



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 34 742 T2 2006.07.27**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 273 289 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 34 742.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 022 257.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **20.01.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/107 (2006.01)**

**A61K 47/10 (2006.01)**

**A61K 47/12 (2006.01)**

**A61K 47/24 (2006.01)**

**A61K 47/00 (2006.01)**

**A61K 31/435 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**9601120            19.01.1996        GB**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Tiemessen, Harry, 79576 Weil-Haltingen, DE**

(54) Bezeichnung: **Arzneizusammensetzungen enthaltend Ascomycinderivate**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche als Wirkstoff ein Ascomycin enthält.

**[0002]** Ascomycine, wovon FK-506 und Ascomycin selbst am besten bekannt sind, umfassen eine Klasse an Lactammakroliden, wovon viele eine starke immunsuppressive und entzündungshemmende Aktivität aufweisen. FK-506 ist ein Lactammakrolidimmunsuppressivum, das erzeugt wird durch *Streptomyces tsukubaensis* Nr. 9993. Die Struktur von FK-506 ist im Anhang zum Merck Index, 11. Auflage (1989) unter Punkt A5 angegeben. Ascomycin wird beispielsweise beschrieben in US 3 244 592. Es sind bereits viele Derivate von Ascomycin und FK-506 synthetisiert worden unter Einschluss halogener Derivate, wie 33-Epichlor-33-desoxyascomycin, das in EP 0 427 680 A1 beschrieben wird. Ascomycin, FK-506 und ihre strukturell ähnlichen Analoga und Derivate werden kollektiv als Ascomycine bezeichnet.

**[0003]** Beispiele von Verbindungen aus der Klasse der Ascomycine oder von FK-506 sind die oben angegebenen Verbindungen. Sie umfassen beispielsweise FK-506, Ascomycin und andere natürlich vorkommende Verbindungen. Diese beinhalten auch synthetische Analoga.

**[0004]** Eine bevorzugte Verbindung aus der Klasse von FK-506 zur Verwendung als wirksamer Bestandteil in der vorliegenden Erfindung wird beschrieben in EP 0 427 680 A1, beispielsweise dem Beispiel 66a, und diese Verbindung ist auch als 33-Epichlor-33-desoxyascomycin bekannt. Andere bevorzugte Verbindungen werden beschrieben in EP 0 465 426 A1 und in EP 0 569 337 A1, wozu beispielsweise auf die Verbindung verwiesen wird, welche im Beispiel 6d und im Beispiel 71 von EP 0 569 337 A1 beschrieben wird. Zu weiteren bevorzugten Verbindungen gehören Tetrahydropyranerivate, wie sie in EP 0 626 385 A1 offenbart sind, beispielsweise die im Beispiel 8 von EP 0 626 385 A1 offenbarte Verbindung.

**[0005]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher eine intravenös oder oral anwendbare Arzneimittelverbindung, die eine pharmazeutische Fettemulsion in Wasser enthält, welche hergestellt wird durch Vermischung einer Lösung einer Arzneimittelverbindung und eines Stabilisators mit einer Placebofettemulsion, wobei diese Emulsion bis zu zwei Tagen filtrierbar ist durch einen Filter Nucleopore® mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm ohne Filtrationsrückstand, und die Fetttropfchen dieser Emulsion 0,1 bis 20 Gew.-% eines Cyclosporins als Arzneimittelverbindung auf das Gewicht des Fetts bezogen enthalten, und einen Durchmesser von bis zu 500 nm haben.

**[0006]** Zu einem weiteren Aspekt dieser Erfindung gehört ein Verfahren zur Herstellung einer Emulsionszusammensetzung mit einem Ascomycin oder einem Derivat hiervon als Wirkstoff, wobei dieses Verfahren eine Stufe umfasst, bei der eine Placebofettemulsion mit einem Konzentrat vermischt wird, welches umfasst

- a) den Wirkstoff,
- b) einen Stabilisator, der ausgewählt ist aus einem Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Diacylphosphatidylglycerin, Eiposphatidylglycerin, Sojaphosphatidylglycerin oder einem Salz hiervon oder aus einer gesättigten, monounsättigten oder diungesättigten (C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub>)-Fettsäure oder einem Salz hiervon, und
- c) ein organisches Lösemittel,

worin das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Stabilisator 400 : 1 bis 0,5 : 1 beträgt.

**[0007]** Die Vermischung kann in üblicher Weise durchgeführt werden durch Injektion des Konzentrats in die Placebofettemulsion.

**[0008]** Diese Zusammensetzung sorgt für eine überraschend hohe Bioverfügbarkeit, so dass die zu verabreichende Wirkstoffdosierung verringert werden kann. Darüber hinaus ist die Zusammensetzung besonders wirksam zur Behandlung des Syndroms einer multiplen Arzneimittelresistenz, beispielsweise bei der chemotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten.

**[0009]** Die mittlere Fetttropfchengröße liegt zwischen etwa 250 nm und 500 nm. Festes Material, das eine Größe mit beispielsweise einem Durchmesser von über 200 nm hat, wie ungelöste Arzneimittelverbindung (Wirkstoff) wird gesammelt und von den Filterporen zurückgehalten. Die Fetttropfchen sind aber flexibel und passieren die Filterporen. Der mittlere Durchmesser der Tröpfchen in den Fettemulsionszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung ist im Wesentlichen ähnlich zum Tröpfchendurchmesser in der Placeboemulsion. Ein Nucleopor-Filter ist ein Beispiel für ein im Handel erhältliches Hochqualitätsfilter.

**[0010]** Unter einer Placebofettemulsion ist eine Fettemulsion ohne Wirkstoff zu verstehen. Placebofettemulsionen können durch bekannte Verfahren hergestellt werden und sind im Handel beispielsweise unter den Marken Intralipid® oder Lipofundin® erhältlich.

**[0011]** Unter einer pharmazeutischen Emulsion ist hierin eine Zusammensetzung zu verstehen, deren einzelne Komponenten oder Inhaltsstoffe selbst pharmazeutisch annehmbar sind und die im Falle einer partikularen Verabreichungsform für eine derartige Verabreichungsform geeignet oder annehmbar sind.

