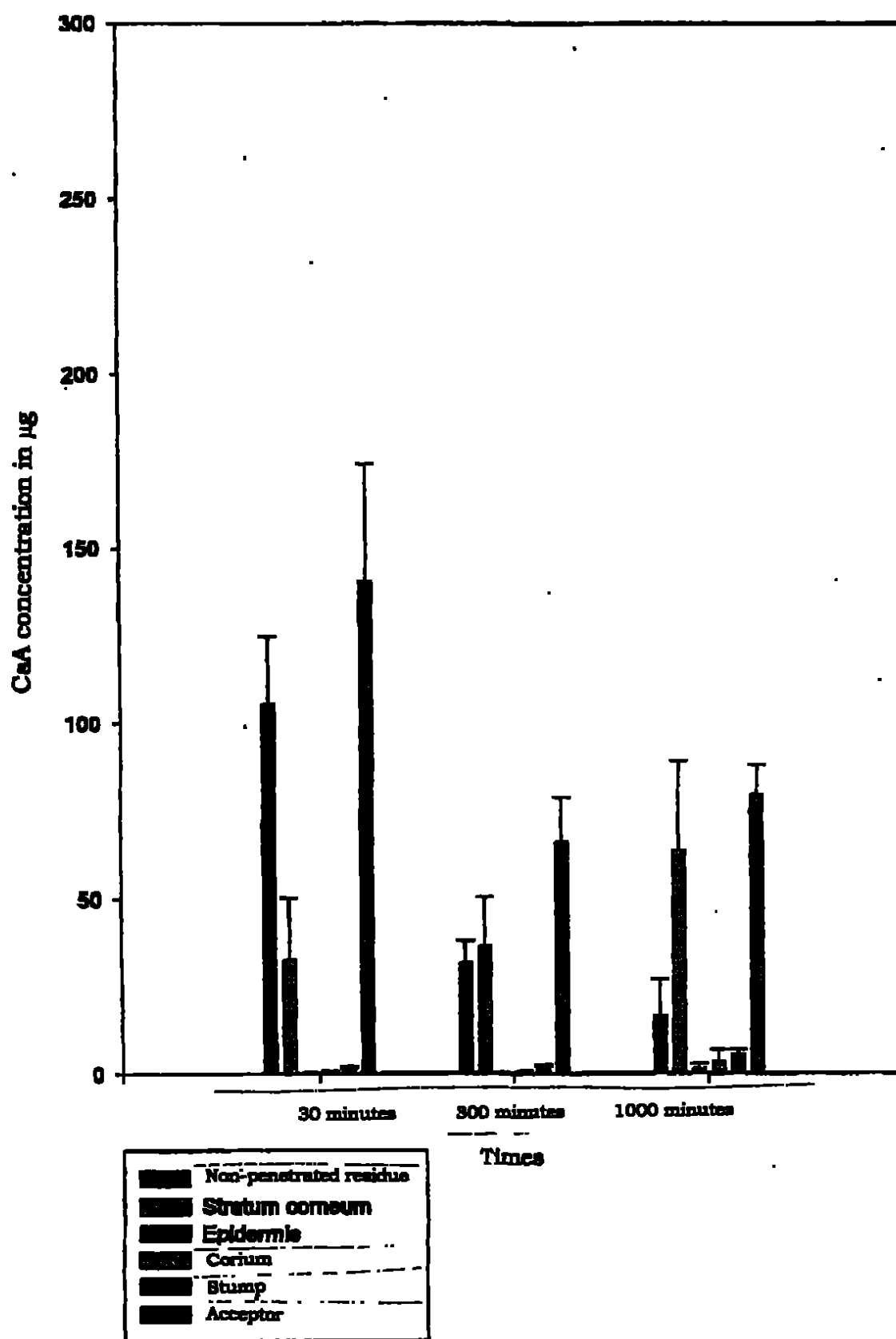
DMSO-System



Ilus. 6

6/7

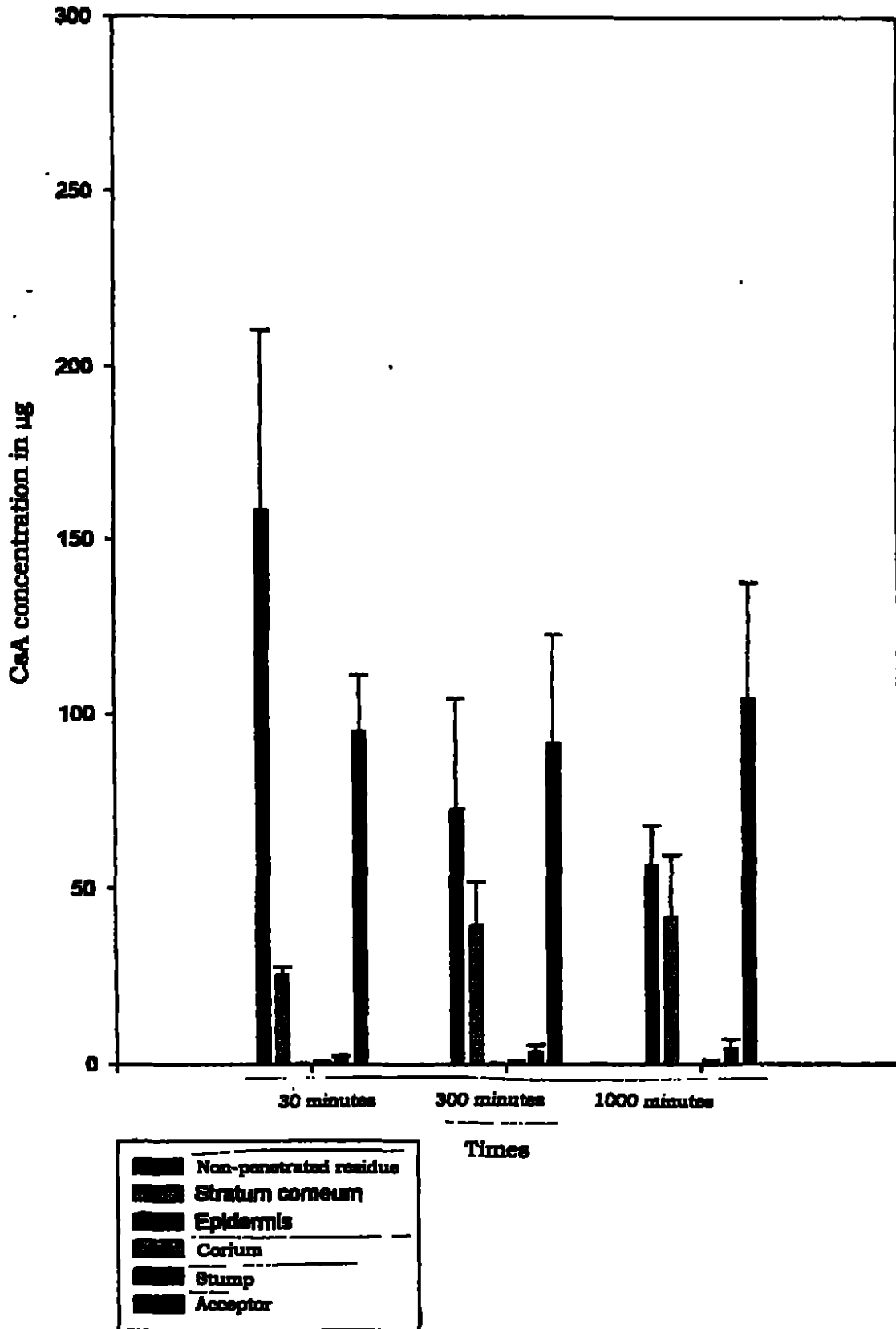
IPP-System



Illus. 7

7/7

OA-System



Ilus. 8

60

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CICLOSPORINA Y USO DE
LA MISMA**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La invención es concerniente con sistemas
portadores farmacéuticos coloidales que comprenden
ciclosporina, para aplicación tópica sobre la piel y membrana
mucosa, que comprende una mezcla de surfactante/co-surfactante
(monooleato de polioxietilen glicerol/poloxámeros), una fase
10 hidrofílica, por ejemplo, mezclas de propilenglicol/agua, una
fase lipofílica (palmitato de isopropilo ó ácido oleico) y
agentes mejoradores de la penetración.

La presente invención es concerniente en particular
con formulaciones farmacéuticas que comprenden ciclosporina A
15 (CsA) para aplicación tópica para la terapia de cambios
patológicos de la piel, estructuras integumentarias de la
piel ó membranas mucosas, en particular dermatitis atópica y
psoriasis vulgaris, el uso de estas formulaciones y un método
para la producción de las mismas.

20 Es conocido que CsA es un péptido cíclico que
comprende 11 aminoácidos con una masa molar de 1,202 g/mol,
que es producida a partir del hongo de suelo *Tolypocladium*
inflatum. CsA es soluble en agua solamente con mayor
dificultad (< 0.04 mg/ml a 25°C), mientras que es fácilmente
25 soluble en aceites y alcoholes. Su efecto inmuno-modulador

está basado en inhibir la liberación de interleucina-1 de macrófagos y de interleucina-2 de células-T colaboradoras, que a su vez activan las células de precursor T citotóxicas, a partir de las cuales surgen las células-T citotóxicas.

5 Mediante esto, que inhibe la transcripción de los genes que codifican las citoquinas mencionadas. Mediante esto el CsA solamente afecta la defensa del cuerpo que se presenta de manera natural a una pequeña extensión. Desde un punto de vista galénico, la sustancia farmacéutica es una sustancia

10 que es particularmente no apreciada para terapia tópica debido a que la alta lipofilidad hace la penetración a través de la barrera lípida epidérmica virtualmente imposible. Esto es indicado como una razón de las fallas de intentos previos en la producción y aplicación de diferentes preparaciones

15 lipofílicas, hidrofílicas y liposomales para aplicación tópica, en general, penetración no apropiada del farmacéutico.

En dermatología, el CsA ha probado ser particularmente útil en la aplicación sistemática para el

20 tratamiento de psoriasis severa y dermatitis atópica. Además, existen reporte y estudios con respecto a la efectividad después de la aplicación sistémica en el caso de una multiplicidad de dermatosis inflamatorias adicionales (por ejemplo, dermatitis ulcerosa, lichen rarer, reticuloidea

25 actínica, granuloma anular diseminado).

En WO 9302664 se describen microemulsiones agua/aceite que contienen una fase lipofílica (triglicérido de cadena media y un surfactante con un bajo valor de HLB en la proporción de 5:1 a 1.5:1), una fase hidrofílica acuosa, un surfactante con un alto valor de HLB y un agente terapéutico soluble en agua.

GB 2222770 comprende preconcentrados en microemulsión que comprende CsA, una fase hidrofílica (propilenglicol ó éter parcial de mono- ó polioxialcan dioles de bajo peso molecular (transcutol/glicofurol), una fase lipofílica (triglicérido de cadena media y un surfactante) (Cremophor RH 40). Los sistemas son apropiados para aplicación peroral y mejoran la biodisponibilidad en comparación con los sistemas existentes.

EP 760237 describe microemulsiones aceite/agua para sustancias farmacéuticamente activas solubles en agua tales como CsA que son completamente disueltas en gotas de aceite dispersadas. Los sistemas comprenden un triglicérido de planta sustituido de 8 a 12 átomos de carbono, lecitinas y otros surfactantes y una fase hidrofílica que comprende propilenglicol.

WO 97/22358 incluye preconcentrados en microemulsión con CsA, el farmacéutico es disuelto en un sistema, que comprende componentes hidrofóbicos (derivados de tocoferoles ó tocoferol) e hidrofílicos (propilen carbonato y

polietilenglicol con un peso molecular $< 1,000$) y también surfactante.

Sin embargo, los sistemas descritos previamente tienen algunas desventajas sustanciales. Para la solubilización, se usan solventes parcialmente orgánicos que deben ser separados subsecuentemente otra vez de la formulación sin dejar ningún residuo. Frecuentemente, se describen combinaciones de surfactante/co-surfactante para mejorar la solubilidad del fármaco en concentraciones demasiado altas (más del 20% m/m). Algunas publicaciones mencionan sistemas que no están compuestos exclusivamente de ingredientes compatibles con la piel. Algunos preconcentrados en microemulsión son descritos, la estructura real de los cuales se propone ser formada in situ solamente después de la aplicación. Además, los sistemas existentes tienen diámetros de partícula mucho mayores.

