

Brevet N° **88087**  
du **17 MARS 1992**  
Titre délivré **27 OCT. 1993**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

17.9.93  
cy. 18m.

# Demande de Brevet d'Invention

## I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, représentée par Maître Monique Watgen, avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce dix-sept mars mil neuf cent quatre-vingt-douze à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:  
FORME PHARMACEUTIQUE DE CYCLOSPORINE POUR ADMINISTRATION PAR VUE PULMONAIRE.

A 61K 9/16

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. trois planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 17.03.92 :

5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 13.03.92 :

6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~Je déclare en assumant la responsabilité de cette déclaration que l'(es) inventeur(s) est (sont):~~

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de Brevet déposée(s) en (8) Grande-Bretagne

le (9) 18 mars 1991

sous le N° (10) 9105705

au nom de (11) la déposante

élit(é lisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg L-1750 Luxembourg, 40, Avenue Victor Hugo

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le déposant / mandataire: Me Monique WATGEN

## II. Procès-verbal de Dépôt

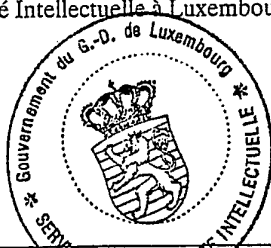
La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

17 MARS 1992

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

P. d.  
Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT  
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition de brevet principal" à la demande de brevet principal No ..... du ..... - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou la dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par ..... agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou y joint un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N°

du

Titre délivré

880 87

17 MARS 1992

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

17.9.92  
cy. 18m.  
**Demande de Brevet d'Invention**

**I. Requête**

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, représentée par Maître Monique Watgen, avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce dix-sept mars mil neuf cent quatre-vingt-douze à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

FORME PHARMACEUTIQUE DE CYCLOSPORINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PULMONAIRE.

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. trois planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 17.03.92

5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 13.03.92

6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~déclare(nt) exonerer la responsabilité de cette déclaration que l'(es) inventeur(s) est (sont):~~

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

Brevet déposée(s) en (8) Grande-Bretagne

le (9) 18 mars 1991

sous le N° (10) 9105705

au nom de (11) la déposante

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

L-1750 Luxembourg, 40, Avenue Victor Hugo

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées.

avec ajournement de cette délivrance à 18 mois.

Le déposant / mandataire: Me Monique WATGEN

**II. Procès-verbal de Dépôt**

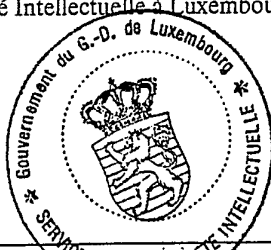
La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

17 MARS 1992

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

R.d.  
Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT: La présente demande de brevet principal No. .... - (2) inscrire les nom, prénom, profession, (1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal No. ...." - (3) inscrire l'adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier, ou l'adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (4) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par .... agissant en qualité de mandataire" - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou y joint un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

A62K9/16

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

---

de la demande de brevet

---

En GRANDE BRETAGNE

---

Du 18 MARS 1991

---

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

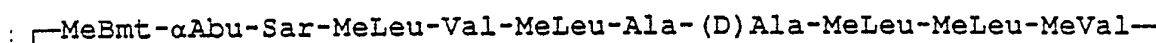
au nom de: SANDOZ S.A.

pour: FORME PHARMACEUTIQUE DE CYCLOSPORINE POUR  
ADMINISTRATION PAR VOIE PULMONAIRE.

# FORME PHARMACEUTIQUE DE CYCLOSPORINE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PULMONAIRE

La présente invention concerne de nouvelles utilisations de la cyclosporine, et de nouvelles compositions pharmaceutiques la contenant, sous forme de cristaux orthorhombiques non solvatés, ainsi qu'une nouvelle forme de cyclosporine cristalline, et de nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant la cyclosporine.

La cyclosporine, appelée aussi cyclosporine A, est la substance médicamenteuse ayant la formule suivante :



La cyclosporine est connue et commercialisée sous les désignations commerciales déposées SANDIMMUN<sup>(R)</sup> ou SANDIMMUNE<sup>(R)</sup>.

A l'état solide, la cyclosporine existe tant à l'état amorphe qu'à l'état cristallin. A l'état cristallin, de nombreuses variantes existent. Un premier objet de la présente invention concerne la cyclosporine sous forme cristalline, appelée "CY-A/X-III". On entend par "CY-A/X-III", dans la présente invention, la cyclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques ( $P2_12_12_1$ ) non solvatés.

Le CY-A/X-III est décrit avec des procédés permettant sa production, dans le brevet britannique N° 2 211 848 (A) (demande N° 88 295 563, date de dépôt 19 décembre 1988, date de publication 12 juillet 1989) et les équivalents à l'échelle mondiale, parmi lesquels par exemple la demande de brevet néo-zélandais N° 227 384.

Comme il est dit dans le brevet britannique ci-dessus, les dimensions du réseau cristallin du CY-A/X-III sont les suivantes :  $a = 12,7 \text{ \AA}$ ,  $b = 15,7 \text{ \AA}$ ,  $c = 36,3 \text{ \AA}$ . Le volume par unité asymétrique est de  $1804 \text{ \AA}^3$ . Le CY-A/X-III présente les caractéristiques suivantes de diffraction des rayons X par la méthode de Debye-Scherrer, par exemple déterminées à l'aide d'un appareil photographique Guinier-DeWolff II, avec la radiation  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ .

	Raie N°	d (Å)	Intensité
	1	12,0	M
	2	10,4	VS
	3	9,6	S
5	4	8,7	S
	5	7,9	M
	6	7,7	S
	7	6,7	M
	8	6,0	M
10	9	5,83	S
	10	5,3	M
	11	5,2	M
	12	4,92	S
	13	4,88	S
15	14	4,58	M
	15	4,48	M
	16	4,0	M
	17	3,59	M
	18	3,38	M
20	VS = très intense, S = intense, M = moyenne.		