**[0012]** Die Emulsion enthält 1 bis 30, vorzugsweise 8 bis 20, insbesondere 10 bis 20 und vor allem 10 bis 16 Gew.-% Fett, wobei die Fetttröpfchen vorzugsweise einen Durchmesser von bis zu 300 nm, was 0,3 µm entspricht, haben.

**[0013]** Zusätzlich zur oralen Verabreichung ist eine intravenöse Verabfolgung von Makroliden von speziellem Interesse, da insbesondere unmittelbar nach Organtransplantationen oder in Verbindung mit einer Chemotherapie eine orale Verabreichung unmöglich sein kann.

**[0014]** Durch die vorliegende Erfindung wird eine Ascomycin enthaltende Injektions- oder Infusionslösung geschaffen, in welcher das Ascomycin in einer Konzentration vorhanden ist, welche in einem intravenös anwendbaren Gemisch mit natürlichen Hilfsstoffen für eine therapeutische Wirksamkeit sorgt.

**[0015]** In der US Pharmakopöe XXII, 619, wird ein Cyclosporinkonzentrat beschrieben, das eine sterile Lösung von Cyclosporin in einem Gemisch aus Alkohol und einem Pflanzenöl ist. Diese Zusammensetzung eignet sich aber nicht zur Injektion, da die Injektion eines Öls in dieser konzentrierten Form zu einer letalen Embolie führen kann.

**[0016]** Die Placebofettemulsion enthält vorzugsweise einen Emulgator, der insbesondere positiv oder negativ geladen ist, oder ein polares Tensid mit gesättigten oder mono- oder diungesättigten C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> Alkylgruppen, speziell ein elektrisch geladenes Phosphatid, das kein Zwitterion ist, vorzugsweise ein negativ geladenes Phosphatid.

**[0017]** Der Emulgator ist vorzugsweise in einer Menge von 0,4 bis 3 Gew.-% auf das Emulsionsgewicht bezogen, vorhanden. Ein guter Vertreter eines geeigneten Emulgators ist Sojalecithin oder Eilecithin. Es enthält neben der überwiegenden Komponente Phosphatidylcholin mit einer zwitterionischen Struktur auch andere negativ geladene und polare Komponenten.

**[0018]** Brauchbar ist auch ein polares Tensid, wie ein Poloxamer. Falls vorhanden, dann ist ein natürliches Tensid bevorzugt, beispielsweise ein Lecithin.

**[0019]** Die mit Arzneimittel beladene Fettemulsion der Erfindung enthält ferner einen Stabilisator, vorzugsweise ein Phospholipid oder einen mit einer C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-1-Alkylethergruppe oder einer C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-1-α,β-Alkenylethergruppe in Stellung 1 (für diese speziellen Strukturen siehe: Karlson, Doenecke und Koolman, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 1994, Seite 306, **Fig.** 13.2, ein Plasmanylethanolamin oder ein Plasmenylethanolamin).

**[0020]** Ein Glycolipid (siehe ebenfalls Karlson, Seite 289, Tabelle, und Seite 303) ist eine Verbindung mit einem Mono- oder Oligosaccharidrest anstelle eines Phosphatrests, speziell ein Sphingolipid (Seiten 303, 308), so dass beispielsweise Sphingomyelin (Seiten 308, 309) ebenfalls als Stabilisator in Frage kommt.

**[0021]** Bevorzugt ist jedoch die Verwendung eines Phospholipids, das negativ geladen ist, wie ein Diacylphosphatidylglycerin, speziell eines mit einem ungesättigten C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> Fettsäurerest, wie Palmitoylloleoylphosphatidylglycerin (hierin später POPG bezeichnet), Eiphosphatidylglycerin, Sojaphosphatidylglycerin oder Diacylphosphatidylglycerin oder ein Salz hiervon, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Ammonium-POPG, bevorzugter NaPOPG.

**[0022]** Ein weiterer bevorzugter Stabilisator ist eine gesättigte, monungesättigte oder diungesättigte C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub> Fettsäure, speziell Ölsäure oder ein Salz hiervon, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Ammoniumoleat, bevorzugter Natriumoleat.

**[0023]** Der in der vorliegenden Erfindung verwendete Stabilisator dient zur Erhöhung der Konzentration des Wirkstoffs in der Fertigfettemulsion und zur Erhöhung der Bildungsgeschwindigkeit der Emulsion. So wird der

Wirkstoff stabil und schnell in die Fetttropfchen der Placebofettemulsion eingearbeitet. Nachdem die Fertigungsmulsion gebildet ist findet keine Ausfällung des Wirkstoffs statt, so dass die Emulsion einem Patienten sicher verabreicht werden kann. Die Fertigungsmulsion kann leicht gebildet werden, beispielsweise in weniger als etwa 1 sec oder in wenigen Sekunden.

**[0024]** Es hat sich nun gezeigt, dass die Verwendung des Stabilisators in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wenigstens eine zweifache, beispielsweise eine dreifache, vierfache, fünffache oder noch größere, Zunahme der Solubilisierung des Wirkstoffs in Fetttropfchen der Placebofettemulsion im Vergleich zu einem einfachen Gemisch aus Wirkstoff mit Placebofettemulsion ergibt. Für Ascomycin kann eine Wirkstoffkonzentration von wenigstens etwa 3 mmol/l Fettemulsion, beispielsweise 4 mmol/l, 5 mmol/l oder mehr, und bis zu etwa 20 mmol/l erhalten werden.

**[0025]** Es wurde festgestellt, dass in Abwesenheit des Stabilisators, beispielsweise unter Verwendung einer ethanolischen Lösung des Wirkstoffs, eine wesentlich geringere Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu der Konzentration erhalten wird, die sich mit dem Stabilisator erreichen lässt. Ferner ist ein Ausfallen des Wirkstoffs unakzeptabel, wenn eine intravenöse Verabreichung beabsichtigt ist.