Por consiguiente es el objeto de la presente invención proponer un nuevo portador farmacéutico coloidal que comprenda esencialmente ingredientes dermatológicamente tolerables, tal sistema portador farmacéutico está diseñado al mismo tiempo para tener un contenido de surfactante/co-surfactante relativamente bajo.

El objeto es obtenido por los aspectos caracterizantes de la reivindicación 1. La invención se obtiene con los aspectos de las reivindicaciones 14 a 20 con

respecto al uso.

Así de acuerdo con la invención, se propone que la formulación farmacéutica en forma coloidal comprende cuatro componentes esenciales. La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende de aquí, una base lipofílica, una mezcla de surfactante y co-surfactante, una fase hidrofóbica y ciclosporina como ingrediente activo en las concentraciones indicadas en la reivindicación 1.

La ventaja de los sistemas portadores farmacéuticos coloidales de acuerdo con la invención se puede ver en particular en la composición de ingredientes exclusivamente dermatológicamente tolerables en contenidos de surfactante/co-surfactante relativamente bajo y también el tamaño de partícula pequeño de las partículas dispersadas.

A partir de un punto de vista de materiales, en particular, los aceites, ceras ó grasas son apropiados para la fase lipofílica para la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención. Con respecto a la fase lipofílica, todas las fases lipofílicas que son conocidas per se a la fecha a partir del estado en la técnica pueden ser usadas. Particularmente preferidos son triglicéridos, miristato de isopropilo, 2-octildodecanol, palmitato de isopropilo ó ácido oleico. La fase lipofílica está contenida en la formulación con 1 - 10% en peso.

Un elemento esencial de la formulación farmacéutica

de acuerdo con la invención es la mezcla de surfactante y co-surfactante, que es utilizada en una cantidad de 1 - 50% en peso, preferiblemente 20 - 30%. Desde un punto de vista de materiales, surfactantes seleccionados a partir de ésteres de ácidos graso de polioxietilen glicerol y ésteres de ácidos graso de polioxietilen sorbitan son preferidos. Ejemplos de co-surfactantes son copolímeros en bloque, poloxámeros de polioxietileno y polioxipopileno.

Una proporción de la mezcla particularmente preferida es una proporción en masa de 1.5 a 2.5 para el surfactante y 2.5 a 3.5 para el co-surfactante. Los inventores fueron aptos de probar que en particular, el mantenimiento de esta proporción de mezcla de surfactante/co-surfactante es importante para la estabilidad y posibilidad de aplicación para la formulación farmacéutica.

Si la mezcla de surfactante/co-surfactante comprende ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol y poloxámeros en una proporción de 2:3, se podrían obtener resultados particularmente buenos.

La formulación de acuerdo con la invención contiene además una fase hidrofílica, la cual, como es conocida per se del estado de la técnica, puede comprender polioles, agua ó un poliol ó una mezcla de solución reguladora del pH de poliol ó solamente función reguladora del pH. La concentración de este componente es 40 - 80% en peso,

preferiblemente 60 - 75% en peso.

Una modalidad ventajosa adicional de la invención proporciona, en el caso de la fase hidrofílica, que se utilice una mezcla propilenglicol y agua en la proporción de 1:10 a 10:1. Una proporción de mezcla particularmente preferida es 2:1.

De acuerdo con la invención, la formulación farmacéutica comprende como ingrediente activo ciclosporina y/o un derivado de la misma en una concentración de 0.1 - 20% en peso. Es particularmente preferido si la formulación farmacéutica comprende ciclosporina A y/o derivados de la misma. Mediante esto, la concentración preferida está en el intervalo de 0.01 - 10% en peso, particularmente preferido a 0.5 - 5% en peso.

Por supuesto también es posible que un ingrediente activo adicional esté contenido en la formulación farmacéutica además de la ciclosporina A y/o derivados de la misma. Ejemplos de ingredientes activos de este tipo son corticoesteroides, antibióticos, antimicóticos y/o virustáticos.

Como es conocido per se del estado de la técnica, también los aditivos normales, tales como agentes mejoradores de la penetración, pueden ser agregados a la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención. Si se agregan agentes mejoradores de la penetración, el sulfóxido de

dimetilo ó alcoholes de cadena corta en una concentración de 5 - 10% en peso son preferidos.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención se presenta en forma coloidal. Mediante esto, es preferido si la fase dispersa tiene diámetros de partícula en el orden de magnitud de 5 a 200 nm. Particularmente preferidos, los diámetros de partícula están en el intervalo de dimensión de 5 a 100 nm.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención es particularmente apropiada para la profilaxis de enfermedades de la piel inflamatorias y de la membrana mucosa, para la terapia y profilaxis de dermatitis atópica, para la terapia y profilaxis de psoriasis vulgaris.

Otros usos apropiados son la terapia y profilaxis de colagenazas, heridas crónicas, quemaduras y/o enfermedades de la piel crónicamente inflamatorias y membrana mucosa y también para la terapia y profilaxis de enfermedades del riñón inflamatorias crónicamente y para la terapia y profilaxis de enfermedades inflamatorias de los ojos y después de transplantes.

La invención es descrita subsecuentemente en más detalle por medio de varias composiciones y resultados de pruebas.

Composición y producción de los sistemas de vehículo

Tres sistemas portadores farmacéuticos coloidales fueron desarrollados, la composición de los cuales es evidente de la Tabla 1.

5	Sistema IPP		M [g]	% (peso/peso)
	Ciclosporina A 2.0% (peso/peso)	Ciclosporina A	0.2	2.0
	Tagat ® 02/Synperonic® PE/L 101 2:3 20.0% (peso/peso)	Tagat ® 02	0.8	8.0
		Synperonic® PE/L 101	1.2	12.0
	Palmitato de isopropilo (IPP) 5.0% (peso/peso)	Palmitato de isopropilo	0.5	5.0
	Propilen glicol/agua 2:1 73.0% (peso/peso)	Propilen glicol	4.87	48.7
		Agua	ad	24.3
			10.0	
	Sistema DMSO			
10	Ciclosporina A 2.0% (peso/peso)	Ciclosporina A	0.2	2.0
	Tagat ® 02/Synperonic® PE/L 121 2:3 20.0% (peso/peso)	Tagat ® 02	0.8	8.0
		Synperonic® PE/L 121	1.2	12.0
	Ácido oleico 5.0% (peso/peso)	Ácido oleico	0.5	5.0
	Sulfóxido de dimetilo (DMSO) 5.0% (peso/peso)	Sulfóxido de dimetilo	0.5	5.0
	Propilen glicol/agua 2:1 73.0% (peso/peso)	Propilen glicol	4.53	45.3
		Agua	ad	22.7
			10.0	
	Sistema OA			
15	Ciclosporina A 1.5% (peso/peso)	Ciclosporina A	0.15	1.5
	Tagat ® 02/Synperonic® PE/L 121 2:3 20.0% (peso/peso)	Tagat ® 02	0.8	8.0
		Synperonic® PE/L 121	1.2	12.0
	Ácido oleico 5.0% (peso/peso)	Ácido oleico	0.5	5.0
	Propilen glicol/agua 2:1 73.5% (peso/peso)	Propilen glicol	4.9	49.0
		Agua	ad	24.5
			10.0	

Tabla 1: Sistemas portadores farmacéuticos coloidales desarrollados.

La producción de los sistemas fue efectuada mediante la secuencia concreta de las siguientes etapas:

- pesada del farmacéutico;
- adición de la mezcla de surfactante/co-surfactante;
- pulverización completa;
- adición de la cantidad requerida de IPP;

mezclado completo;

adición de la mezcla producida de propilenglicol y agua;

agitación hasta que se vuelve clara, posible
tratamiento corto del sistema coloidal con ultrasonido.

5 Como emulsificadores, el monooleato de
polioxietilen glicerol (Tagat® 02) y poloxámeros (Synperonic®
PE/L 101 ó 121) fueron seleccionados. Para la producción de
los sistemas de vehículo, una combinación de ambos en la
proporción de 2:3 proporciones de masa probados mediante esto
10 fue particularmente apropiada.

Mezclas de los dos surfactantes y de
propilenglicol/agua fueron producidas por adelantado. En
primer lugar, el farmacéutico pulverizado fue molido
cuidadosamente con la mezcla de surfactante y luego la fase
15 lipofílica (palmitato de isopropilo ó ácido oleico) fue
agregada. Subsecuentemente, se efectuó la adición de la fase
hidrofílica (mezcla de propilenglicol/agua) y agitación hasta
que se vuelve clara. El DMSO fue incorporado finalmente. Si
se requiere, los sistemas fueron dejados por unos pocos
20 minutos en el baño ultrasónico.

El palmitato de isopropilo ó ácido oleico, los
cuales ambos funcionan como solventes para CsA, fueron usados
como componentes lipofílicos. Además, el ácido oleico
satisface la función de un agente mejorados de la penetración
25 con el fin de facilitar la penetración de CsA a través del

stratum corneum. Se agregó sulfóxido de dimetilo con el fin de mejorar la solubilidad del CsA en el vehículo y debido a sus propiedades promotoras de penetración. El monooleato de polioxietilen glicerol, que es tolerado por la piel humana sin reacción en una concentración del 100% y es tolerado bien por la membrana mucosa y también poloxámeros, que son permitidos para administración intravenosa, fueron seleccionados como mezcla de surfactante/co-surfactante.

Caracterización de los sistemas de vehículo

Los sistemas portadores farmacéuticos fueron caracterizados inter alia mediante por medio de dispersión de luz láser dinámica. Este método es apropiado para la determinación del tamaño de partículas coloidales en medios líquidos. Diámetros de partículas entre aproximadamente 20 nm fueron aptos de ser determinados para las formulaciones libres de farmacéuticos.

Análisis

La determinación del CsA fue efectuada por medio de un método de HPLC (modificado de acuerdo con Merck KgaA - Darmstadt). Los datos técnicos son evidentes en la tabla 2.

20

Unidad de HPLC	Merck-Hitachi L-4250 UV VIS Detector Auto-muestreador inteligente AS-4000A Bomba inteligente L-6200A
Fase estacionaria	Lichrospher® RP selección B (Merck), 125 x 4 mm ID, 5µm
Fase móvil	Acetonitrilo/Agua 70/30 (volumen/volumen)
Flujo	1 ml/minuto/isocrático
Temperatura	60°C
Detección	UV 210 nm

25

Tabla 2: Datos analíticos

Pruebas de liberación

Por medio de un sistema de modelo de membrana en multicapas, la liberación in vitro del farmacéutico a partir de las formulaciones mencionadas anteriormente fue probada como función del tiempo.

Las células individuales del modelo comprenden respectivamente una base y un revestimiento de disco, entre los cuales se disponen las capas de membrana. Vía un espacio en el revestimiento del disco (4 cm^2), una cantidad definida de formulación (10 - 20 mg) fue aplicada a las membranas. Se uso como acceptor membranas de dodecanol-collodium con un contenido de 2% de dodecanol, que fue producido por medio de un aparato estirador de película. Vía la determinación de la saturación de solubilidad de CsA en dodecanol, la capacidad de absorción del acceptor pudo ser determinada. Esto es importante para asegurar que la obtención de la solubilidad por saturación del farmacéutico en las membranas no es un factor limitante de la liberación. Al utilizar tres membranas colocadas una sobre la otra, fueron aseguradas las condiciones de la piel en el acceptor.

Por la duración de la prueba (30, 100, 300 y 1,000 minutos), se ajustó el modelo a una temperatura de $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Después de la conclusión del tiempo de prueba, la formulación en exceso fue retirada cuidadosamente, las membranas fueron

separadas, extraídas con una mezcla de etanol-agua (80/20; V/V) y sometida a una determinación de contenido mediante medios de HPLC. Una determinación fue llevada a cabo cinco veces por tiempo de prueba.