Le CY-A/X-III a un point de fusion d'environ 180-195°C.

Comme il est dit dans le brevet britannique ci-dessus, on utilise la cyclosporine, ou son utilisation a été proposée, à l'échelle clinique en tant qu'agent immuno-dépresseur pour le traitement des receveurs de transplantations d'organe, et pour le traitement d'une large variété de maladies auto-immunes. D'autres domaines d'investigation comprennent les possibilités d'applications potentielles en tant qu'agent anti-parasitaire, ainsi qu'une utilisation pour inverser la résistance des tumeurs à un traitement par des agents chimiothérapeutiques, par exemple cytostatiques, et aussi pour favoriser la pousse des cheveux.

Plus récemment, la cyclosporine s'est révélée en outre efficace dans le traitement des troubles obstructifs ou inflammatoires des voies respiratoires, notamment de

l'asthme. Des essais cliniques contrôlés mettant en jeu une administration orale de cyclosporine à des asthmatiques, par exemple à des asthmatiques résistant à un traitement de l'asthme par des substances stéroïdiennes, ou dépendant de ce traitement, ont été proposés et sont maintenant décrits dans la littérature : voir par exemple Czczecklik et al., Allergy, 46 Art. 072 (1991) et Alexander et al., Lancet 339 (8 février 1992) p. 324, et les autres références qui y sont citées.

On trouve aussi dans la littérature des articles qui décrivent l'administration de cyclosporine, en particulier dans des modèles animaux de transplantation des poumons, par la voie pulmonaire: voir par exemple Dowling et al., Surgery (St. Louis) 108 (2), 198-205 (1990); Zenati et al., J. Heart Transplant 9 (1), 64 (1990) ; Muggerburg et al., Am. Rev. Resp. Dis., 139 (4/ Pt 2), A 267 (1989); et Burckart et al., J. Clin. Pharmacol., 29 (9), 860 (1989). La suppression de l'infiltration des voies respiratoires par des éosinophiles, après administration par voie pulmonaire de cyclosporine micronisée dans des modèles d'asthme en expérimentation animale, a elle aussi été décrite : voir par exemple Boubeckeur et al., Eur. J. Pharmacol., 183 (4), 1187-1188 (1990).

Selon l'enseignement du brevet britannique mentionné ci-dessus N° 2 211 848, il est proposé d'utiliser le CY-A/X-III en tant que principe actif dans les formulations galéniques contenant de la cyclosporine. Les formulations particulières proposées comprennent des formes locales pour application dermique ou ophtalmique, et des formes injectables pour perfusion, injection dans les lésions (par exemple dans le traitement du psoriasis) et injection intraarticulaire (par exemple dans le traitement des maladies inflammatoires/ auto-immunes des articulations, par exemple l'arthrite rhumatoïde). Des formulations galéniques pour administration entérale sont aussi proposées.

La présente invention se fonde sur la découverte selon laquelle le CY-A/X-III présente un avantage surprenant et imprévu quand il est administré par voie pulmonaire.

Comme il a déjà été dit, on connaît l'utilisation de la cyclosporine administrée par voie orale pour le traitement des maladies des voies respiratoires, par exemple l'asthme. Pour le traitement des pneumopathies, par exemple l'asthme, l'administration par voie orale de cyclosporine présente cependant des inconvénients manifestes. La cyclosporine est un médicament immunodépresseur puissant et, en tant que tel, il peut provoquer un abaissement général de la réponse immunitaire de l'organisme après résorption systémique. Un tel effet est manifestement indésirable chez certains sujets, par exemple les asthmatiques, dont l'état peut être consécutif à une infection, par exemple une infection du tractus pulmonaire, ou encore être précipité ou exacerbé par cette dernière. En outre, l'administration de cyclosporine par voie orale entraîne le risque connu d'un effet secondaire général indésirable, par exemple un dysfonctionnement rénal, après une utilisation de longue durée.

Pour résoudre cette difficulté, il serait évidemment souhaitable de disposer d'un moyen destiné à l'administration locale sur les voies respiratoires et les poumons, en évitant autant que possible la résorption générale du médicament. Cependant, l'administration locale de cyclosporine sur les voies respiratoires et les poumons présente de nombreux problèmes.

Tout d'abord, la cyclosporine est extrêmement hydrophobe et les milieux excipients disponibles pour sa formulation galénique, par exemple les huiles végétales et analogues, ne permettent pas une utilisation convenable sous forme inhalée. Ensuite, il existe un problème inhérent à tout système d'administration par voie pulmonaire/par inhalation, selon lequel un pourcentage élevé de la substance médicamenteuse administrée ne pénètre pas dans les voies respiratoires et les poumons, mais reste piégé dans la cavité buccale, ou encore sur les surfaces membranaires du pharynx, après avoir été envoyées dans l'estomac par déglutition. Chez les patients présentant un mauvais fonctionnement pulmonaire, par exemple les asthmatiques, ce problème

est particulièrement aigu. Des études contrôlées ont montré que, quand on administre par inhalation des substances sèches à de tels patients, la plus grande partie du médicament administré, qui peut aller jusqu'à 80 % et au-delà, 5 pénètre en fait dans le tractus gastro-intestinal. Le risque de résorption générale régulière et d'effets secondaires après administration par voie pulmonaire de cyclosporine reste donc entier. Troisièmement, il existe le problème consistant à mettre à disposition une forme posologique qui 10 soit efficace pour ce qui est de traiter la pathologie souhaitée à l'intérieur des voies respiratoires et des poumons, c'est-à-dire qui soit active sur le site prévu d'application.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé 15 d'une manière surprenante que le CY-A/X-III assure un moyen d'application locale de la cyclosporine sur les voies respiratoires et les poumons, moyen qui résout les difficultés ci-dessus et est avantageusement efficace et avantageux dans le cadre d'une telle utilisation.