**[0026]** Die den Wirkstoff enthaltende Fettemulsion enthält zwecks höherer Beladung mit Wirkstoff auch ein organisches Lösemittel, beispielsweise ein Polyethylenglycol, wie Polyethylenglycol 300 oder 400. Möglich sind auch Ethanol und Propylenglycol, und zwar beispielsweise in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 99 bis 99 : 1, wie 25 : 75 bis 75 : 25, vorzugsweise etwa 45 : 55 bis 55 : 45, wie einem Gewichtsverhältnis von 50 : 50 aus Ethanol und Propylenglycol, wobei aber die guten Lösungseigenschaften von Ethanol und die Problematik einer höheren Alkoholkonzentration im Blut nach einer Verabreichung der Emulsion zu berücksichtigen sind.

**[0027]** Zu einem weiteren Aspekt der Erfindung gehört ein pharmazeutisches Konzentrat, das ein Ascomycin oder ein Derivat hiervon als Wirkstoff und einen Stabilisator als Komponente für die Fettemulsion der Erfindung enthält, und zwar in einem Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Stabilisator von 400 : 1 bis 0,5 : 1, beispielsweise 200 : 1 bis 1 : 1, vorzugsweise 100 : 1 bis 1 : 1, bevorzugter 100 : 1 bis 10 : 1, wie 50 : 1, 40 : 1, 30 : 1, 20 : 1 oder 10 : 1.

**[0028]** Zu einem weiteren Aspekt der Erfindung gehört die Verwendung eines hierin beschriebenen Stabilisators zur Erhöhung der Konzentration in einer gebrauchsfertigen Fettemulsion eines Ascomycins oder eines Derivats hiervon als Wirkstoff gemäß der vorliegenden Beschreibung im Vergleich zur Konzentration, die sich mit einer Placebofettemulsion erreichen lässt, und/oder zur beschleunigten Bildung der gebrauchsfertigen Emulsion.

**[0029]** Schließlich gehört zur Erfindung ein Verfahren zur Erhöhung der Konzentration einer gebrauchsfertigen Fettemulsion eines Ascomycins oder eines Derivats hiervon als Wirkstoff gemäß vorliegender Beschreibung im Vergleich zur Konzentration, die sich mit einer Placebofettemulsion erreichen lässt, und/oder zur beschleunigten Bildung der gebrauchsfertigen Emulsion durch Verwendung eines hierin beschriebenen Stabilisators.

**[0030]** Ein Produkt mit etwa derselben Zusammensetzung ist allgemein aus GB 2 269 536 B bekannt, aber nicht als Ausgangsprodukt für die Einarbeitung in eine Fettemulsion. Bei einer Filtration des in GB 2 269 536 B beschriebenen Produkts durch ein Filter mit 200 nm Poren wird das gesamte den Wirkstoff enthaltende Produkt, beispielsweise das Peptid, auf dem Filter zurückgehalten.

**[0031]** Vorzugsweise ist das Konzentrat der Erfindung in einem organischen Lösemittel in einer Menge von bis zu 20 Gew.-%, beispielsweise 0,1 bis 20 Gew.-% des Wirkstoffs auf das Konzentratgewicht bezogen gelöst, wobei das Lösemittel das Konzentrat wenigstens intravenös anwendbar macht.

**[0032]** Der Stabilisator im erfindungsgemäßen Konzentrat kann – falls vorhanden – das Phospholipid, das Glycolipid oder die Fettsäure in der Placebofettemulsion sein.

**[0033]** Bevorzugte Ascomycine sind oben beschrieben worden.

**[0034]** Das Konzentrat wird hergestellt durch Mischung der Arzneimittelverbindung und des Stabilisators in einem organischen Lösemittel, vorzugsweise einem Lösemittel, das auch in der oben beschriebenen, den Wirkstoff enthaltenden Fettemulsion vorhanden ist, bis eine vollständige Auflösung erreicht ist. Das Konzentrat kann in flüssiger oder in fester Form vorliegen. Die feste Form kann durch Entfernung des organischen Löse-

mittels erhalten werden, das bei der Herstellung verwendet wird. Falls Ethanol verwendet wird, kann es durch Verdampfung entfernt werden, beispielsweise durch Gefrierdrying oder Sprühdrying.

**[0035]** Unter einem organischen Lösemittel wird eine einzelne Komponente eines organischen Lösemittels oder ein Gemisch aus zwei oder mehr organischen Lösemitteln verstanden.

**[0036]** Die das Arzneimittel enthaltende Fettemulsion wird hergestellt durch Einmischung, vorzugsweise Injektion des Konzentrats, in flüssiger oder fester Form, vorzugsweise in flüssiger Form (zur Erleichterung der Einarbeitung des Wirkstoffs und des Stabilisators in die gelösten Fetttropfchen), in die Placebofettemulsion, worauf die Arzneimittel enthaltende Fettemulsion vorzugsweise bis zu 24 Stunden nach deren Herstellung an die jeweiligen Patienten verabreicht werden kann.

**[0037]** Die Konzentratlösung und die Placebofettemulsion können in getrennten Ampullen gelagert werden und sind unter Normalbedingungen langfristig stabil, beispielsweise über Monate oder sogar Jahre.

**[0038]** Die Erfindung bezieht sich daher auch auf einen Satz an Ampullen, welche das Konzentrat enthalten, und an Fläschchen, die eine Placebofettemulsion enthalten, der geeignet ist zur Vermischung der Inhalte dieser Behältnisse in Anteilen, die dem Bedarf der jeweils erforderlichen Menge an Wirkstoff eines Patienten entsprechen, in einer pharmazeutisch sicheren Teilchengröße.

**[0039]** Zusätzlich zur intravenösen Verabreichung wird vorliegend auch eine orale Verabreichung eines Konzentrats oder einer Emulsion der Erfindung in Betracht gezogen, beispielsweise einer Aroma enthaltenden Trinklösung oder von Milch, eine nasale Verabreichung, eine Verabreichung durch Inhalation oder eine topische Verabreichung, wie beispielsweise eine dermale Anwendung.