5 Se puede detectar de la ilustración 1, que todas las tres formulaciones liberan fácilmente ~25% de la CsA contenida después de 30 minutos. La cantidad de sustancia farmacéutica liberada incrementa en el caso de tiempos de prueba más grandes. En la ilustración 2, para una mejor
10 comparación de los vehículos diferentemente concentrados, las cantidades de sustancia farmacéutica liberada son representadas por 10 mg de formulación aplicada.

Estas pruebas fueron llevadas a cabo con el fin de asegurar que se efectúa suficiente liberación de CsA desde
15 los vehículos y por lo tanto que el prerrequisito de penetración en la piel humana es satisfecha.

Pruebas de penetración

Se utilizó piel humana del pecho, que fue obtenida por cirugía plástica de reducción de pecho. Las piezas de
20 piel, que fueron cortadas a un tamaño, fueron almacenadas a -3°C. Después de la descongelación, el líquido adherido a la superficie fue retirado con una almohadilla de algodón y la superficie definida de 3.14 cm² fue punzada. Sobre la superficie, aproximadamente 6 mg de la preparación de prueba
25 marcada radioactivamente fue aplicada por cm² de tal manera

que se produce una película tan uniforme como sea posible. Subsecuentemente, la pieza de piel que yace sobre una gasa fue estirada en la celda de difusión de Franz que fue ajustada a una temperatura de 32°C. La misma fue sometida
5 antes del inicio de la prueba en el estado llenado a treinta minutos a fase de equilibrio. El medio acceptor, que fue agitado constantemente con el fin de reducir el espesor de la capa de difusión, choca directamente contra el superficie inferior de la piel ó gasa. Con el fin de simular las
10 condiciones fisiológicas, se utilizó una solución de NaCl isotónica como líquido acceptor. Las pruebas se llevaron a cabo respectivamente sobre tres preparaciones de operación diferentes como determinaciones triples. Después de la conclusión de la duración de la acción, las piezas de piel
15 fueron retiradas y fijadas sobre una caja de styropore recubierta con hoja de aluminio por medio de clavijas. Subsecuentemente, la preparación de prueba fue limpiada con un limpiador de gasa.

La remoción de estrato córneo fue efectuado por
20 medio de una plantilla que contenía un hueco ($d = 16 \text{ mm}$). A través de este hueco, 20 tiras de película Tesa (Tesa Film® 4 204, 33 m x 19 mm; Co Beiersdorf AG, Hamburg) fueron retiradas de una superficie de piel de 2.0106 cm^2 . Dos tiras obtenidas exitosamente respectivamente fueron medidas en
25 conjunción.

De la pieza restante de piel, por medio de un punzón de Kromayer (diámetro 6 mm; Stiefel Laboratorium GmbH, Offenpach), tres cilindros con una superficie total de 0.848 cm² fueron punzados aproximadamente desde el centro del área de piel. Con un micrótopo de congelación, los cilindros de tejido así obtenidos fueron congelados a -40°C y cortados horizontalmente en relación con la superficie de la piel. Secciones de 10 x 20 µm fueron así retiradas con el fin de retirar los componentes de la epidermis vital y secciones de 15 x 80 µm para el procesamiento del corión. Después, se dejaron un residuo de corión (cepa) y el medio aceptor.

Es evidente de las figuras 3 - 5 que, en el caso de que todas las tres formulaciones después de exactamente 30 minutos >25% (IPP 35%, OA 32%, DMSO 27%) de la CsA contenida penetrada en el aceptor. En el caso de tiempos de prueba más largos, la cantidad de fármaco penetrada se incrementa ligeramente. En las figuras 6 - 8, para una mejor comparación de vehículos concentrados de manera diferente, las cantidades de fármaco son representadas en µg.

Los datos galénicos publicados previamente de preparaciones que contienen ciclosporina para aplicación tópica revelan una liberación y/o penetración no adecuada de la sustancia efectiva. Así, los sistemas estándar hidrofílicos ó lipofílicos ó formulaciones liposomales fueron probadas. En varios casos, en las publicaciones no hay

indicaciones exactas con respecto a los contenidos de las preparaciones usadas, el tipo de productor ó el dato galénico. Se indican dos razones para que el efecto clínico no ocurra. En primer lugar, debido a la lipofilidad de CsA, una muy baja liberación y/o penetración del ingrediente activo en las capas coriales de la piel como es tomada. En segundo lugar, un factor de penetración-inhibición es observada en la masa molecular alta. Los presentes resultados revelan en primer lugar velocidades de liberación y penetración de aproximadamente 25 - 30% de la concentración de ingrediente activo en los primeros 30 a 100 minutos sobre en salud, esto es, barrera-piel intacta ex vivo. Fundamentalmente sobre una lesión de piel (por ejemplo, placa de psoriasis) se pueden asumir condiciones de penetración más favorables en comparación con la piel sana.

La aplicación tópica de CsA, en comparación con la terapia sistémica, produce ventajas significativas. En el caso de aplicación tópica, aún en el caso de un tratamiento de grandes áreas los efectos secundarios sistémicos relevantes mínimos y no clínicos deben ser tomados en cuenta. Los efectos farmacéuticos indeseados conocidos, en particular perturbación de la función del riñón e hipertensión, no deben ser esperados ó solamente en un grado inferior. El uso puede ser posible aún para pacientes quienes ya han desarrollado efectos secundarios debido a la terapia sistémica y por lo

tanto quienes ya no son tratados con CsA. Además, debido a la aplicación tópica, un espectro incrementado de efectividad es producido en una multiplicidad de dermatosis inflamatoria, la formación y efecto del monóxido de nitrógeno (NO), que es
5 formado de L-arginina por la síntesis de la enzima NO, es central para la patogénesis. Los resultados de la investigación más reciente revelan que la causalidad y mantenimiento de la inflamación el caso de psoriasis es sustancialmente ocasionada por NO. La CsA es, como se conoce
10 un bloqueador suficiente de NOS que también está presente en las células endoteliales dérmicas microvasculares debido a las isoenzimas eNOS e iNOS y es inhibida mediante una concentración de tejido alto de CsA después de la aplicación tópica a un grado mayor que después de la aplicación
15 sistémica. Además, la CsA también tiene un efecto de proliferación-inhibición sobre queratinocitos que influyen sinérgicamente el efecto sobre la psoriasis de piel en el caso de aplicación tópica. Una reducción de costo por caso debido a la cantidad más pequeña requerida de CsA puede
20 también ser favorable.

Las desventajas de la aplicación tópica y de la concentración de sistema reducida en conexión con la misma son observados todos anteriormente en los efectos que no ocurren sobre los nódulos linfáticos en los cuales los
25 procesos de activación sustanciales toman lugar a un nivel de

célula-T. Además, un efecto terapéutico sobre la psoriasis artropática no debe ser esperada.

Las pruebas presentes prueban en primer lugar que es posible desarrollar un sistema galénico que cumple las
5 precondiciones para la penetración de CsA en una concentración suficiente en las capas de corión superiores. Los sistemas de vehículo estables están presentes cuando la CsA puede ser incorporada adecuadamente. La carga del sistema ha sido escogida intencionalmente para ser muy alta con la
10 finalidad de agotar las propiedades galénicas de los sistemas y para producir precondiciones favorables para la aplicación clínica. Concentraciones de CsA más pequeñas pueden ser obtenidas sin dificultad con efectividad clínica suficiente. Las pruebas de liberación prueban que, en un tiempo
15 relevante, las cantidades farmacéuticas entre 25 y 40% son liberadas y están disponibles para la penetración en la piel.

Las pruebas de penetración bajo condiciones ex vivo han probado ser de importancia decisiva para el desarrollo preclínico. Hacen claro que después de una duración de
20 aplicación relevante (30 - 100 minutos), la penetración de aproximadamente 25 - 30% de la concentración de ingrediente activo en ó respectivamente a través de las capas coriales es efectuada y así está disponible en el sitio efectivo deseado.

Los contenidos de las preparaciones fueron
25 seleccionados de acuerdo con puntos de vista dermatológicos.

Ninguna sustancia sensibilizadora altamente potente está contenida y las pruebas mismas han mostrado buena tolerabilidad, lo que un efecto irritante ó tóxico aparezca muy improbable aún en el caso de desordenes de la función de
5 barrera en varias dermatosis. Como campos de indicación principales, hay psoriasis vulgaris del tipo estacionario crónicamente ó dermatitis atópica. Además, una multiplicidad de indicaciones posibles son producidas en relación con la terapia sistémica. En particular es considerado posible el
10 uso en colagenazas, quemaduras, transplantes de membrana de la piel ó mucosas y heridas crónicas.

La aplicación de los sistemas no está solamente provisto para la piel externa. Básicamente, también existe la posibilidad de aplicación para el ojo después de transplante
15 de córnea ó para la terapia de penfigoide de membrana mucosa cicatricial ó aplicación en la membrana mucosa oral en el caso de liquen ruber mucosae ó como lavativa en el caso de enfermedades del intestino inflamatorias (por ejemplo, M.Crohn, colitis ulcerosa) si es necesario, también por
20 espumado intraluminal.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma coloidal para aplicación tópica para la terapia y profilaxis de cambios patológicos de la piel y/o estructuras integumentarias de la piel y/o membranas mucosas, que incluyen membranas mucosas del tubo digestivo, vías urogenitales y sistema bronquial y/o conjuntiva, que contiene:
- 10 (a) una fase lipofílica en una cantidad de 1 - 10% en peso;
- (b) una mezcla de surfactante y co-surfactante en una cantidad de 1 - 50% en peso;
- (c) una fase hidrofílica en una cantidad de 40 -
- 15 80% en peso y
- (d) como ingrediente activo, ciclosporina y/o derivados de la misma en una concentración de 0.1 - 20% en peso.
2. La formulación farmacéutica de conformidad con
- 20 la reivindicación 1, caracterizada porque la fase lipofílica es seleccionada a partir de aceites, ceras ó grasas farmacéuticas.
3. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la fase lipofílica
- 25 es seleccionada a partir de triglicéridos, miristato de

isopropilo, 2-octildodecanol, palmitato de isopropilo ó ácido oleico.

4. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el surfactante es seleccionado de ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol y ésteres de ácido grado de polioxietilen sorbitan.

5. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el co-surfactante es seleccionado a partir de poloxámeros, copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno.

6. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la mezcla de surfactante/co-surfactante se usa en una proporción de masa de 1.5 a 2.5 para el surfactante y 2.5 a 3.5 para el co-surfactante.

7. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la mezcla comprende ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol y poloxámeros en una proporción de materiales de 2:3.

8. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la fase hidrofílica es seleccionada de polioles, agua ó mezclas de solución reguladora del pH de poliol.

9. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la fase hidrofílica es una mezcla de propilenglicol y agua en una proporción de 1:10 a 10:1, preferiblemente 2:1.

5 10. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la ciclosporina A y/o derivados de la misma están contenidos en una concentración de 0.01 - 10% en peso, preferiblemente 0.5 - 5% en peso.

10 11. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque por lo menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, corticoesteroide, está contenido en adición a la ciclosporina A y/o derivados de la misma.

15 12. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque los agentes mejoradores de penetración adicionales, tales como por ejemplo, sulfóxido de dimetilo ó alcoholes de cadena corta están contenidos en una
20 concentración de 5 - 10% en peso.

 13. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque la fase dispersa tiene diámetros de partícula en el orden de magnitud de 5 a 200 nm.

25 14. El uso de la formulación farmacéutica de

conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 13, para la terapia y profilaxis de enfermedades inflamatorias de la piel y membrana mucosa.

15 15. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 14, para la terapia y profilaxis de dermatitis atópica.

16. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 15, para la terapia y profilaxis de psoriasis vulgaris.

10 17. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 16, para la terapia y profilaxis de colagenazas, heridas crónicas, quemaduras y/o enfermedades crónicamente inflamatorias de la piel y de la membrana mucosa.

15 18. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 17, para la terapia y profilaxis de enfermedades del intestino crónicamente inflamatoria.

20 19. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 18, para la terapia y profilaxis de enfermedades inflamatorias del ojo.