20 Plus particulièrement, le CY-A/X-III libère de la cyclosporine sous une forme intrinsèquement adaptée ou pouvant être adaptée à une administration par voie pulmonaire, et qui est très efficace pour le traitement des pathologies ou autres états indésirables des poumons ou des voies respi- 25 ratoires, tant pour ce qui est de la puissance du traitement que de la durée de l'action. Plus particulièrement, le CY-A/X-III assure l'apport d'une forme de cyclosporine qui, d'une manière imprévue, convient mieux que d'autres formes de cyclosporine à une administration par voie pulmonaire et 30 à une distribution sur les surfaces pulmonaires. Il est un point encore plus surprenant, selon lequel il s'est avéré que l'utilisation du CY-A/X-III pour une administration par voie pulmonaire diminue le risque de résorption générale et les effets secondaires qui en résultent, par exemple après 35 une application générale inévitable ou par inadvertance, par exemple par déglutition, par rapport à l'utilisation de cyclosporine sous une autre forme.



Sont nouveaux l'administration du CY-A/X-III par voie pulmonaire, ainsi que le traitement des pathologies ou états des voies respiratoires ou des poumons par administration de CY-A/X-III par voie pulmonaire. La présente invention met en  
5 conséquence à disposition :

A<sup>1</sup> Un procédé destiné à l'administration de cyclosporine par voie pulmonaire, procédé comprenant l'administration de CY-A/X-III par voie pulmonaire ;

A<sup>2</sup> Un procédé destiné à la mise en oeuvre d'un traitement par la cyclosporine, pour le traitement de toute pathologie ou de tout état des voies respiratoires ou des poumons exigeant un tel traitement, en particulier une administration de CY-A/X-III par voie pulmonaire ;  
10

ou encore

A<sup>3</sup> Le CY-A/X-III, destiné à être utilisé lors de la préparation d'une composition pharmaceutique pour administration par voie pulmonaire.  
15

L'invention concerne l'administration du CY-A/X-III par voie pulmonaire, c'est-à-dire l'administration du CY-A/X-III par les poumons, par exemple par inhalation. Le CY-A/X-III arrive alors dans les voies respiratoires et les poumons, pour y assurer une administration locale à l'intérieur des voies respiratoires ou des poumons.  
20

L'invention fournit un moyen permettant de mettre en oeuvre un traitement à la cyclosporine des voies respiratoires ou des poumons. L'invention peut être appliquée pour le traitement de tout patient qui en a besoin, par exemple pour lequel un tel traitement est approprié ou indiqué. L'invention peut s'appliquer au traitement de toute pathologie ou de tout état des voies respiratoires ou des poumons, méritant un traitement à la cyclosporine ou pour lequel un traitement à la cyclosporine est approprié ou indiqué, et notamment les pathologies parasitaires et/ou mycosiques, comme la coccidiomycose, et l'inversion de la résistance des tumeurs au traitement par des médicaments chimiothérapeutiques.  
25  
30  
35

En particulier, l'invention peut être appliquée pour le traitement de tout état ou pathologie des voies respiratoi-

res ou des poumons exigeant un traitement immuno-dépresseur ou anti-inflammatoire, par exemple des maladies auto-immunes ou inflammatoires des poumons, en particulier une pneumopathie inflammatoire, comprenant un composant auto-immun qui fait partie de son étiologie ou en est un complément. Des exemples de ces pathologies comprennent par exemple la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire interstitielle. Le procédé selon l'invention peut aussi être appliqué pour maintenir la transplantation du poumon, chez les patients ayant subi une transplantation des poumons ou du coeur-poumon.

Cependant, plus particulièrement, l'invention s'applique au traitement de la maladies des voies respiratoires à effet inflammatoire ou obstructif, ainsi que des maladies des voies respiratoires et des poumons mettant en jeu des processus inflammatoires et accompagnées d'une accumulation d'éosinophiles et/ou de neutrophiles, en particulier l'asthme et la bronchite.

L'invention s'applique au traitement de l'asthme, quel que soit son type ou son étiologie. Elle s'applique à l'asthme intrinsèque et tout particulièrement à l'asthme extrinsèque. Elle s'applique en particulier au traitement de l'asthme allergique ou atopique (c'est-à-dire à médiation par les IgE) ou à l'asthme non atopique, et aussi par exemple à l'asthme bronchitique, à l'asthme d'effort, à l'asthme professionnel, à l'asthme consécutif à une infection bactérienne et à d'autres asthmes non allergiques. Il faut aussi entendre par "traitement de l'asthme" le traitement des patients, ayant par exemple moins de 4 ou 5 ans, présentant des symptômes de sifflement, en particulier la nuit, et diagnostiqués ou diagnosticables comme étant des "nourrissons à sifflement", catégorie parfaitement définie de patients présentant une grande importance médicale et actuellement identifiée d'une manière plus correcte comme englobant les asthmatiques à asthme débutant ou précoce. Cet état asthmatique particulier est maintenant appelé d'une manière générale le "syndrome du nourrisson à sifflement".

Dans une forme de réalisation particulière, l'invention peut s'appliquer au traitement de l'asthme, par exemple de tout type et de toute étiologie, comme indiqué ci-dessus, chez les patients dont l'état asthmatique est stéroïdo-dépendant ou stéroïdo-résistant.

La présente invention peut aussi s'appliquer au traitement de la bronchite, ou plus particulièrement au traitement de l'obstruction chronique ou aiguë des voies respiratoires qui lui est associée. De ce point de vue, l'invention peut s'appliquer au traitement des bronchites de tous types ou étiologies, par exemple de la bronchite aiguë, de la bronchite arachidique, de la bronchite catarrhale, de la bronchite chronique, de la bronchite pseudomembraneuse, de la bronchite phtinoïde, etc.