**[0040]** Die ein Ascomycin als Pharmazeutikum enthaltenden Fettemulsionen werden für die gleichen Indikationen verwendet wie bekannte Formulierungen für das jeweilige Cyclosporin oder Makrolid und auch in der gleichen Weise verwendet.

**[0041]** Die jeweils anzuwendende exakte Dosierung kann in herkömmlicher Weise bestimmt werden, beispielsweise in Standardbioverfügbarkeitstests an Tieren, wie Hunden. Im Allgemeinen entsprechen die Dosierungen etwa 100 % bis etwa 200 % der Dosierungen bekannter Formulierungen.

**[0042]** Die hierin beschriebenen Zusammensetzungen von Ascomycin, FK-506 oder Ascomycinderivaten eignen sich beispielsweise zur Behandlung entzündlicher und hyperproliferativer Erkrankungen der Haut und kutaner Manifestationen immunmodulierter Erkrankungen. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als entzündungshemmende und immunsuppressive Mittel sowie als antiproliferative Mittel zur Anwendung bei der Prävention und Behandlung entzündlicher Zustände und von Zuständen, welche eine Immunsuppression erfordern, wie

a) die Prävention und Behandlung von

– Abstoßungen von Organtransplantaten oder Gewebetransplantaten, beispielsweise von Herz, Niere, Leber, Knochenmark und Haut,

– von Graft-versus-Host Erkrankungen, wie sie beispielsweise nach Knochenmarktransplantationen auftreten,

– von Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematosus, Hashimoto Thyroiditis, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Diabetes vom Typ I und Uveitis,

– kutanen Manifestationen immunologisch medierter Erkrankungen,

b) die Behandlung entzündlicher und hyperproliferativer Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Atopie dermatitis, Kontaktdermatitis und auch ekzematöser Dermatitis, seborrhöische Dermatitis, Lichen Planus, Pemphigus, bullösem Pemphigus, Epidermolysis bullosa, Urticaria, Angioödem, Vaskulitiden, Erythemen, kutanen Eosinophilien, Lupus erythematosus und Akne, sowie

c) Alopecia areata.

**[0043]** Die exakt zu verabreichende Menge der Zusammensetzungen ist abhängig von mehreren Faktoren, beispielsweise der gewünschten Dauer der Behandlung und der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs.

**[0044]** Die Brauchbarkeit der pharmazeutischen Zusammensetzungen kann in klinischen Standardtests bei beispielsweise bekannten Indikationen der Wirkstoffdosierungen, die äquivalente Blutspiegel des Arzneimittels ergeben, beobachtet werden, wobei beispielsweise Dosierungen im Bereich von 1 mg bis 1000 mg, wie 5 mg bis 100 mg, des Wirkstoffs pro Tag für einen 75 kg schweren Erwachsenen in Standardtiermodellen angewandt

werden. Die erhöhte Bioverfügbarkeit des in diesen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffs kann in Standardtier- und klinischen Tests beobachtet werden. Beispielsweise beträgt eine indizierte Tagesdosis für einen Erwachsenen nach einer Nierentransplantation 50 bis 200 mg/Tag.

**[0045]** Die Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen:

- wenige Hilfsstoffe im Konzentrat des Wirkstoffs,
- schnelle Bildung der Fertigemulsion,
- kein Ausfallen des Wirkstoffs in der Fertigemulsion,
- enge Tröpfchengrößenverteilung in der Fertigemulsion,
- hohe Konzentration an Wirkstoff in der Emulsion, und
- die Fettemulsion ist nach einem sanften Schütteln nach der Vermischung der Placeboemulsion mit dem Wirkstoffkonzentrat einsatzbereit.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden nun durch Beispiele nur in diesem Sinn weiter beschrieben.

#### Beispiele

**[0047]** Nur die Beispiele, worin der Wirkstoff ein Ascomycin ist, entsprechen der vorliegenden Erfindung, nämlich die Beispiele 14 und 45 bis 54. Die anderen Beispiele sind beibehalten worden, da sie zum Verständnis der Beispiele 45 bis 54 beitragen.

#### 1. PSC 833 enthaltendes Konzentrat, das in eine Placebofettemulsion eingearbeitet wird (Vergleich)

	mg/ml	
PSC 833	100	10,87 Gew.-%
Natriumoleat	10	1,09 Gew.-%
Ethanol	410	44,56 Gew.-%
Propylenglycol	400	43,48 Gew.-%
	920	100,00

#### 2. Fettemulsion, die PSC 833 enthält (Vergleich)

**[0048]** Das Konzentrat von Beispiel 1 kann in Lipofundin® MCT 10 %, nämlich eine Placebofettemulsion, beispielsweise durch Injektion unter einem Verdünnungsfaktor von 17 zur Bildung der folgenden Zusammensetzung eingebracht werden:

	mg/ml
PSC 833	5,9
Natriumoleat	0,59
Ethanol	24,4
Propylenglycol	23,8
Komponenten von Lipofundin MCT 10 %:	
MCT/LCT	94,3
Eiphosphatidylcholin	11,3
Glycerin	23,6
Natriumoleat	0,28

**[0049]** 107 ml der PSC 833 enthaltenden Fettemulsion (erhalten aus 7 ml des Konzentrats und 100 ml Lipofundin® MCT 10 %) sind eine ausreichende Dosierung für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht, was zu einer moderaten Zufuhr von 10 g Fett, 2,6 g Ethanol, 2,5 g Propylenglycol und 631 mg PSC 833 pro Tag führt, da die notwendige Injektionsdosis 9 mg PSC 833 pro kg Körpergewicht beträgt, was bei einem Patienten mit

einem Körpergewicht von 70 kg 630 mg ausmacht. Für eine orale Verwendung sind 20 mg PSC 833 pro kg Körpergewicht und Tag notwendig. Ein Patient mit 70 kg Körpergewicht benötigt daher etwa 1400 mg PSC 833 zur oralen Verwendung in einer Fettemulsion, die durch Mischung von 14 ml des Konzentrats von Beispiel 1 mit 100 ml oder mehr Lipofundin® MCT 10 % hergestellt werden kann.