25 20. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 19, para la terapia y profilaxis de reacciones de rechazo después de transplantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención es concerniente con una formulación farmacéutica en forma coloidal para aplicación tópica, para la terapia y profilaxis de cambios patológicos de la piel y/o anexos cutáneos y/o membranas mucosas, en las que se incluyen membranas mucosas del sistema intestinal, el sistema urogenital, el sistema bronquial y/o conjuntiva. Tal preparación comprende una fase lipofílica en una cantidad de 1 - 10% en peso, una mezcla de surfactante y co-surfactante en una cantidad de 1 - 50% en peso, una fase hidrofílica en una cantidad de 40 - 80% en peso y ciclosporina ó derivados de la misma como ingrediente activo en una concentración de 0.1 - 20% en peso.

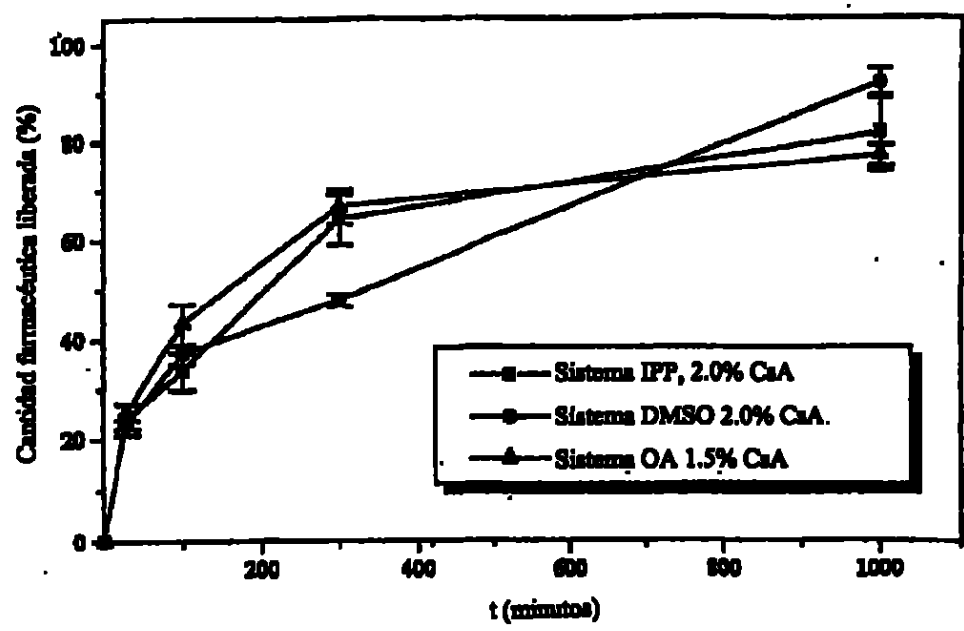


Figura 1. Cantidad farmacéutica liberada (en %) como una función del tiempo, $\bar{x} \pm s$, $n=5$

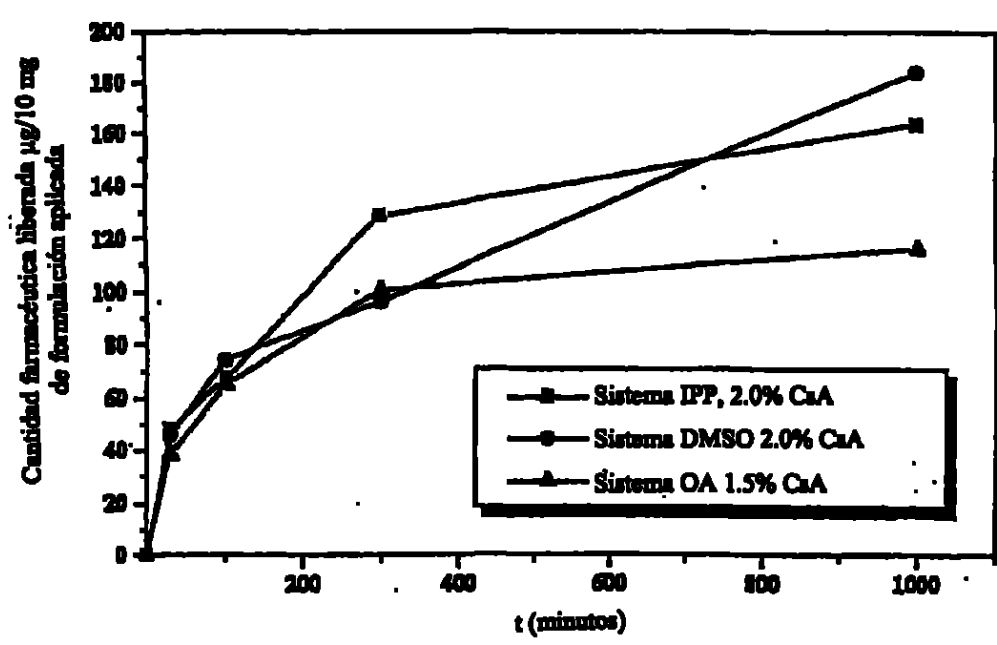


Figura 2. Cantidad farmacéutica liberada en µg/10 mg de formulación aplicada una función del tiempo