La présente invention peut en outre s'appliquer au traitement de la pneumoconiose (maladie inflammatoire, souvent professionnelle, des poumons et souvent accompagnée d'une obstruction des voies respiratoires, de nature chronique ou aiguë, et provoquée par une inhalation répétée de poussières), de tous types ou étiologies, et qui peut être par exemple l'aluminose, l'antracose, l'asbestose, la charlucose, la ptilose, la sidérose, la silicose, la tabacose et en particulier la byssinose.

La présente invention peut aussi s'appliquer au traitement des troubles des voies respiratoires liés aux éosinophiles (par exemple mettant en jeu une infiltration morbide des tissus pulmonaires par des éosinophiles), en particulier de l'hyperéosinophilie dans la mesure où elle agit sur les voies respiratoires ou les poumons, et aussi par exemple les troubles des voies respiratoires liés aux éosinophiles et consécutifs ou concomitants du syndrome de Löffler, de la pneumonie éosinophile, de l'infestation parasitaire (en particulier par des métazoaires) (y compris l'éosinophilie tropicale), de l'aspergillose bronchopulmonaire, de la périartérite noueuse (notamment le syndrome de Churg-Strauss) et les troubles des voies respiratoires, liés aux éosinophiles

et occasionnés par des réactions médicamenteuses.

Chaque fois que c'est le cas, par exemple quand on l'applique à des pathologies inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires, comme indiqué ci-dessus, la présente invention doit être comprise comme englobant tant les modes symptomatiques que les modes prophylactiques de traitement, c'est-à-dire le traitement des symptômes pathologiques, par exemple l'inflammation, au fur et à mesure de leur apparition (traitement symptomatique), ainsi que le traitement à l'avance destiné à prévenir ou améliorer la survenue de ces symptômes ou à restreindre la symptomatologie à long terme (traitement prophylactique). Le terme "traitement", tel qu'utilisé dans la présente invention, doit être en conséquence interprété comme englobant tant le traitement symptomatique que le traitement prophylactique, par exemple dans le cas de l'asthme, le traitement symptomatique destiné à améliorer les événements inflammatoires aigus et l'exacerbation bronchique associée, ainsi que le traitement prophylactique destiné à restreindre l'état inflammatoire permanent et à améliorer les crises futures.

Dans le cadre de la présente invention, la cyclosporine est administrée sous forme de CY-A/X-III. Dans la mise en oeuvre pratique de la présente invention, on administre sous forme de CY-A/X-III avantageusement la totalité, ou la presque totalité, par exemple au moins 75 %, de préférence au moins 85 ou 90 % et tout spécialement 95 % ou plus de la cyclosporine administrée. Les compositions pouvant être utilisées dans la mise en oeuvre pratique de l'invention, comme décrit ci-après, sont ainsi avantageusement des compositions dans lesquelles la totalité ou la presque totalité de la cyclosporine est présente sous forme de CY-A/X-III.

Dans la mise en oeuvre de la présente invention, le CY-A/X-III est administré par voie pulmonaire, par exemple par inhalation à partir d'un dispositif distributeur approprié.

Dans ce but, le CY-A/X-III peut être utilisé sous toute forme finement dispersée ou finement dispersible, appropriée

ou commode, à même d'être administrée par voie pulmonaire, par exemple adaptée ou convenant à cette administration, c'est-à-dire dans les voies respiratoires et/ou les poumons.

Il peut être administré par inhalation orale, par exemple  
5 sous forme de particules sèches finement divisées, ou encore sous forme particulaire dispersée ou répartie dans un milieu diluant ou excipient solide ou liquide approprié quelconque (c'est-à-dire pouvant être administré par voie pulmonaire ou convenant à une administration par voie pulmonaire), dans  
10 lequel l'intégrité du CY-A/X-III se conserve, c'est-à-dire dans lequel le CY-A/X-III ne risque pratiquement aucune dissolution ou conversion en une quelconque autre forme. Les milieux liquides tels que ci-dessus comprennent par exemple les milieux volatils, par exemple les gaz comprimés.

15 Pour une administration sous forme de particules sèches, le CY-A/X-III peut être utilisé tel quel (c'est-à-dire sans aucun additif), en dilution avec un autre excipient ou diluant solide inerte approprié, finement divisé (par exemple le glucose, le lactose, le mannitol, le sorbitol, le ribose, le mannose, l'arabinose, le saccharose, le  
20 galactose, le fructose ou le xylose), sous forme de particules enrobées (avec ou sans excipient ou diluant inerte supplémentaire, par exemple comme indiqué ci-dessus), ou sous toute autre forme appropriée connue dans la technique  
25 d'administration des solides finement divisés.

Pour une administration par voie pulmonaire, le CY-A/X-III se présente avantageusement sous forme de particules ayant une granulométrie médiane aérodynamique en masse (désigné dans l'invention par AMMPS)  
30 inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , de préférence inférieur à 5  $\mu\text{m}$  et tout spécialement d'environ 3  $\mu\text{m}$  ou moins. Avantageusement, au moins 70 %, de préférence au moins 80 % et plus particulièrement au moins 85 ou 90 % des particules présentes dans les préparations particulaires de CY-A/X-III destinées à une  
35 administration par voie pulmonaire ont une granulométrie < 10  $\mu\text{m}$ , de préférence < 5  $\mu\text{m}$  et tout spécialement d'environ 3  $\mu\text{m}$  ou moins.

La granulométrie minimale présente généralement un caractère moins critique, bien que l'on préfère normalement un CY-A/X-III sous forme particulaire ayant une granulométrie AMMPS  $< 0,1 \mu\text{m}$ , de préférence  $< 0,5 \mu\text{m}$  et tout particulièrement  $< 1,0 \mu\text{m}$ . Avantageusement, au moins 75 %, de préférence au moins 80 ou 90 % des particules présentes ont une granulométrie  $< 0,1 \mu\text{m}$ , de préférence  $< 0,5 \mu\text{m}$  et plus particulièrement  $< 1,0 \mu\text{m}$ .