**[0050]** Für die medizinische Anwendung kann die erforderliche Menge an Arzneimittellösung aus einer 5 ml Ampulle entnommen werden, die 500 mg PSC 833 Konzentrat enthält, und/oder einer 2,5 mg Ampulle, die 250 mg PSC 833 enthält, und kann durch Injektion in 100 ml Lipofundin® MCT 10 % eingebracht werden, wonach das kombinierte Gemisch einem Patienten durch Infusion oder orale Anwendung verabreicht werden kann.

**[0051]** Da herkömmlichen Fettemulsionen mit Cyclosporinen die erforderliche physikalische Stabilität fehlt, welche für ein Arzneimittelprodukt erforderlich ist (Kristallbildung bei der erforderlichen Menge der Arzneimittelbeladung), wird die Beladung einer herkömmlichen Placebofettemulsion (für parenterale Ernährung vorgesehen) mit PSC 833 ohne und mit Stabilisatoren innerhalb der 24 Stunden untersucht, während derer sie an einen Patienten verabreicht werden muss. Die Solubilisierungseffizienz wird durch Filtration der mit Arzneimittel beladenen Fettemulsion durch ein 0,2 µm Nucleopor Filter bestimmt. Die Arzneimittelverbindung, die nicht solubilisiert ist, wird durch das Filter zurückgehalten und wird gravimetrisch und/oder durch HPLC Messungen bestimmt.

**[0052]** Die Injektion einer reinen PSC 833 Lösung in Ethanol in eine Fettemulsion führt zur unvollständigen Solubilisierung. Es werden nach 30 Minuten nur 87 % solubilisiert (siehe Tabelle). Der Grund für diese unvollständige Solubilisierung ist eine schnelle Ausfällung der Arzneimittelverbindung bevor alle PSC 833 Moleküle die Öltröpfchen erreichen. In einem weiteren Experiment und gemäß der Erfindung wird versucht, diese PSC 833 Präzipitate in der Fettemulsion mit dem Natriumsalz von Palmitoyl-oleoylphosphatidylglycerin (POPG-Na) zu stabilisieren. Hierzu wird weiteres Natriumoleat anstelle von POPG-Na verwendet.

**[0053]** Die Zugabe von POPG-Na (Nippon Fine Chemical) oder Natriumoleat (Fluka, Reinheit > 99 %) führt überraschend zu einer vollständigen Solubilisierung von PSC 833. Nach 5 min werden weniger als 0,1 % auf dem Filter zurückgehalten, wie durch HPLC bestimmt wird. Natriumoleat und POPG-Na scheinen zur Erlangung der vollständigen Solubilisierung von PSC 833 gut geeignet zu sein. Dann wird Propylenglycol verwendet, um einen Teil des Ethanolgehalts zu ersetzen.

**[0054]** Bei Verwendung von Lipofundin® 10 % MCT wird festgestellt, dass die Fettphase mit PSC 833 bis zu 20 % beladen werden kann. Dies bedeutet, dass bis zu 2 g PSC 833 von 100 ml einer 10 % Fettemulsion solubilisiert werden können.

Bestimmung der Solubilisierung von PSC 833 in Fettemulsionen\*: Einfluss der Hilfsstoffe im Konzentrat.

Zus. Nr.	Gemische und Gewichtsverhältnisse der Verbindungen	Nicht gelöstes PSC 833, das auf dem 0,2 µm Filter (Zeitpunkt der Filtration) als Gewichtsprozent der ursprünglichen Menge zurückgehalten wird
1	1 PSC 833 / EtOH-90 <sup>#</sup> 10/90 + 20 Intralipid 10 %	13 % (30 min)
2	1 PSC 833 / Ölsäure / EtOH-90 <sup>#</sup> 10/1/89 + 20 Intralipid 10 %	20 % (5 min), 12,3 % (30 min)
3	1 PSC 833 / POPG-Na / EtOH-90 <sup>#</sup> 10/1/89 + 20 Intralipid 10 %	0,6 % (3 min), 0,2 % (6 min), 0,06 % (15 min, 24 Stunden, 12 Tage bei RT)
4	1 PSC 833 / Na-OL / EtOH-90 <sup>#</sup> 10/1/89 + 20 Intralipid 10 %	0,05 % (5 min)
5	1 PSC 833 / NaOL / PG / EtAbs 10/1/40/41 (langsame Injektion) + 20 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	0,06 %, 0,2 % (3 min)
6	1 PSC 833 / NaOL / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41 +	0,1 %, 0,1 % (3 min)
	10 % Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	
7	1 PSC 833 / NaOL / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41 + 5 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	0,13 %, 0,1 % (3 min)

## Zusammensetzungen 8 bis 12 (Vergleich)

Verhältnis von Wirkstoff zu Stabilisator	Beispiel Nr.	Nicht gelöstes PSC 833, das auf dem 0,2 µm Filter zurückgehalten wird (die Zahl in Klammern ist der Zeitpunkt, nachdem die Filtration begonnen wird)
10:1	Beispiel 8 1 PSC 833 / POPG-Na / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41 (relative Mengen der Verbindung im Konzentrat in Gewichtsanteilen) + 10 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	< 1 % (5 min), < 1 % /1 h)
50:1	Beispiel 9 1 PSC 833 / POPG-Na / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/0,2/40/41 (relative Mengen der Verbindung in Gewichtsanteilen) + 10 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	< 1 % (5 min), < 1,6 % (16 h)
400:1	Beispiel 10 1 PSC 833 / POPG-Na / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/0,025/40/41 (relative Mengen in Gewichtsanteilen) + 10 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	< 1 % (5 min), < 1 % (1 h)
1:1	Beispiel 11 1 PSC 833 / POPG-Na / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/10/40/41 (relative Mengen in Gewichtsanteilen) + 10 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	< 1 % (5 min), < 1 % (1 h)
0,5:1	Beispiel 12 1 PSC 833 / POPG-Na / PG / EtAbs <sup>#</sup> 10/20/40/41 (relative Mengen in Gewichtsanteilen)	< 1 % (5 min), < 1 % (1 h)
	+ 10 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 10 %	

\* Mit Wirkstoff (Arzneimittel) beladene Fetteemulsionen werden durch ein 0,2 µm Nucleopor-Filter filtriert

# NaOL = Natriumoleat, PG = Propylenglycol, EtOHAbs = Ethanol absolut, EtOH90 = Ethanol mit 10 % Wasser, RT = Raumtemperatur

**[0055]** Die mittlere Partikelgröße (250 nm) und die Partikelgrößenverteilung (unimodale Verteilung, alle Partikel kleiner als 500 nm) wird durch Photonenkorrelationspektroskopie bestimmt.