Sistema DMSO

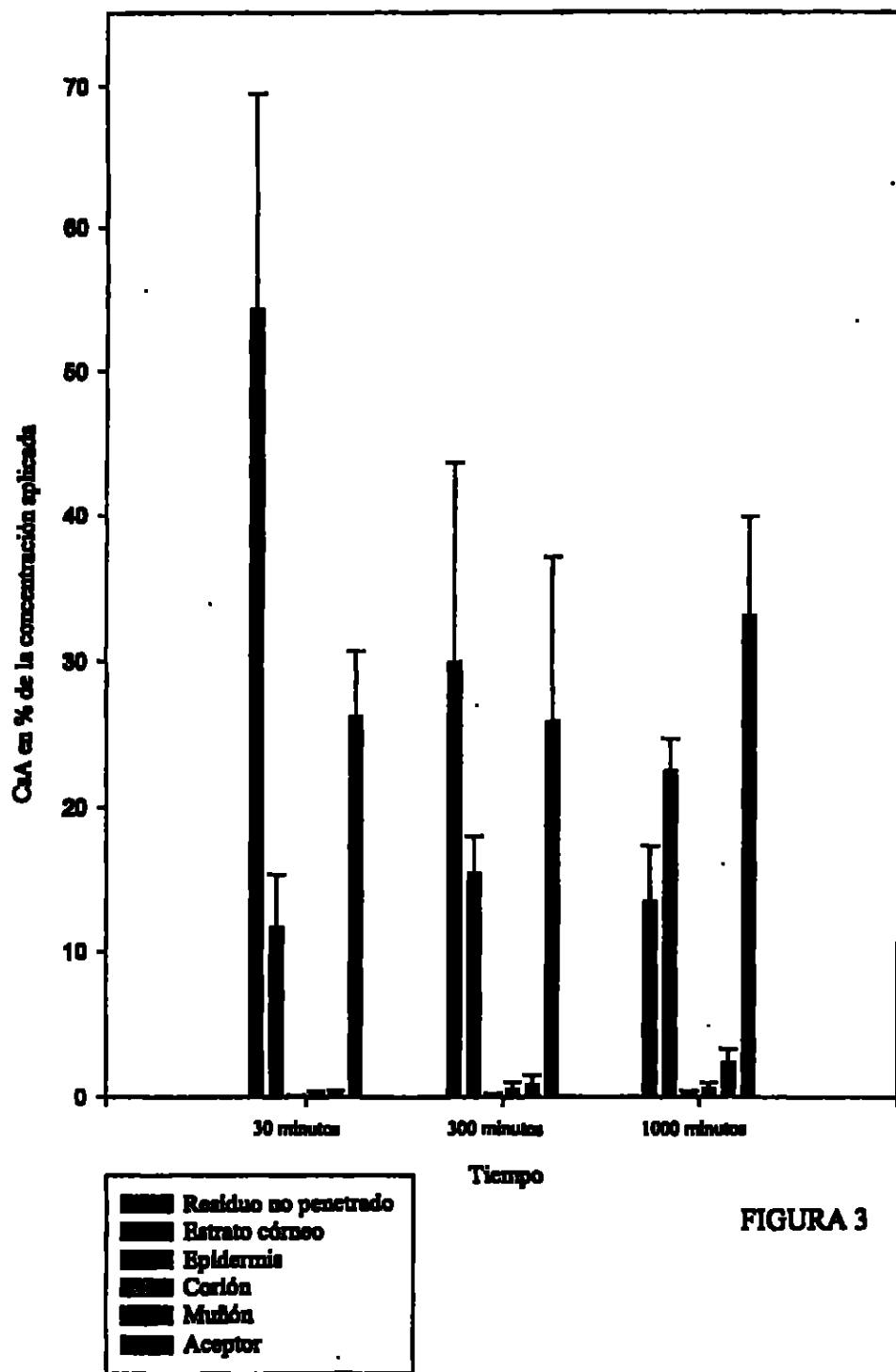


FIGURA 3

Sistema IPP

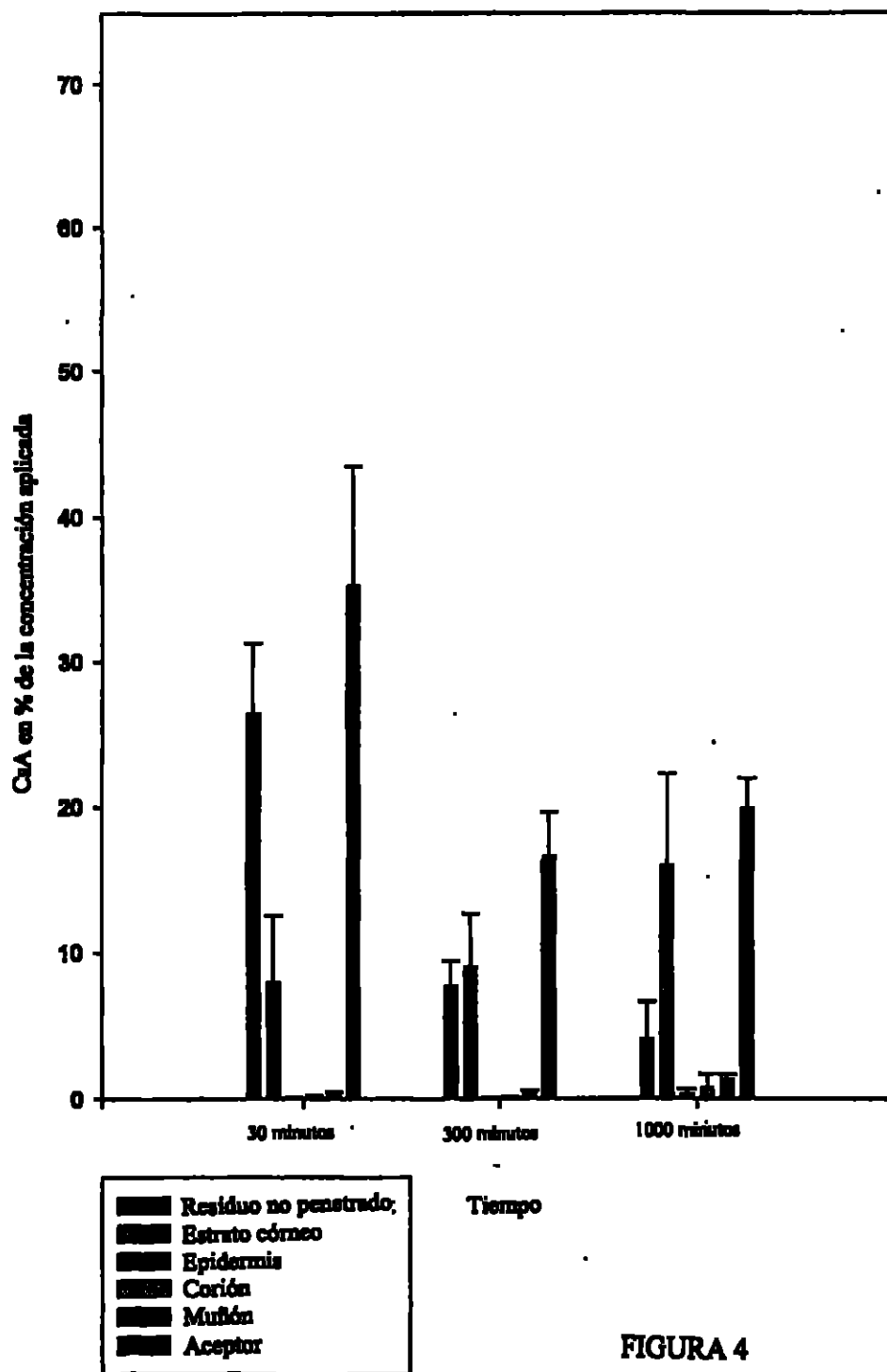


FIGURA 4

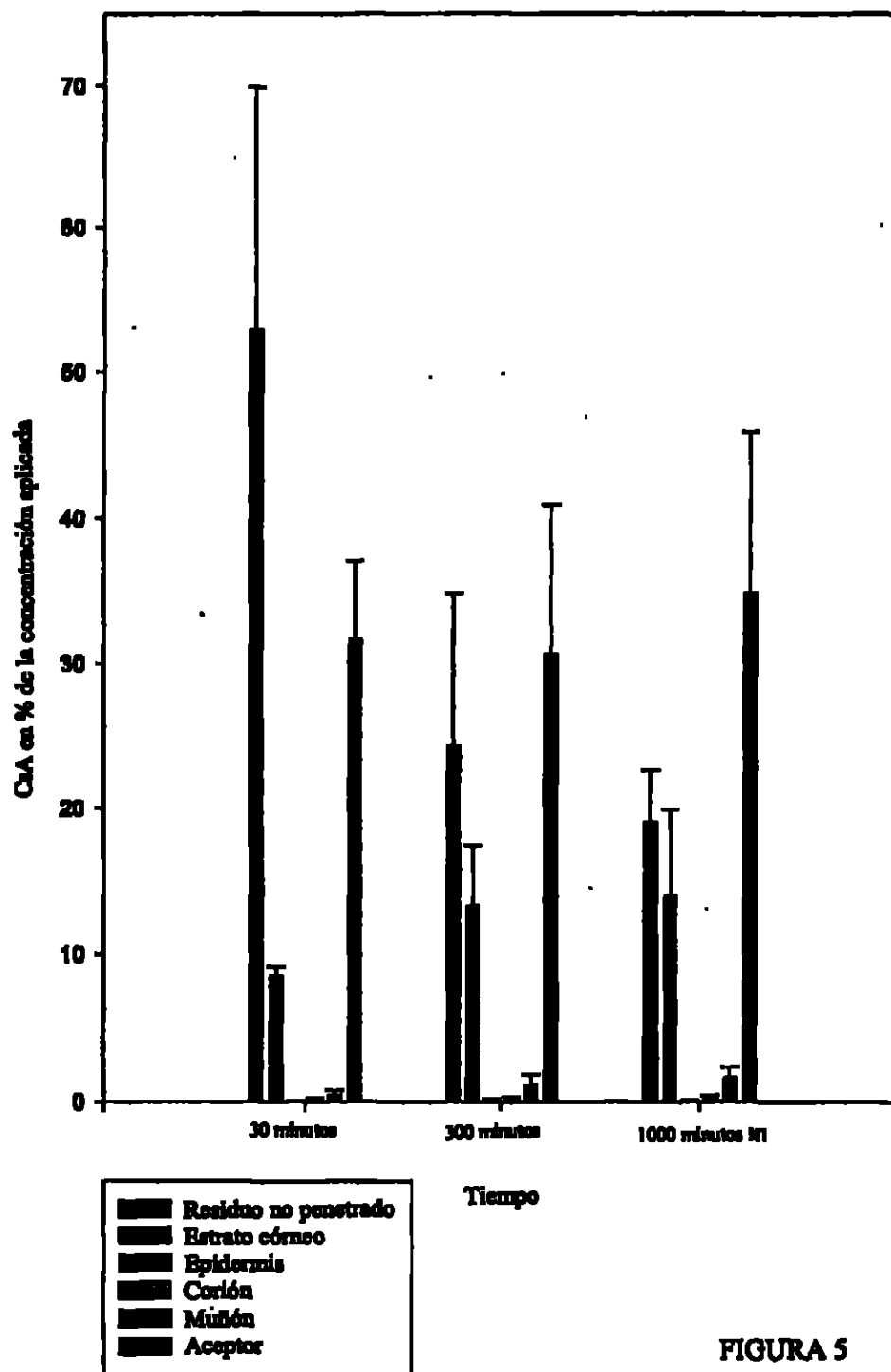


FIGURA 5

37
Sistema DMSO

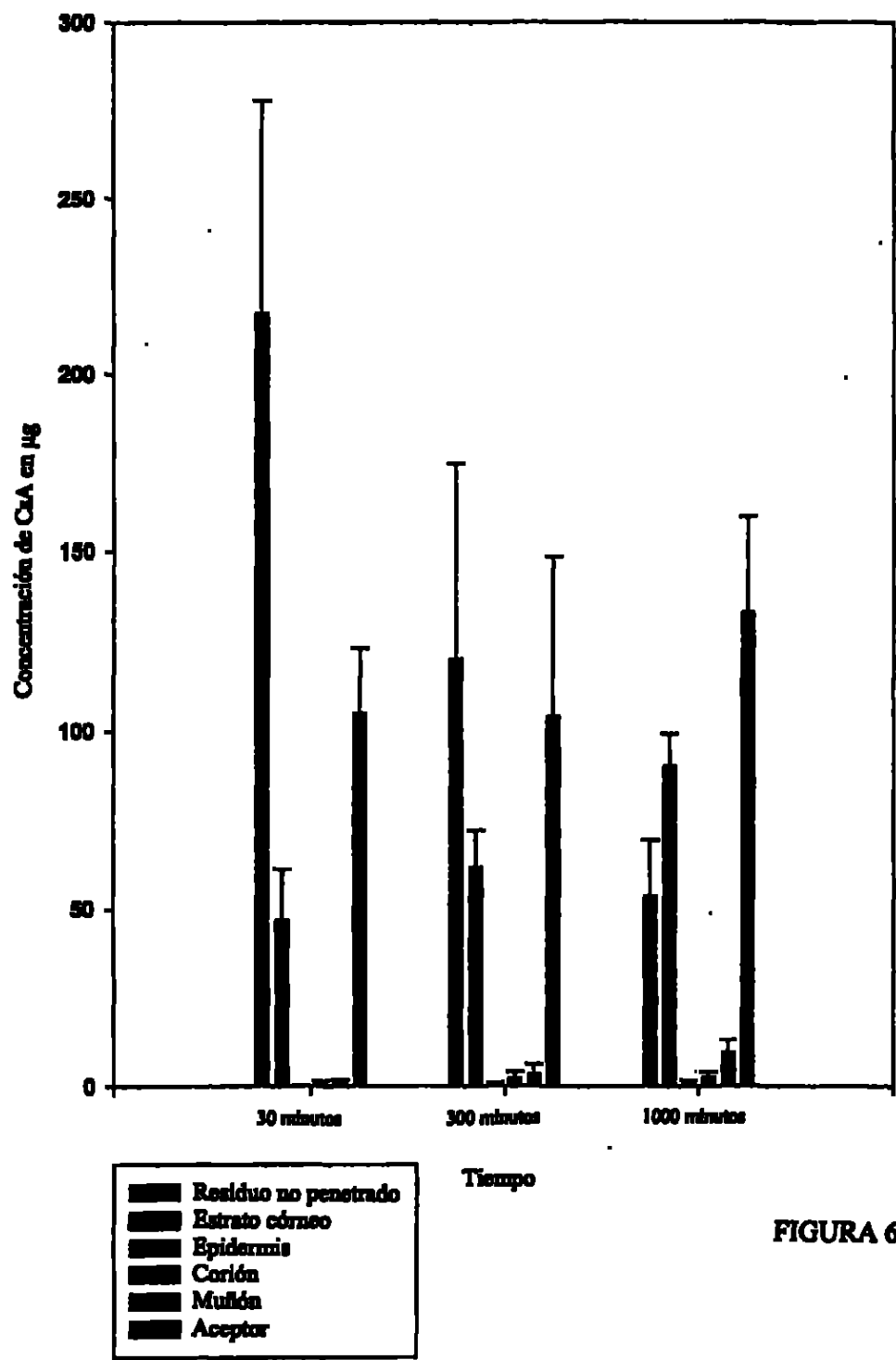


FIGURA 6

Sistema IPP

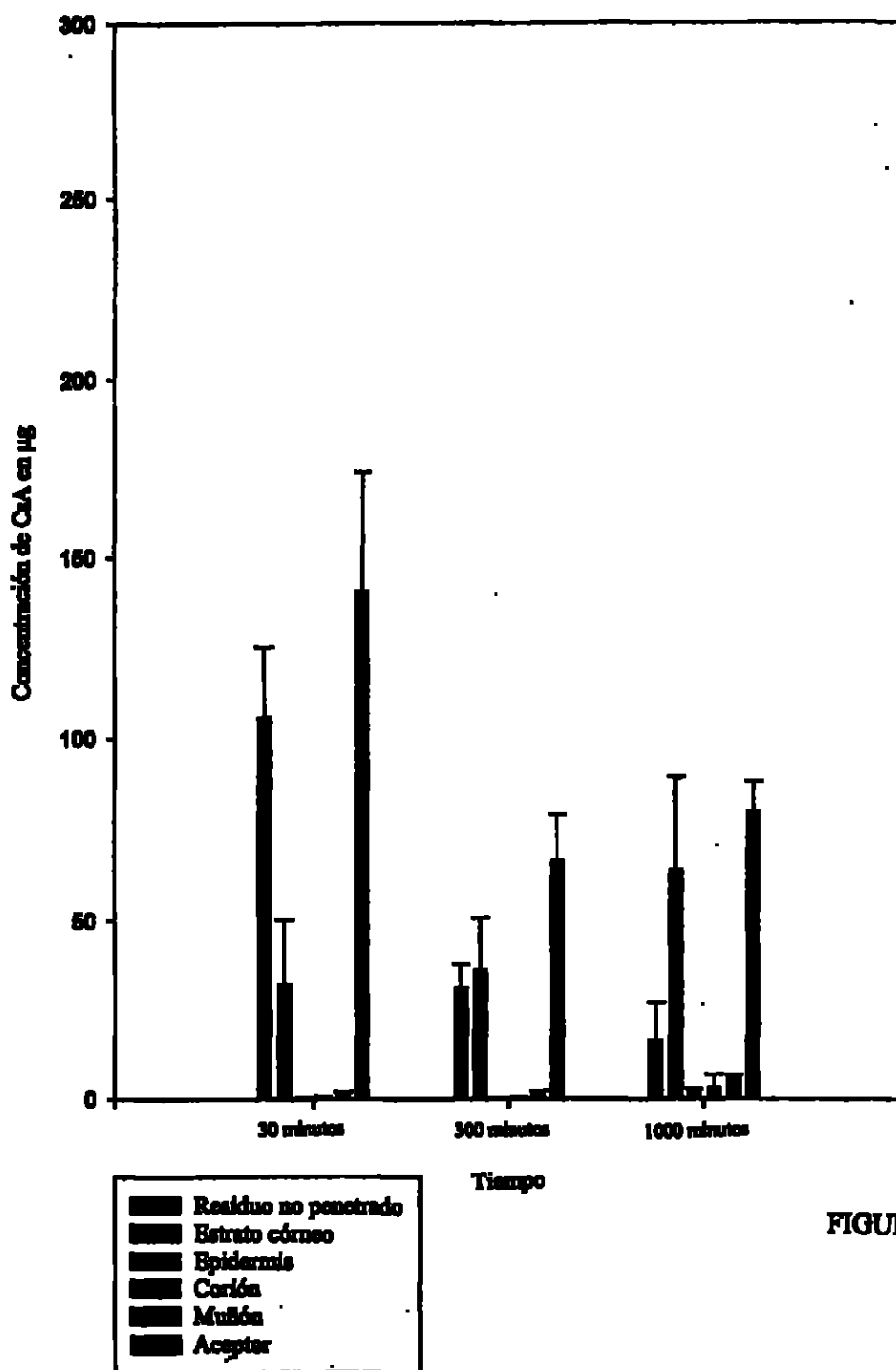


FIGURA 7

Sistema OS

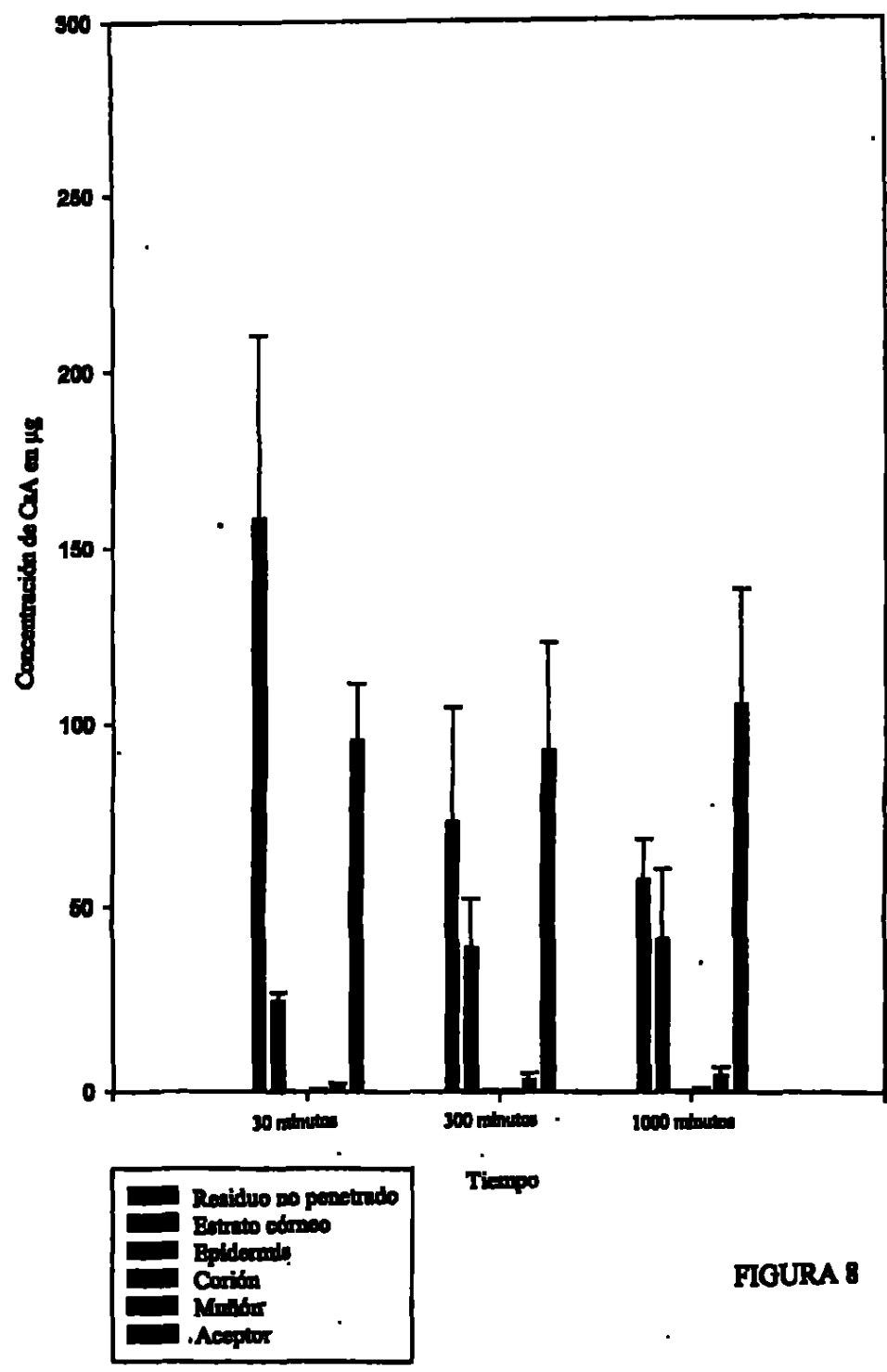


FIGURA 8

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ---	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA/16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/14749	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14.12.2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.12.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/13		
Anmelder JAGOTEC AG et al.		
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Bescheids II ☐ Priorität III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 86.2 a)II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 02.07.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.03.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Markopoulos, E Tel. +49 89 2399-8658 	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 01/14749**

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1, 2, 4-7, 9-17	in der ursprünglich eingereichten Fassung
8	eingegangen am 04.06.2002 mit Schreiben vom 03.06.2002
3, 3a	eingegangen am 30.12.2003 mit Schreiben vom 29.12.2003

Ansprüche, Nr.

1-19	eingegangen am 30.12.2003 mit Schreiben vom 29.12.2003
------	--

Zeichnungen, Blätter

2/7-7/7	in der ursprünglich eingereichten Fassung
1/7	eingegangen am 04.06.2002 mit Schreiben vom 03.06.2002

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/14749

- ☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 13-19 in Bezug auf gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 13-19 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19 |
| | Nein: Ansprüche - |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche - |
| | Nein: Ansprüche 1-19 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-12 |

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT***Internationales Aktenzeichen* **PCT/EP 01/14749**

Nein: Ansprüche: -

2. Unterlagen und Erklärungen:**siehe Beiblatt**

Zu Punkt III**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 13-19 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 94 08603 A (SMITHKLINE BEECHAM) 28. April 1994 (1994-04-28)

D2: WO 94 08605 A (SMITHKLINE BEECHAM) 28. April 1994 (1994-04-28)

D3: WO 99 39700 A (VECTORPHARMA S.P.A.,IT) 12. August 1999 (1999-08-12)

Das Dokument D4 (DE 100 29 404 A (J. WOHLRAB) 3. Januar 2002) ist eine veröffentlichte Unterlage gemäß Regel 64.3. Daher wird auf D4 erst in der regionalen Phase Bezug genommen werden.

2. Neuheit

D1 als auch D2 beanspruchen therapeutische W/O Mikroemulsionen mit jeweils einer lipophilen Phase enthaltend ein Triglycerid und ein Tensid mit niedrigem HLB-Wert von 8-95% bzw. 10-90%, ein Tensid mit hohem HLB-Wert wie beispielsweise Polyoxyethylensorbitanfettsäureester von 5-75%, eine wässrige hydrophile Phase von weniger als 40% und ein therapeutisches Agens, das u.a. auch ein Cyclosporin A oder ein Derivat hiervon sein kann (Ansprüche; S. 10).

Nachdem die hydrophile Phase laut vorliegender Anmeldung zumindest 40% aufweisen muß, und keine spezielle Konzentration für Cyclosporin in D1 oder D2 angegeben ist, kann Neuheit für die Ansprüche 1-19 in Bezug auf D1 und D2 anerkannt werden.