Pour une administration par voie pulmonaire, le CY-A/X-III a une granulométrie AMMPS comprise entre 0,1, 0,5 ou 1,0  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$ , et elle va de préférence jusqu'à 5  $\mu\text{m}$ . Plus particulièrement, la granulométrie AMMPS est comprise entre 1,0 et 5  $\mu\text{m}$  et elle est par exemple d'environ 3,0  $\mu\text{m}$ .

Comme il va être expliqué plus en détail ci-après, on a dans le cadre de la présente invention trouvé d'une manière surprenante que les systèmes particuliers de CY-A/X-III, par exemple tels que décrits ci-dessus, présentent des caractéristiques supérieures d'application dans les poumons, par exemple pour ce qui est de la quantité de substance libérée dans les voies respiratoires, par comparaison avec des systèmes particuliers comprenant de la cyclosporine sous une autre forme solide. De ce point de vue, on peut observer que l'on peut faire varier les caractéristiques spécifiques d'aérosolisation et de libération dans les poumons du produit particulaire choisi CY-A/X-III, grâce à l'une quelconque des techniques connues ou mises en oeuvre dans la technique par exemple par mélange avec des substances particulières inertes respirables ou non respirables, comme il a été dit ci-dessus, présentant une granulométrie moyenne ou une masse volumique différentes.

Comme il a été décrit dans le brevet britannique N° 2 211 848 A mentionné ci-dessus, le CY-A/X-III est bien adapté à la préparation de systèmes particuliers fins satisfaisant aux exigences ci-dessus de granulométrie, et on peut obtenir des systèmes de ce genre, pouvant être utilisés selon la présente invention, par les techniques décrites dans le brevet ci-dessus, par exemple par des techniques de

microcristallisation directe et/ou par une technique de broyage, par exemple au broyeur ou au moulin broyeur, par application d'ultrasons ou une autre technique de micronisation, du produit cristallin CY-A/X-III naissant initialement obtenu. Il peut cependant se révéler préférable d'utiliser des préparations particulières de CY-A/X-III obtenues directement par des techniques de microcristallisation, par exemple par exposition à des ultrasons (et, si on le souhaite, séparation, par filtration, des grands cristaux obtenus, par exemple par filtration sur un microfiltre ou un tamis), plutôt que par broyage. La raison en est, comme cela est expliqué dans le brevet britannique mentionné ci-dessus, l'avantage que l'on peut réaliser, (exprimé par la suppression d'une irritation ou d'un dommage) sous l'effet de l'utilisation de microcristaux à l'état naissant, non fracturé et non abrasif.

Si on le souhaite, on peut modifier physiquement les caractéristiques superficielles du matériau particulaire CY-A/X-III, par exemple pour modifier l'aire spécifique des particules, par exemple par déformation ou par une autre manipulation. Grâce à ces techniques, on peut réaliser une modification des caractéristiques du matériau CY-A/X-III, pour ce qui est de la libération de la cyclosporine dans les poumons, ou encore de la mouillabilité ou d'autres caractéristiques du matériau CY-A/X-III. Ces effets peuvent être par exemple réalisés si l'on soumet le matériau CY-A/X-III à des ultrasons ou à des techniques de dégradation chimique superficielle. Une forme particulière de variante, présentant un intérêt particulier en liaison avec la présente invention, concerne une transformation en une forme particulaire sphérique, comme décrit ci-après. Comme il a été dit ci-dessus, on peut si on le souhaite soumettre le matériau particulaire CY-A/X-III à un enrobage des particules à l'aide d'un agent d'enrobage ou à un lubrifiant approprié, pour restreindre encore plus tout effet potentiel d'irritation ou d'abrasion des voies respiratoires ou des surfaces pulmonaires.

Tant les systèmes galéniques secs que liquides tels que décrits ci-dessus peuvent contenir tous autres additifs ou ingrédients appropriés, connus dans la technique en liaison avec une administration par voie pulmonaire, par exemple des conservateurs, des anti-oxydants, des tensioactifs, des tampons, des régulateurs de tonicité, des aromatisants et analogues, ainsi que des propulseurs ou d'autres agents facilitant la distribution sous une forme inhalable, par exemple facilitant l'atomisation ou la nébulisation, ou encore empêchant l'adhérence des particules ou leur prise en motte.

Des exemples de formes galéniques comprenant du CY-A/X-III et pouvant être utilisés selon l'invention sont présentés dans l'Exemple 3 ci-après.

L'administration de formes galéniques selon l'invention peut être effectuée avec tout système approprié connu dans la technique pour distribuer des substances médicamenteuses sous forme sèche ou liquide par inhalation, par exemple un atomiseur, un nébulisateur, un inhalateur à poudre sèche ou un dispositif analogue. On utilisera de préférence un inhalateur doseur capable de délivrer une quantité prédéterminée de substance médicamenteuse à chaque manoeuvre. Ces dispositifs doseurs sont eux aussi connus dans la technique et comprennent par exemple les inhalateurs doseurs agissant sous l'effet de la respiration, les inhalateurs doseurs à chambre ou compartiment de dilatation, destiné à réduire le dépôt oro-pharyngé, et les systèmes de distribution de poudre sèche utilisant la respiration.

Compte tenu de ce qui précède, la présente invention met aussi à disposition :

B<sup>1</sup> Une composition pharmaceutique pour administration par voie pulmonaire, c'est-à-dire adaptée ou appropriée à une administration par voie pulmonaire, comprenant comme principe actif du CY-A/X-III ;

B<sup>2</sup> Une composition pharmaceutique telle que définie en B<sup>1</sup>, dans laquelle le CY-A/X-III se présente sous la forme de particules sèches ou sous une forme particulière distribuée



ou dispersée dans un excipient ou diluant solide ou liquide pouvant être administré par voie pulmonaire.