**[0056]** Wenn beispielsweise 5 oder 10 ml des Konzentrats schnell in 100 ml Lipofundin® MCT 10 % injiziert und anschließend gemischt werden, dann ist das Gemisch bei Raumtemperatur für 48 h physikalisch-chemisch stabil (Gemische 5 und 6).

#### Beispiel 13: Hundestudie (Vergleich)

**[0057]** Es wird eine pharmakokinetische Studie mit Beaglehunden ausgeführt, wobei als Referenz eine orale Form verwendet wird, um zu bestimmen, ob die verwendeten Fettemulsionsträger bei einer intravenösen Verwendung einen Einfluss auf die Eliminierungskinetiken haben. Es werden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

13 a (Niedrigfettform)

100 mg PSC 833 in einer Fettemulsion: 1 ml der wie oben unter Nr. 5 und 6 beschriebenen Konzentratzusammensetzung wird mit 10 Teilen Lipofundin MCT 10 % verdünnt.

13 b (Hochfettform)

100 mg PSC 833 in einer Fettemulsion: 1 ml der wie oben unter Nr. 5 und 6 beschriebenen Konzentratzusammensetzung wird mit 20 Teilen Lipofundin MCT 10 % verdünnt.

13 c 200 mg PSC 833 werden in einem oralen Getränk mit der folgenden Zusammensetzung verabreicht:

Propylenglycol	96 mg
Labrafil M2125 CS (untereinander verestertes Maisöl)	150 mg
Cremophor RH40 (Polyoxy-40-hydriertes Ricinusöl)	524 mg
PSC 833	100 mg
DL- $\alpha$ -Tocopherol	1 mg
Ethanol abs.	104 mg

(Es erfolgt eine Verabreichung über 2 Hartgelatine kapseln)

**[0058]** Es wird eine Überkreuzuntersuchung mit 4 Hunden ausgeführt, und die Formulierungen werden den Hunden nach einer Fastenperiode durch langsame Infusion verabreicht (Zusammensetzungen 13a und 13b: Dauer 2 h) oder oral (13c). Man beobachtet keine signifikanten, von der Formulierung abhängigen Nebenwirkungen. Die Blutkonzentration wird durch einen Radioimmuntest (RIA) bestimmt, und die Ergebnisse der drei verabreichten Zusammensetzungen sind graphisch in [Fig. 1](#) gezeigt.

**[0059]** Die Wirkstoffkonzentration im Blut (PSC 833, abgekürzt "PSC") wird gegen einen logarithmischen Maßstab auf der vertikalen Achse aufgetragen. Die Zeit in h nach dem Beginn der Verabreichung wird auf der horizontalen Achse aufgetragen. Wie aus der Steigung jeder Kurve in [Fig. 1](#) ersichtlich, werden keine signifikanten Unterschiede in den Eliminierungskinetiken zwischen den 3 Formen beobachtet. Die Steigung jeder Kurve scheint untereinander nach etwa 2 h, nämlich am Ende der Infusion, vergleichbar zu sein. Überraschend scheint kein Einfluss der Fettemulsion auf die Eliminierungskinetiken der lipophilen Verbindung PSC zu existieren. Die Eliminierungskinetiken der injizierbaren Formen scheinen mit denen der oralen Form vergleichbar zu sein.

#### Beispiel 14

**[0060]** Es werden Fettemulsionen unter Verwendung der Verbindung (Verbindung A) als Wirkstoff hergestellt, wie dies in den Beispielen 6d und 71 von EP 0 569 337 A beschrieben ist.

Konzentrat mit einem Gehalt der Verbindung A als Wirkstoff

	mg/ml	
Verbindung A	100	10,87 Gew.-%
Natriumoleat	10	1,09 Gew.-%
Ethanol	410	44,56 Gew.-%
Propylenglycol	<u>400</u>	<u>43,48 Gew.-%</u>
	920	100,00

Bestimmung der Solubilisierung der Verbindung A in Fettemulsionen\*: Einfluss von Hilfsstoffen im Konzentrat.  
Die Zusammensetzung 14a entspricht der Erfindung

	Gemische	Nicht gelöste Verbindung A, die auf einem 0,2 µm Filter zurückgehalten wird (die Zahl in Klammern ist der Zeitpunkt der Filtration)
14a	Mit Stabilisator 1 Verbindung A/NaOL/PG/EtAbs# 10/1/40/41 + 20 Lipofundin MCT 20 %	< 1,0 % (5 min), < 2,5 % (18 h)
14b	Ohne Stabilisator	

	1 Verbindung A/PG/EtAbs# 10/40/41 + 20 Lipofundin <sup>®</sup> MCT 20 %	7,4 % (5 min), 12 % (1 h)
--	--	---------------------------

\* Mit Wirkstoff (Arzneimittel) beladene Fettemulsionen werden durch ein 0,2 µm Nucleopor-Filter filtriert  
# NaOL = Natriumoleat, PG = Propylenglycol, EtOHabs = Ethanol absolut

#### Beispiele 15 bis 54

**[0061]** Es werden analoge Zusammensetzungen hergestellt wie die obigen Zusammensetzungen 3 bis 12, aber für andere Wirkstoffe, indem der Wirkstoff PSC ersetzt wird durch 40-O-(2-Hydroxy)ethylrapamycin (Vergleichsbeispiele 15 bis 24), 32-Deoxorapamycin (Vergleichsbeispiele 25 bis 34), 16-Pent-2-inyloxy-32(S)-dihydrorapamycin (Beispiele 35 bis 44) und 33-Epichlor-33-desoxyascomycin (Beispiele 45 bis 54). Dabei werden stabile Emulsionszusammensetzungen erhalten durch rasche Einmischung mittels Injektion des jeweiligen Wirkstoffkonzentrats in eine Placebofettemulsion.