D3 beansprucht pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Nanopartikel von 50 bis 500nm Größe, beispielsweise Mikroemulsionen, wobei die lipophile Komponente zu 0,1 bis 50%, die amphiphilen Substanzen zu 0,1 bis 50%, die Tenside zu 5 bis 30%, die Cotenside zu 0 bis 15%, die hydrophile Phase zu 40 bis 75% und der Wirkstoff zu 0,001 bis 99% vorliegen (S. 6-9; Ansprüche). Die gleichen Substanzen wie in der vorliegenden Anmeldung werden als lipide Komponente, Tensid und Cotensid verwendet, und Cyclosporin ist bei den lipidlöslichen Wirkstoffen genannt (Anspruch 12). Da sich D3 auf die orale Verabreichung bezieht (S. 40-42), kann auch in Hinsicht auf D3 Neuheit anerkannt werden.

3. Erfinderische Tätigkeit

Sowohl D1 als auch D2 können als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, eine pharmazeutische Zusammensetzung mit hautverträglichen Inhaltsstoffen speziell für Cyclosporin zu finden, die topisch anwendbar ist, wobei das lipophile Cyclosporin in ausreichender Menge in die Haut penetrieren kann.

Die in den Ansprüchen 1-19 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):

Sowohl D1 als auch D2 als auch D3 offenbaren galenische Systeme, die in Bezug auf die Phasen und Inhaltsstoffe als auch auf die kolloidale Form der Arzneiformulierung der vorliegenden Anmeldung gleichen.

Alle drei Dokumente führen Cyclosporin und dessen Derivate als möglichen Wirkstoff im kolloiden System auf. D1 und D2 geben außer einer oralen auch eine topische Verwendung desselben Systems an.

Zudem sind die Konzentrationen der verschiedenen Phasen in der Anmeldung wie auch im vorliegenden Stand der Technik sehr breit gewählt, sodaß der Fachmann keinen speziellen Vorteil oder Unterschied bei Verwendung der Formulierung der Anmeldung hätte. Es wäre für den Fachmann offensichtlich, die Inhaltsstoffe in den vorliegenden Konzentrationen auszuwählen, um eine kolloidale Zusammensetzung in Form von Nanopartikeln bis zu einer Größe von 500nm (D3) zu erhalten. Bei den Masseverhältnissen in den abhängigen Ansprüchen handelt es sich nur um einige von mehreren naheliegenden Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches

Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Auch die angeführten Erkrankungen sind für das Immunsuppressivum Cyclosporin offensichtlich.

In Bezug auf die Angabe in der Beschreibung auf Seite 4, daß der Tensid/Cotensidgehalt verhältnismäßig gering sein sollte, ist anzumerken, daß ein Gehalt von bis zu 50% (Anspruch 1) nicht als gering eingestuft werden kann, und es somit als irrelevant erscheint, wie hoch der Gehalt an Tensiden sein kann. Im anderen Fall, nämlich wenn ein geringer Gehalt unumgänglich ist, müßte davon ausgegangen werden, daß nicht alle Ausführungsbeispiele der Ansprüche eine Lösung für das technische Problem darstellen.

Das Masseverhältnis der Tensid-Cotensid-Mischung, auf welches speziell hingewiesen wird, kann vorerst nicht als ein zu erfinderischer Tätigkeit führendes Merkmal gewertet werden, da überhaupt keine Vergleichsbeispiele mit anderen Masseverhältnissen vorliegen, die eine schlechtere Stabilität bzw. Penetration des Cyclosporins in die Haut belegen.

Aus D1-D3 sind verschiedene Masseverhältnisse von Tensiden zu Cotensiden bekannt, die sich teilweise mit dem beanspruchten Verhältnis decken. Aus diesen Bereichen würde der Fachmann einen auswählen, wobei es sich für ihn nur um eine von mehreren Möglichkeiten handeln würde, die alle zum selben Ergebnis führen. Falls Vergleichsbeispiele wie oben angeführt vom Anmelder vorgelegt werden können, die einen besseren, nicht erwarteten technischen Effekt bei Verwendung der beanspruchten Masseverhältnisse aufweisen, wäre erfinderische Tätigkeit anerkennbar.

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 13-19 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

5:1 bis 1,5:1), eine wässrige hydrophile Phase, ein Tensid mit hohem HLB-Wert sowie ein wasserlösliches therapeutisches Agens enthalten.