La présente invention met en outre à disposition :

5 B<sup>3</sup> Un procédé de production d'une composition pharmaceutique telle que définie en B<sup>1</sup> ou B<sup>2</sup> ci-dessus, lequel procédé consiste à préparer du CY-A/X-III, par exemple du CY-A/X-III produit selon les procédés décrits et revendiqués dans le brevet britannique N° 2 211 848(A), sous forme particulaire, par exemple sous forme de particules ayant des  
10 caractéristiques granulométriques telles que décrites ci-dessus et, si nécessaire, à répartir ou disperser ladite forme particulaire ainsi préparée, dans un diluant ou un excipient solide ou liquide pouvant être administré par voie pulmonaire.

15 Comme il a été dit ci-dessus, un problème que l'on rencontre souvent lors de l'administration de médicaments par voie pulmonaire, par exemple par inhalation, réside dans la rétention du matériau inhalé à l'intérieur de la cavité buccale et de la zone pharyngée, et dans sa libération finale  
20 dans le tractus digestif. Le risque est particulièrement élevé chez les asthmatiques et d'autres patients dont la fonction pulmonaire est compromise, par une maladie ou pour une autre cause.

Une découverte particulière et surprenante de la présente invention réside dans le fait que le risque de résorption générale, c'est-à-dire en conséquence d'une déglutition, et d'effets secondaires qui en découlent, par exemple une immunodépression généralisée ou un dysfonctionnement rénal, subit une réduction significative et imprévue lors de  
30 l'administration par voie pulmonaire de cyclosporine sous forme de CY-A/X-III, par exemple par comparaison à une administration par voie pulmonaire de cyclosporine en solution, sous forme amorphe ou sous une autre forme cristalline. La présente invention assure aussi un traitement efficace des  
35 maladies des voies respiratoires et des poumons, avec simultanément un abaissement ou une suppression de la résorption générale du médicament ou du risque d'effets secondaires

induits par la cyclosporine. Par les avantages qu'elle apporte, on peut prévoir que la présente invention permettra l'application d'un traitement à la cyclosporine par voie pulmonaire, c'est-à-dire par inhalation, à des patients qui, autrement, se verraient exclus des avantages du traitement, pour des raisons de risque/avantage. L'invention étend ainsi les avantages du traitement à la cyclosporine à une grande population de patients qui en ont besoin, auxquels un traitement à la cyclosporine par voie orale n'est pas adapté, ou pour lesquels un traitement à la cyclosporine par inhalation, par d'autres moyens, est exclu ou pour le mieux limité.

L'utilisation du CY-A/X-III selon la présente invention garantit aussi une efficacité locale élevée du médicament à l'intérieur des voies respiratoires et des poumons, c'est-à-dire un avantage thérapeutique élevé, ici aussi toujours en évitant une résorption générale trop importante.

L'utilisation du CY-A/X-III selon la présente invention s'est aussi révélée avantageuse, d'une manière surprenante, en liaison avec les modes opératoires ou les mécanismes de l'administration par voie pulmonaire. Ainsi, le CY-A/X-III présente d'excellentes caractéristiques de libération après inhalation, ces caractéristiques étant déterminées dans des modèles expérimentaux standard, par exemple comme décrit ci-après dans l'Exemple 4. Ces résultats peuvent être obtenus avec le CY-A/X-III, et ils se révèlent non seulement supérieurs à ceux que l'on peut atteindre avec la cyclosporine par exemple sous forme amorphe ou sous forme cristalline tétragonale, mais encore supérieurs à ceux que l'on peut obtenir dans des expériences de collision portant sur des substances médicamenteuses inhalables, généralement sous forme de poudre sèche ou de particules. La présente invention présente ainsi l'avantage important de réduire les besoins posologiques lors de l'inhalation de cyclosporine.

Les expérimentations animales utilisant l'inhalation de CY-A/X-III montrent aussi une tendance plus faible à une accumulation à l'intérieur des petites voies respiratoires, ainsi qu'à un blocage de ces dernières, par comparaison par

exemple à l'inhalation de cyclosporine amorphe/cyclosporine sous forme de cristaux tétraonaux.

Les posologies de CY-A/X-III utilisées dans la mise en oeuvre pratique du procédé de la présente invention vont bien évidemment varier avec l'état particulier à traiter, la gravité de cet état, le patient à traiter (par exemple pour ce qui est de son poids corporel, de son âge, etc.), et l'effet recherché. En général, pour une utilisation selon l'invention, par exemple pour une utilisation destinée à traiter des maladies inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires, par exemple l'asthme, on obtient des résultats satisfaisants après administration de CY-A/X-III sous forme d'une posologie unique sur les poumons, de l'ordre de 3 à 10 mg/kg. Une posologie appropriée pour les grands animaux, par exemple l'homme, est ainsi de l'ordre de 210 à 700 mg. En cas de traitement régulier, une posologie journalière appropriée chez l'homme est de l'ordre de 25 ou 50 à 400 mg/jour, plus particulièrement de 50 à 300, par exemple de 100 à 200 mg/jour.

Les doses sont avantageusement administrées à l'aide d'un distributeur-doseur, en une série de 1 à 5, par exemple 1 à 2 bouffées, administrées une à quatre fois par jour. Les posologies pour chaque administration sont donc de l'ordre d'environ 6 ou 12,5 à 100 mg, plus particulièrement 25 ou 50 à 100 mg, par exemple administrés une à quatre fois par jour, avec un distributeur-doseur, par exemple à même d'envoyer environ 6 à 25 mg de CY-A/X-III par manoeuvre, avec une ou quatre manoeuvres par administration.