**[0062]** Diese Zusammensetzungen sind in einem bestimmten Ausmaß vergleichbar mit den einen Wirkstoff enthaltenden erfindungsgemäßen Fettemulsionen und mit den in der Literatur beschriebenen Konzentraten.

**[0063]** Gemäß der EP 0 570 829 A wird eine intravenös anwendbare Fettemulsion beschrieben, die ein Cyclosporin, ein natürliches Öl, ein Phosphatidylcholin, ein Phosphatidylethanolamin und Wasser plus wahlweise ein Alkalisalz einer Fettsäure enthält. Gemäß Beispiel 5 wird eine Emulsion, die 4 Gew.-% eines Cyclosporins in Bezug auf das Ölgewicht enthält, durch Auflösen des Cyclosporins in der Ölphase und die anschließende Emulgierung in der Wasserphase hergestellt, die alle anderen oben erwähnten Hilfsstoffe enthält. Ein Nachteil der Fettemulsion ist, dass, falls höhere Cyclosporinkonzentrationen beabsichtigt sind, nur ein Teil der Cyclosporinmenge gelöst ist. Der andere Teil ist in fester Form im inneren Teil des Fettpartikels vorhanden (siehe Seite 4, Zeilen 41 bis 46).

**[0064]** Die Zusammensetzung von Beispiel 5 wird durch ein Filter mit einem Porendurchmesser von 5 µm filtriert (siehe Seite 5, Zeile 38). Die Partikelgröße von festen Partikeln, die vorhanden sein können (siehe Seite 8, Tabelle) darf daher nicht größer sein, als die Partikelgröße der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, deren Partikel ohne Filtrationsrückstand durch ein Filter mit einem Porendurchmesser von 0,2 µm filtriert werden. Die intravenöse Anwendbarkeit der Emulsionen der EP 0 570 829 A ist nicht ohne Risiko. Ein weiterer Nachteil ist insbesondere der, dass bei einer beabsichtigten höheren Arzneimittelbeladung der Ölphase die Arzneimittelverbindung während einer Lagerung für mehr als drei Monate zum Ausfallen tendiert.

**[0065]** In EP 0 331 755 B1 wird eine eine Arzneimittelverbindung enthaltende Fettemulsion beschrieben, die im Gegensatz zu den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kein POPG-Na, Natriumoleat oder sonstige Stabilisatoren enthält, was es unmöglich macht, Cyclosporine in einem befriedigenden Prozentsatz in die Fetttröpfchen einzuarbeiten, ohne dass man infolge eines Ausfallens vor der Einarbeitung in die Fetttröpf-

chen einen bestimmten Prozentsatz in der Wasserphase hat.

**[0066]** Die Fettemulsion kann wie die vorher beschriebene Emulsion Partikel enthalten, die nicht ohne ein potentielles Risiko verabreicht werden können, was insbesondere dann der Fall ist, wenn die Emulsion eine höhere Arzneimittelbeladungskonzentration aufweist.

**[0067]** Der Derwent Abstract 92-352740 (JP 042253907 A) betrifft eine Fettemulsion, die ein Cyclosporin als Arzneimittelverbindung, ein Phosphatidylcholin (Lecithin), Natriumoleat, Sojabohnenöl, Glycerin und Wasser enthält und für eine intravenöse Verabreichung vorgesehen ist. Die Fettemulsion enthält 0,2 Gew.-% Cyclosporin auf das Gewicht der Emulsion bezogen und 2 % Cyclosporin auf das Fett bezogen, beispielsweise Sojabohnenöl.

**[0068]** Gemäß der vorliegenden Erfindung ist nun eine Fettemulsion verfügbar, die, bei einer vergleichbaren Menge der Arzneimittelverbindung, einen auf die Fettmenge bezogenen Hilfsstoffgehalt von einem Zehntel der bisher bekannten Zusammensetzungen aufweist.

**[0069]** Die Fettemulsion des Stands der Technik wird ausgehend von allen verschiedenen Komponenten hergestellt, die in einem Hochleistungshomogenisator gemischt werden. Diese in einem Schritt hergestellte Emulsion ist mit der vorher beschriebenen Emulsion der EP 0 570 829 A1 vergleichbar und hat auch infolge ihrer Neigung zur Ausfällung des Wirkstoffs dieselben Nachteile.

**[0070]** Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung hat den Vorteil, dass sie sicher ist, erst kurz vor ihrer Verabreichung hergestellt werden kann, beispielsweise wenige Minuten oder etwa 1 h vorher, und durch Vermischung von zwei getrennten Einheiten formuliert werden kann, so dass das Konzentrat und die Placebofettemulsion, welche jeweils für lange Zeiträume stabil sind, insbesondere in Ampullen, wobei sich diese Zusammensetzung zudem einfach durch Injektion des Konzentrats in die Fettemulsion ohne Verwendung eines Homogenisators zumischen lässt.

**[0071]** In EP 0 317 120 A wird Amphotericin zu einem wasserlöslichen Komplex mit Phosphatidylglycerin in einem sauren Medium umgewandelt, was wahlweise in Gegenwart von Phosphatidylcholin und Cholesterin geschieht. Im repräsentativen Beispiel 1 beträgt das Molverhältnis 0,4 Teile Amphotericin : 0,8 Teile Distearoylphosphatidylglycerin : 2,0 Teile hydriertes Eiphsphatidylcholin : 1,0 Teile Cholesterin (siehe Seite 7, Tabelle und auch Anspruch 7). Der pH liegt bei 4,5. Die Mengen an Hilfsstoffen sind so groß, dass bei Zugabe einer wässrigen Phase zu diesem pharmazeutischen Zwischenprodukt Liposomen gebildet werden (siehe Seite 2, Zeile 5), welche die Arzneimittelverbindung aufnehmen. Gemäß der vorliegenden Erfindung liegt der pH dagegen vorzugsweise nicht im sauren Bereich. Aus diesem pharmazeutischen Gemisch, das nur ein Zwischenprodukt ist, werden in anschließenden Verarbeitungsschritten, die sich von denen der vorliegenden Erfindung unterscheiden, Liposomen gebildet, die durch Lyophilisierung stabilisiert werden können, um eine angemessene Haltbarkeit zu garantieren.