- 5 Die GB 2222770 umfasst Mikroemulsions-Präkonzentrate bestehend aus CsA, einer hydrophilen Phase (Propylenglykol oder Partialether von niedermolekularen Mono- bzw. Polyoxyalkandiolen (Transcutol/Glycofurol), einer lipophilen Phase (mittelkettige Triglyceride) und einem Tensid (Cremophor RH 40). Die Systeme sind geeignet für die perorale Applikation und verbessern die Bioverfügbarkeit verglichen mit vorhandenen Systemen.
- 10
- 15 Die EP 760237 beschreibt O/W-Mikroemulsionen für wasserunlösliche pharmazeutisch aktive Substanzen wie CsA, die vollständig gelöst sind in den dispergierten Öltröpfchen. Die Systeme bestehen aus einem C₈-C₂₀ substituierten pflanzlichen Triglycerid, Lecithin sowie einem anderen Tensid und einer Propylenglykol enthaltenden hydrophilen Phase.
- 20
- Die WO 97/22358 beinhaltet Mikroemulsions-Präkonzentrate mit CsA, wobei der Arzneistoff in einem System, bestehend aus hydrophoben (Tocopherolen bzw. -derivaten) und hydrophilen Komponenten (Propylencarbonat und Polyethylenglycol mit Molekulargewicht < 1000 sowie Tensid, gelöst ist.
- 25
- 30 In WO 94/08603, WO 94/08605 und WO 99/39700 sind Arzneimittelformulierungen beschrieben, die als möglichen Wirkstoff im kolloidalen System Cyclosporin und dessen Derivate aufführen.
- 35 Die bisher beschriebenen Systeme weisen jedoch einige wesentliche Nachteile auf. Zur Solubilisierung werden

teilweise organische Lösungsmittel verwendet, die anschließend wieder aus der Formulierung rückstandsfrei entfernt werden müssen. Oftmals werden Tensid/Cotensid-Kombinationen zur Löslichkeitsverbesserung des Arzneistoffes in zu hohen Konzentrationen (mehr als

5

Jagotec AG, Wohlrab, Johannes, Dr. med.

019PCT 6476

Patentansprüche

5

1. Arzneiformulierung in kolloidaler Form zur topischen Anwendung für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut und/oder Hautanhangsgebilde und/oder Schleimhäute, einschließlich Schleimhäute des Verdauungstraktes, Urogenitaltraktes sowie Bronchialsystems und/oder Konjunktiven, enthaltend

10

a) eine lipophile Phase in einer Menge von 1-10 Gew.-%,

15

b) eine Mischung aus Tensid und Cotensid in einer Menge von 1-50 Gew.-%, wobei die Tensid-Cotensid-Mischung in einem Massenverhältnis von 1,5 bis 2,5 für das Tensid und 2,5 bis 3,5 für das Cotensid eingesetzt ist,

20

c) eine hydrophile Phase in einer Menge von 40-80 Gew.-% und

d) als Wirkstoff Ciclosporin und/oder Derivate hiervon in einer Konzentration von 0,1-20 Gew.-%.

25

2. Arzneiformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophile Phase ausgewählt ist aus pharmazeutischen Ölen, Wachsen oder Fetten.

GEÄNDERTES BLATT

3. Arzneiformulierung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die lipophile Phase ausgewählt ist aus Triglyceriden, Isopropylmyristat, 2-Octyldodecanol, Isopropylpalmitat oder Ölsäure.
- 5
4. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid ausgewählt ist aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureestern und Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern.
- 10
5. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Cotensid ausgewählt ist aus Poloxameren, Blockcopolymere aus Polyoxyethylen und Polyoxypropylen.
- 15
6. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Tensid-Cotensid-Mischung aus Polyoxyethylenglycerolfettsäureester und Poloxameren in einem Massenverhältnis von 2:3 besteht.
- 20
7. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Phase ausgewählt ist aus Polyolen, Wasser oder Polyol-Puffer-Mischungen.
- 25
8. Arzneiformulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophile Phase eine Mischung aus Propylenglycol und Wasser im Verhältnis von 1:10 bis 10:1, bevorzugt 2:1 ist.

- 5 9. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Ciclosporin A und/oder seine Derivate in einer Konzentration von 0,01-10 Gew.-%, bevorzugt 0,5-5 Gew.-% enthalten sind.
- 10 10. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass neben Ciclosporin A und/oder seinen Derivaten mindestens ein weiterer Wirkstoff, z. B. Corticosteroid enthalten ist.
- 15 11. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich Penetrationsenhancer, wie z. B. Dimethylsulfoxid oder kurzkettige Alkohole in einer Konzentration von 5-10 Gew.-% enthalten sind.
- 20 12. Arzneiformulierung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase Teilchendurchmesser in der Größenordnung von 5 bis 200 nm aufweist.
- 25 13. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, zur Therapie und Prophylaxe entzündlicher Haut- und Schleimhauterkrankungen.
- 30 14. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, zur Therapie und Prophylaxe der atopischen Dermatitis.
15. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, zur Therapie und Prophylaxe der Psoriasis vulgaris.

- 5 16. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, zur Therapie und Prophylaxe von Kollagenosen, chronischen Wunden, Verbrennungen und/oder chronisch entzündlichen Haut- und Schleimhauterkrankungen.
17. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, zur Therapie und Prophylaxe von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- (10 18. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, zur Therapie und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen des Auges.
- 15 19. Verwendung der Arzneiformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, zur Therapie und Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

P C T

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente	PARA TOMAR ACCION ADICIONAL Véase la Notificación de la Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No.	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/EP01/14749	14.12.2001	14.12.2001
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional y IPC		
A61K38/13		
Solicitante		
JAGOTEC AG et al..		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad del Examen Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este reporte consta de <u>7</u> hojas, incluyendo esta hoja de cubierta. ☒ Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos, los cuales han sido enmendados y son la base para este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones hechas antes de esta Autoridad. (Véase la Regla 70.16 y la Sección 807 de las Instrucciones Administrativa bajo el PCT). Estos anexos consisten de un total de <u>8</u> Hojas.		
3. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: I. ☒ Bases del reporte II. ☐ Prioridad III. ☒ Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial IV. ☐ Carencia de unidad de la invención V. ☒ Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración o fundamento. VI. ☐ Ciertos documentos citados VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud	Fecha en la que se completa este reporte	
02.07.2003	10.03.2004	
Nombre y dirección de envío de la IPEA/US	Funcionario autorizado	
Europäisches Patentamt D.80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Markopoulos, E Tel. No. +49 89 2399 8658	

Forma PCT/IPEA/409 (hoja de cubierta) (Enero 2004)

I. Bases del Reporte

1. Este reporte ha sido producido con base en (las hojas de sustitución que han sido proporcionadas a la oficina de recepción en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, están referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no son anexadas al reporte puesto que las mismas no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).):

Descripción, páginas

1, 2, 4-7, 9-17

como se presentaron originalmente

8

recibidas el 04.06.2002 con la carta del 03.06.2002

3, 3ª

recibidas el 30.12.2003 con la carta del 29.12.2003

Reivindicaciones, Nos.:

1-18

recibidas el 30.12.2003 con la carta del 29.12.2003

Dibujos, Hojas

2/7-7/7

como se presentaron originalmente

1/7

recibidas el 04.06.2002 con la carta del 03.06.2002

2. Con respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o se proporcionaron a esta Autoridad en el lenguaje en el cual la solicitud internacional se presentó, al menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o se proporcionaron a esta Autoridad en el lenguaje siguiente: , el cual es:

- ☐ el lenguaje de una traducción proporcionada para el propósito de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1 (b))
- ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
- ☐ el lenguaje de una traducción proporcionada para el propósito del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base del listado de secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora.
- ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computadora.
- ☐ se ha proporcionado la declaración de que el listado de secuencia escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.
- ☐ se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencia escrito.

4. Las enmiendas han conducido a la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas.
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hoja/fig.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguna de) las enmiendas no se hubieran hecho, puesto que las mismas se han considerado que van más allá de la descripción como se presentó, como está indicado en las observaciones Adicionales posteriores (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de remplazo que contiene tales enmiendas se debe referir bajo el punto 1 y anexar a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP01/14749

III. Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de que si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar una etapa inventiva (que es no obvia), o ser industrialmente aplicable no ha sido y no será examinada con respecto de:

☐ La solicitud internacional completa,

☒ Las reivindicaciones Nos. 13-19 en asignación con la aplicabilidad industrial

Porque:

☒ La solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 13-19 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*).
véase hoja adicional

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (Indicar los elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. no son claras que ninguna opinión significativa se podría formar (*especifique*).

☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. son inadecuadamente soportadas de este modo por la descripción que ninguna opinión significativa se podría formar.

☐ No se ha establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Una opinión escrita no se puede presentar debido a la característica del listado de secuencia del nucleótido y/o aminoácido para cumplir con lo proporcionado estándar en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no se ha proveído o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computadora no se ha proveído o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP01/14749

V. Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

1. Establecimiento

Novedad (N)	Si : Relvindicaciones	1-19
	No: Relvindicaciones	
Etapa inventiva (EI)	Si: Relvindicaciones	
	No: Relvindicaciones	1-19
Aplicación Industrial (AI)	Si: Relvindicaciones	1-12
	No: Relvindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

véase hoja separada

Punto III

Ninguna elaboración de un dictamen sobre la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

Las reivindicaciones 13-19 se refieren a una materia objeto, que según la interpretación de esta autoridad, cae bajo la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto no se establece ninguna opinión o dictamen sobre la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) a) (i) del PCT.

Punto V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con relación a la novedad, actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, documentos y aclaraciones para apoyar esta declaración

1. Se remite a los siguientes documentos:

D1: WO 94 08603 A (SMITHKLINE BEECHAM) 28 Abril 1994 (1994-04-28)

D2: WO 94 08605 A (SMITHKLINE BEECHAM) 28 Abril 1994 (1994-04-28)

D3: WO 99 39700 A (VECTORPHARMA S.P.A., IT) 12 Agosto 1999 (1999-08-12) .

El documento D4 (DE 100 29 404 A (J. WOHLRAB) 3 Enero 2002) es un documento dado a conocer según la Regla 64.3. Por lo tanto se hará referencia a D4 por primera vez en la fase regional.

2. Novedad

D1 así como D2 reivindican las microemulsiones W/O (agua/aceite) terapéuticas, cada una con una fase lipofílica que contienen un triglicérido y un tensioactivo con un valor inferior de HLB de 8-85% o 10-90%, un tensioactivo con un valor más alto de HLB como por ejemplo éster del ácido graso de polioxietilensorbitano de 5-75%, una fase hidrofílica acuosa de cuando menos 40% y un agente terapéutico, el cual puede ser entre otros una Ciclosporina A o un derivado de la misma (Reivindicaciones 8,10).

Después que la fase hidrofílica según la presente invención se debe mostrar cuando menos 40%, y no se da ninguna concentración especial para la Ciclosporina en D1 o D2, se puede reconocer entonces la novedad para las reivindicaciones 1-19 con respecto a D1 y D2.

D3 reivindica composiciones farmacéuticas que contienen nanopartículas de tamaño de 50 hasta 600 nm, por ejemplo microemulsiones, en donde presentan los componentes lipofílicos de 0.1 hasta 50%, las sustancias anfifílicas de 0.1 hasta 50%, el tensioactivo de 5 hasta 30%, el cotensioactivo de 0 hasta 15%, la

fase hidrofílica de 40 hasta 75% y la sustancia activa de 0.001 hasta 99% (P. 6-9; reivindicaciones). Las mismas sustancias como en la presente invención se usan como componentes lípidos, tensioactivos y cotensioactivos, y la Ciclosporina se nombra en las sustancias activas solubles en lípidos (Reivindicación 12). Como D3 se refiere a una aplicación oral (P. 40-42), se puede reconocer entonces la novedad con respecto a D3.

3. Actividad inventiva

Tanto D1 como D2 se pueden considerar como el estado de la técnica más cercano.

El objetivo que se resuelve con la presente invención se puede percibir de ahí, una composición farmacéutica con sustancia tolerables por la piel especiales para la ciclosporina, que es aplicable de manera tópica, en donde la ciclosporina lipofílica puede penetrar en la piel en cantidades suficientes.

La solución presentada en las reivindicaciones 1-19 de la presente solicitud no se puede considerar como inventiva en base a lo siguientes (Artículo 33(3) del PCT):

Tanto D1 como D2 y también D3 dan a conocer sistemas galénicos,

los cuales se comparan a las fases y material contenido y también en la forma coloidal de la formulación de medicamento de la presente invención.

Todos los tres documentos citan la Ciclosporina y sus derivados como sustancias activas posibles en los sistemas coloidales. D1 y D2 proporcionan además de un uso oral también un uso tópico del mismo sistema.