Selon encore un autre aspect de la présente invention, il s'est avéré, toujours d'une manière surprenante, que la cyclosporine cristalline, en particulier le CY-A/X-III, peut prendre une forme sphéroïdale sans perdre son identité cristalline. Plus particulièrement, il s'est avéré que l'on peut transformer l'aspect extérieur, par exemple des cristaux de cyclosporine naissants ou de particules ou fragments de cristaux, de façon à obtenir un produit particulaire cristallin dont les particules individuelles sont sphéroïda-

les. On peut mettre en oeuvre cette transformation par exemple en soumettant de la cyclosporine cristalline sous forme de particules non sphéroïdales en phase dispersée à des conditions élevées de température et/ou de pression.

5           La cyclosporine cristalline de départ peut représenter une cyclosporine sous toute forme cristalline. Le produit sphéroïdal obtenu comprend de la cyclosporine proprement dite en tant que matière de départ. En particulier, la matière de départ peut être le CY-A/X-III, ou la cyclosporine sous la forme appelée CY-A/X-I. Dans la présente invention, on entend par "CY-A/X-I" la cyclosporine sous forme de cristaux tétragonaux ( $P4_1$ ).

10           Le CY-A/X-I est décrit dans le brevet britannique mentionné ci-dessus N° 2 211 848 (A) et est décrit et revendiqué avec des procédés pour sa production, par exemple dans le brevet autrichien N° 353 961. Le CY-A/X-I a un réseau  $a = b = 13,8 \text{ \AA}$ ,  $c = 41,2 \text{ \AA}$ . Le volume par unité asymétrique est de  $1974 \text{ \AA}^3$ . Le CY-A/X-I comprend environ 2 molécules de  $H_2O$  par molécule de cyclosporine et a un point de fusion d'environ  $140-150^\circ\text{C}$ . Le CY-A/X-I présente les caractéristiques suivantes en diffraction des rayons X par la méthode de Debye-Scherrer, déterminées par exemple à l'aide d'un appareil photographique Guinier-DeWolff II, à l'aide de la radiation  $\text{CuK}\alpha$   $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ .

25

	Raie N°	d (Å)	Intensité
5	1	13,0	VS
	2	11,4	VS
	3	10,3	VS
	4	9,7	VS
	5	9,4	VS
10	6	8,25	VS
	7	7,1	S
	8	6,1	M
	9	5,85	S
	10	5,6	S
15	11	5,25	VS
	12	4,81	S
	13	4,58	S
	14	4,25	M
	15	4,0	M
	16	3,67	M
	17	3,45	M
VS = très intense, S = intense, M = moyenne			

20 Le CY-A/X-I peut avantageusement être préparé par  
 recristallisation dans l'acétone, par exemple par dissolu-  
 tion de cyclosporine amorphe dans environ trois fois la  
 quantité d'acétone (par exemple 20 g de cyclosporine/50 ml  
 d'acétone) sous chauffage à 40-50°C, puis refroidissement à  
 25 la température ambiante et parachèvement de la cristallisa-  
 tion à 5°C pendant 4 heures et à -15°C pendant 17 heures.  
 Les cristaux recueillis sont convenablement lavés à l'acé-  
 tone et séchés sous vide.

30 Les matières de départ particulières servant à la tech-  
 nique de transformation peuvent comprendre des cristaux de  
 cyclosporine naissants, par exemple des microcristaux de CY-  
 A/X-I ou de CY-A/X-III, ou encore un matériau cristallin  
 fragmenté ou pulvérisé, par exemple broyé. La transformation  
 est mise en oeuvre en phase dispersée, c'est-à-dire que les  
 35 particules de matière de départ sont dispersées ou réparties

dans un grand volume. Si la matière de départ est insuffisamment dispersée, les particules individuelles peuvent subir une coalescence pendant la transformation, en donnant finalement une grande masse agglomérée, plutôt que le produit particulaire sphéroïdal recherché.

La dispersion est avantageusement réalisée dans un milieu liquide dans lequel le matériau cristallin choisi n'est pas soluble. Tout spécialement, la matière de départ est dispersée dans un milieu aqueux, par exemple l'eau. Pour réduire encore plus la coalescence pendant la transformation, on peut ajouter des tensioactifs. On obtient en général des résultats satisfaisants, en évitant une trop forte coalescence, en utilisant une dispersion aqueuse d'environ 5 % ou moins, de préférence de 1 % ou moins, de matière de départ cristalline. D'autres techniques de dispersion, par exemple en phase gazeuse ou sous gravité réduite, sont connues de l'homme de métier.

La transformation proprement dite est mise en oeuvre à température élevée et/ou sous pression élevée. Les conditions rigoureuses utilisées peuvent varier en fonction par exemple des températures relatives et/ou des pressions utilisées, de la durée du mode opératoire et de la granulométrie de la matière de départ. En général, la température est inférieure, par exemple d'environ 20 à 60°C, au point de fusion normal de la forme cristalline soumise à la transformation. Ainsi, sous une pression normale ou faiblement élevée, par exemple sous des pressions de 1 à 2,5 atm, la transformation du CY-A/X-I est avantageusement mise en oeuvre à une température d'environ 60 à 100°C, plus particulièrement de 70 à 90°C, par exemple d'environ 80°C, et la transformation du CY-A/X-III est avantageusement mise en oeuvre à une température d'environ 100 à 140°C plus particulièrement de 100 à 130°C, par exemple d'environ 120°C par exemple à 121°C.

La durée du mode opératoire de transformation varie aussi en fonction des conditions utilisées. Il s'est en général avéré que l'on pouvait obtenir un produit particu-

laire pratiquement sphérique avec une matière de départ ayant une granulométrie comprise entre environ 1 et 20 ou 50  $\mu\text{m}$ , dans les conditions définies ci-dessus, sur un laps de temps de 1 à 5, par exemple de 2 ou 3 minutes. S'il faut  
5 faire appel à des laps de temps plus longs, il pourra se révéler avantageux de procéder à une agitation, par exemple à l'aide d'un agitateur, pour éviter la coalescence.