**[0072]** Gemäß Beispiel 3 der WO 88 06 438 A werden kolloidale Partikel der Arzneimittelverbindung Cyclosporin A, die in Wasser sehr schlecht löslich ist, zusammen mit einem Stabilisator in einem Gewichtsverhältnis von Wirkstoff : Stabilisator von 2 : 1 und mit Durchmessern von etwa 1,0 µm gebildet, die somit innerhalb des Gewichtsverhältnisses von Arzneimittelverbindung : Stabilisator des als Komponente für die erfindungsgemäße Fettemulsion verwendeten Konzentrats liegen. Eine Lösung des Cyclosporins und des Stabilisators in absolutem Ethanol und Polyethylenglycol 400 wird in Wasser enthaltende Dextrose injiziert, was zu einer Suspension aus stabilisierten kolloidalen Partikeln führt und somit nicht einer erfindungsgemäßen Fettemulsion. Der dabei verwendete Stabilisator aus Phosphatidylcholin ist ein Zwitterion und verfügt daher über keine elektrostatisch stabilisierende Wirksamkeit. Der Stabilisator enthält zudem einen Teil unlöslicher Phospholipide, die in Gegenwart von Wasser im physiologischen pH Bereich von Blut geladen sind. Um dessen Auflösung in der erwähnten organischen Lösung zu ermöglichen, muss dieser Stabilisator daher entsalzt werden. Dies bedeutet, dass der geladene Rest dieses Stabilisators zur Entfernung seiner Ladung in eine lösliche freie Säure oder Base überführt werden muss (siehe Seite 14, Zeilen 28 bis 32 der obigen Literaturstelle). Die Größenverteilung von festen Partikeln der Cyclosporinsuspension ist zudem nicht sehr vorteilhaft. Es konnten nämlich dabei einige Partikel mit einem Durchmesser von bis zu 40 µm gefunden werden, welche für eine intravenöse Verabreichung zu groß sind.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Emulsionszusammensetzung mit einem Ascomycin oder einem Derivat

hiervon als Wirkstoff, wobei dieses Verfahren eine Stufe umfasst, bei der eine Placebofettemulsion mit einem Konzentrat vermischt wird, welches umfasst

- a) den Wirkstoff,
  - b) einen Stabilisator, der ausgewählt ist aus einem Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Diacylphosphatidylglycerin, Eiphosphatidylglycerin, Sojaphosphatidylglycerin oder einem Salz hiervon oder aus einer gesättigten, monoungesättigten oder diungesättigten ( $C_{12}$ - $C_{24}$ )-Fettsäure oder einem Salz hiervon, und
  - c) ein organisches Lösemittel,
- worin das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Stabilisator 400 : 1 bis 0,5 : 1 beträgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin das organische Lösemittel Ethanol und/oder Propylenglycol umfasst.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin der Stabilisator Natriumoleat oder Natriumpalmitoyloleoylphosphatidylglycerin (Natrium POPG) umfasst.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Wirkstoff Ascomycin, FK-506 oder 33-Epichlor-33-desoxyascomycin umfasst.

5. Konzentrat zur Herstellung einer Emulsion für eine intravenöse Verabreichung, welches umfasst

- a) ein Ascomycin oder ein Derivat hiervon,
  - b) einen Stabilisator, der ausgewählt ist aus einem Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Diacylphosphatidylglycerin, Eiphosphatidylglycerin, Sojaphosphatidylglycerin oder einem Salz hiervon oder aus einer gesättigten, monoungesättigten oder diungesättigten ( $C_{12}$ - $C_{24}$ )-Fettsäure oder einem Salz hiervon, und
  - c) ein organisches Lösemittel,
- worin das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zur Stabilisator 400 : 1 bis 0,5 : 1 beträgt.

6. Konzentrat nach Anspruch 5, worin das organische Lösemittel Ethanol und/oder Propylenglycol umfasst.

7. Konzentrat nach Anspruch 5 oder 6, worin der Stabilisator Natriumoleat oder Natrium POPG umfasst.

8. Konzentrat nach einem der Ansprüche 5 bis 7, worin das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu Stabilisator 400 : 1 bis 10 : 1 beträgt.

9. Konzentrat nach einem der Ansprüche 5 bis 8, das Ascomycin, FK-506 oder 33-Epichlor-33-desoxyascomycin umfasst.

10. Emulsion zur intravenösen Verabreichung, die ein Konzentrat nach einem der Ansprüche 5 bis 9 und eine Placebofettemulsion umfasst.

11. Satz aus Ampullen, welche ein Konzentrat nach einem der Ansprüche 5 bis 9 enthalten, und aus Fläschchen, die eine Placebofettemulsion enthalten, welcher geeignet ist zur Vermischung ihrer jeweiligen Inhalte unter Bildung einer gebrauchsfertigen Emulsion in Verhältnissen, die den Bedürfnissen eines Patienten bezüglich der erforderlichen Menge an Wirkstoff in einer pharmazeutisch sicheren Teilchengröße entsprechen.

12. Verwendung eines Stabilisators gemäß Definition nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7 zur Erhöhung der Konzentration eines Ascomycins oder eines Derivats hiervon in einer gebrauchsfertigen Fettemulsion gegenüber der Konzentration, die mit einer Placebofettemulsion erhältlich ist, oder zur beschleunigten Bildung einer gebrauchsfertigen Fettemulsion, welche ein Ascomycin oder ein Derivat hiervon umfasst.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1  
Mittlere Blutspiegel