Además las concentraciones de las diferentes fases en la solicitud están seleccionadas de manera muy amplia como en el estado de la técnica, de manera que el técnico en la materia no tendría ninguna ventaja o diferencia especial por el uso de la formulación de la solicitud. Para el técnico en la materia se escogería de manera evidente, la materia activa contenida en la presente concentración para obtener una composición coloidal en la forma de nanopartículas hasta un tamaño de 500 nm (D3). En la proporción de masa en las reivindicaciones dependientes se trata solo de una de muchas posibilidades lógicas, a partir de lo cual el técnico en la materia, sin intervención inventiva, elegiría las respectivas circunstancias, para solucionar el objetivo establecido. También son lógicas las enfermedades a las cuales están dirigidas las Ciclosporinas inmunosupresoras.

Con relación al objetivo en la descripción en la página 4, que el contenido de tensioactivo/cotensioactivo deberá ser minimamente

proporcional, se presume que un contenido de hasta 50% (reivindicación 1) no se podría establecer como mínimo, y se considera por eso irrelevante, como tan alto pueda ser el contenido de tensioactivo. En otro caso, a saber cuando un contenido mínimo sea no tratable, se deberá concluir de ahí que no todos los ejemplos de realización de las reivindicaciones representan una solución para el problema técnico.

La proporción en masa de la mezcla tensioactivo/cotensioactivo, al cual se refiere de manera especial, no se puede calificar como una característica sobresaliente de la actividad inventiva, pues de ninguna manera presenta ejemplos comparativos con otras proporciones en masa, que cubra una mala estabilidad o penetración de la Ciclosporina en la piel.

A partir de D1-D3 se conocen diferentes proporciones en masa de los tensioactivos respecto a los cotensioactivos, que coincidan parcialmente con las proporciones reivindicadas. En este ámbito, el técnico en la materia haría una elección, en donde para él se pudieran manejar una o varias posibilidades, todas las cuales llevaran al mismo resultado. En caso de que se presentaran ejemplos comparativos como se le manda arriba a la solicitante, el mejor efecto técnico no esperado que presentara el uso de la proporción en masa reivindicada, se reconocería como la actividad

inventiva.

4. El dictamen de la pregunta, si la materia objeto de las presentes reivindicaciones 13-19 son aplicables industrialmente, no hay un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo la EPA reconoce como no aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones, las cuales se dirijan a la aplicación en medicina de un compuesto; se pueden admitir entonces las reivindicaciones, que estén dirigidas a un compuesto conocido para la primera aplicación o uso en medicina y el uso de tal compuesto para la preparación de un medicamento para una nueva aplicación en medicina.

(triglicérido de cadena media y un surfactante) (Cremophor RH 40). Los sistemas son apropiados para aplicación peroral y mejoran la biodisponibilidad en comparación con los sistemas existentes.

EP 760237 describe microemulsiones aceite/agua para sustancias farmacéuticamente activas solubles en agua tales como CsA que son completamente disueltas en gotas de aceite dispersadas. Los sistemas comprenden un triglicérido de planta sustituido de 8 a 12 átomos de carbono, lecitinas y otros surfactantes y una fase hidrofílica que comprende propilenglicol.

WO 97/22358 incluye preconcentrados en microemulsión con CsA, el farmacéutico es disuelto en un sistema, que comprende componentes hidrofóbicos (derivados de tocoferoles ó tocoferol) e hidrofílicos (propilen carbonato y polietilenglicol con un peso molecular < 1,000) y también surfactante.

En WO 94/08603, WO 94/08605 y WO 99/39700, se describen formulaciones farmacéuticas que citan la ciclosporina y derivados de la misma como ingredientes activos posibles en el sistema coloidal.

Sin embargo, los sistemas descritos previamente tienen algunas desventajas sustanciales. Para la solubilización, se usan solventes parcialmente orgánicos que deben ser separados subsecuentemente otra vez de la formulación sin dejar ningún residuo. Frecuentemente, se describen combinaciones de surfactante/co-surfactante para mejorar la solubilidad del

farmacéutico en concentraciones demasiado altas (más del 20% m/m). Algunas publicaciones mencionan sistemas que no están compuestos exclusivamente de ingredientes compatibles con la piel. Algunos preconcentrados en microemulsión son descritos, la estructura real de los cuales se propone ser formada in situ solamente después de la aplicación. Además, los sistemas existentes tienen diámetros de partícula mucho mayores.

Por consiguiente es el objeto de la presente invención proponer un nuevo portador farmacéutico coloidal que comprenda esencialmente ingredientes dermatológicamente tolerables, tal sistema portador farmacéutico está diseñado al mismo tiempo para tener un contenido de surfactante/co-surfactante relativamente bajo.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma coloidal para aplicación tópica para la terapia y profilaxis de cambios patológicos de la piel y/o estructuras integumentarias de la piel y/o membranas mucosas, que incluyen membranas mucosas del tubo digestivo, vías urogenitales y sistema bronquial y/o conjuntiva, caracterizada porque contiene:

(a) una fase lipofílica en una cantidad de 1 - 10% en peso;

(b) una mezcla de surfactante y co-surfactante en una cantidad de 1 - 50% en peso, la mezcla de surfactante/co-surfactante es utilizada en una proporción de masa de 1.5 a 2.5 para el surfactante y 2.5 a 3.5 para el co-surfactante;

(c) una fase hidrofílica en una cantidad de 40 - 80% en peso y

(d) como ingrediente activo, ciclosporina y/o derivados de la misma en una concentración de 0.1 - 20% en peso.

2. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase lipofílica es seleccionada a partir de aceites, ceras ó grasas farmacéuticas.

3. La formulación farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 2, caracterizada porque la fase lipofílica es seleccionada a partir de triglicéridos, miristato de isopropilo, 2-octildodecanol, palmitato de isopropilo ó ácido oleico.

4. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el surfactante es seleccionado de ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol y ésteres de ácido grado de polioxietilen sorbitan.

5. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el co-surfactante es seleccionado a partir de poloxámeros, copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno.

6. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la mezcla de surfactante/co-surfactante comprende ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol y poloxámeros en una proporción de materiales de 2:3.

7. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la fase hidrofílica es seleccionada de polioles, agua ó mezclas de solución reguladora del pH de poliol.

8. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la fase hidrofílica

es una mezcla de propilenglicol y agua en una proporción de 1:10 a 10:1, preferiblemente 2:1.

9. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la ciclosporina A y/o derivados de la misma están contenidos en una concentración de 0.01 - 10% en peso, preferiblemente 0.5 - 5% en peso.

10. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque por lo menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, corticoesteroide, está contenido en adición a la ciclosporina A y/o derivados de la misma.

11. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque los agentes mejoradores de penetración adicionales, tales como por ejemplo, sulfóxido de dimetilo ó alcoholes de cadena corta están contenidos en una concentración de 5 - 10% en peso.

12. La formulación farmacéutica de conformidad con por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la fase dispersa tiene diámetros de partícula en el orden de magnitud de 5 a 200 nm.

13. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 12, para la terapia y profilaxis de enfermedades inflamatorias de

la piel y membrana mucosa.

14. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 13, para la terapia y profilaxis de dermatitis atópica.

15. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 14, para la terapia y profilaxis de psoriasis vulgaris.

16. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 15, para la terapia y profilaxis de colagenazas, heridas crónicas, quemaduras y/o enfermedades crónicamente inflamatorias de la piel y de la membrana mucosa.

17. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 16, para la terapia y profilaxis de enfermedades del intestino crónicamente inflamatoria.

18. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 17, para la terapia y profilaxis de enfermedades inflamatorias del ojo.

19. El uso de la formulación farmacéutica de conformidad con una ó más de las reivindicaciones 1 a 18, para la terapia y profilaxis de reacciones de rechazo después de transplantes.

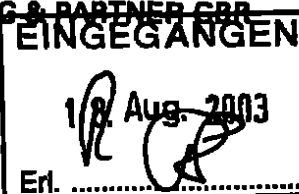
PATENT COOPERATION TREATY

PCT.

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR
Mozartstrasse 17
80336 München
GermanyDate of mailing (day/month/year)
04 August 2003 (04.08.03)Applicant's or agent's file reference
RZ IADP (CK)International application No.
PCT/EP01/14749

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
14 December 2001 (14.12.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

WOHLRAB, Johannes
Schillerstrasse 57
06114 Halle/S.
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

WOHLRAB, Johannes
Farnstrasse 2a
06120 Halle/S.
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the International Searching Authority
 ☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ the designated Offices concerned
 ☒ the elected Offices concerned
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

R. Grenier (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8277

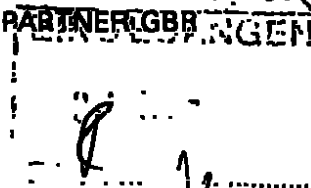
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PFENNING, MEINIG & PARTNER ^{K/ck} GBR
Mozartstrasse 17
80336 München
Germany

Date of mailing (day/month/year)

11 March 2003 (11.03.03)

Applicant's or agent's file reference

RZ IADP (CK)

International application No.

PCT/EP01/14749

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

14 December 2001 (14.12.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

JAGOTEC AG
Eptingerstrasse 51
CH-4132 Muttenz
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person in Box 2 has been recorded as applicant for all designated states except US.
WOHLRAB, Johannes remains inventor/applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

 The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCTNOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO
(Regla 92bis.1 del PCT
e Instrucciones administrativas, Sección 422)

Para:

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR
Mozartstrasse 17
80336 München
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):

04 de Agosto de 2003 (04.08.03)

Referencia de archivo de la solicitante o apoderado:

RZ IADP (CK)

No. de solicitud internacional:

PCT/EP01/14749

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):

14 de Diciembre de 2001 (14.12.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro concerniente a:

☒ la solicitante☐ el inventor☐ el apoderado☐ el representante común

Nombre y dirección:

WOHLRAB, Johannes
Schillerstrasse 57
06114 Halle/S
Alemania

País de nacionalidad:

DE

País de residencia:

DE

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

2. La Oficina Internacional, mediante la presente, notifica a la solicitante que el siguiente cambio se ha registrado concerniente a:

☐ la persona☐ el nombre☒ la dirección☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y dirección:

WOHLRAB, Johannes
Farnstrasse 2a
06120 Halle/S
Alemania

País de nacionalidad:

DE

País de residencia:

DE

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a

☒ la Oficina receptora☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional☐ las Oficinas designadas concernientes☒ las Oficinas elegidas concernientes☐ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI

34 chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Facsímile No. (41-22) 338.39.70

Funcionario Autorizado

R.Grenier (Fax 338 89 70)

Teléfono No.: (41-22) 336 8277

Forma PCT/IB/306 (Marzo 1994)

005785002

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCTNOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO
(Regla 92bis.1 del PCT
e Instrucciones administrativas, Sección 422)

Para:

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR
Mozartstrasse 17
80336 München
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):

11 de Marzo de 2003 (11.03.03)

Referencia de archivo de la solicitante o apoderado:

RZ IADP (CK)

No. de solicitud internacional:

PCT/EP01/14749

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):

14 de Diciembre de 2001 (14.12.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro concerniente a:

☒ la solicitante☐ el inventor☐ el apoderado☐ el representante común

Nombre y dirección:

País de nacionalidad:

País de residencia:

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

2. La Oficina Internacional, mediante la presente, notifica a la solicitante que el siguiente cambio se ha registrado concerniente a:

☐ la persona☐ el nombre☐ la dirección☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y dirección:

JAGOTECAG

Eptingerstrasse 51

CH-4132 Muttenez

Suiza

País de nacionalidad:

CH

País de residencia:

CH

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

La persona en el bloque 2 ha sido registrada como solicitante para todos los estados designados excepto US. WOHLRAB, Johannes permanece como inventor/solicitante para US solamente.

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a

☒ la Oficina receptora☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional☐ las Oficinas designadas concernientes☐ las Oficinas elegidas concernientes☐ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI

34 chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Facsímile No. (41-22) 338.39.70

Funcionario Autorizado

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 89 70)

Teléfono No.: (41-22) 338 6746

Forma PCT/IB/306 (Marzo 1994)

005514241

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
MARGARITA CASTELLANOS A.
Apoderado
JAGOTEC A.G.

Oficio N° **0336**

ASUNTO:	Radicación N°	04-66265
	Solicitud internacional	PCT/EP2001/14749
	Fecha inicio fase nacional	14/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 AGO. 2004