Le produit obtenu comprend de la cyclosporine cristalline particulaire, par exemple du CY-A/X-I ou du CY-A/X-  
10 III, les particules étant sphéroïdales, c'est-à-dire ayant un aspect extérieur sphéroïdal. A titre d'explication, les Figures 1, 2 et 3 ci-jointes sont des représentations de microphotographies obtenues au microscope électronique à balayage, de cyclosporine cristalline particulaire avant et  
15 après transformation selon les techniques générales de l'Exemple 5 ci-après.

Plus précisément :

La Figure 1 est une microphotographie obtenue au microscope électronique de microcristaux naissants de CY-  
20 A/X-III ayant une granulométrie comprise dans l'intervalle général de 3 à 50  $\mu\text{m}$ , et produits selon les modes opératoires décrits dans le brevet britannique N° 2 211 848 ;

La Figure 2 est une microphotographie au microscope électronique de CY-A/X-III sous forme particulaire sphéroï-  
25 dale obtenue à partir de CY-A/X-III naissant, c'est-à-dire ayant globalement l'aspect représenté sur la Figure 1 ; et

La Figure 3 est un agrandissement de la Figure 2.

Comme on le voit, le produit présenté sur les Figures 2 et 3 est sphérique ou pratiquement sphérique. La mesure dans  
30 laquelle les particules obtenues se rapprochent de la forme sphérique peut bien évidemment varier avec les conditions de la transformation, par exemple la durée de la mise en oeuvre. Ainsi, la surface peut ne pas être nécessairement entièrement continue ou uniforme. La forme peut elle aussi  
35 varier avec l'application de forces, par exemple de cisaillement ou gravitationnelles, qui tendent à étirer ou autrement déformer les particules pendant la transformation le

long d'un ou plusieurs axes, de façon à donner un produit dans lequel les différentes particules sont par exemple ellipsoïdales ou aplaties. Les termes "sphéroïde" ou "sphéroïdal", tels qu'utilisés dans l'invention, doivent être interprétés comme englobant toute forme sphérique ou tendant vers une forme sphérique ou s'approchant d'une forme sphérique, en particulier par exemple les formes sphéroïdales elliptiques et aplaties, ainsi que les formes dont la surface n'a pas un aspect entièrement régulier ou uniforme. Cependant, les particules de produit sont de préférence sphériques ou pratiquement sphériques. La surface de ces particules est de même de préférence régulière ou uniforme, ou pratiquement régulière ou uniforme.

Du moment que l'on évite une coalescence pendant la transformation, la taille (c'est-à-dire le diamètre moyen) des particules sphéroïdales produites est déterminée par la granulométrie de la matière de départ utilisée. Si on le souhaite, on peut aussi diminuer la granulométrie moyenne au cours de la transformation, par exemple par application d'ultrasons ou par un autre apport d'une énergie élevée. Ou bien encore, on peut récupérer des particules ayant un intervalle granulométrique particulier souhaité, à partir d'un matériau moins homogène initialement obtenu, et ce grâce à des techniques de microfiltration ou de tamisage. Pour limiter la coalescence, il peut se révéler préférable d'utiliser comme matière de départ un matériau particulaire constitué de cristaux naissants de cyclosporine, plutôt que des cristaux ayant été par exemple broyés.

Comme on le comprendra à partir de la description ci-après, l'opération de transformation est une technique essentiellement mécanique. Ni les propriétés chimiques, ni les propriétés cristallines essentielles de la cyclosporine ne sont modifiées; seul change l'aspect extérieur du produit.

La cyclosporine cristalline, par exemple le CY-A/X-I ou le CY-A/X-III, sous forme de particules sphéroïdales, est une nouvelle composition de matière. Elle est de même avan-



tageuse quand il s'agit de préparer de nouvelles formes galéniques comprenant comme principe actif de la cyclosporine. En particulier, comme elles ont une forme arrondie, ces particules vont d'une manière intrinsèque être moins susceptibles de provoquer une irritation ou des dommages, par exemple une abrasion des tissus fins ou une exacerbation de la réponse inflammatoire, que les particules broyées ou le matériau microcristallin naissant. Comme les particules sphéroïdales tendent aussi à avoir une valeur minimale du rapport aire/volume, on peut aussi s'attendre à ce que ces particules assurent une libération plus lente de la cyclosporine sur le site de libération, et donc une plus longue durée d'action thérapeutique. En conséquence, selon encore un autre aspect de la présente invention, l'invention met à disposition :

C<sup>1</sup> Une cyclosporine cristalline, par exemple le CY-A/X-I ou le CY-A/X-III, sous forme de particules sphéroïdales ;

C<sup>2</sup> Un procédé de production de cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales, procédé consistant à transformer la cyclosporine en des particules non sphéroïdales, par exemple une cyclosporine sous forme de cristaux naissants ou fragmentés (par exemple broyés), en phase dispersée ;

C<sup>3</sup> Une composition pharmaceutique comprenant de la cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales ;

C<sup>4</sup> Un procédé de mise en oeuvre d'un traitement à la cyclosporine, qui consiste à administrer de la cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales ; et

C<sup>5</sup> De la cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales, pour utilisation en tant que produit pharmaceutique.

Les compositions définies en C<sup>3</sup> ci-dessus contiennent avantageusement de la cyclosporine cristalline, telle que définie, dans un état convenant à une utilisation pharmaceutique, par exemple dans un état stérile ou pratiquement stérile.

Bien que, dans les compositions définies en C<sup>3</sup> ci-dessus, la cyclosporine soit présente sous une forme spécifiée (par exemple sous forme de particules cristallines et sphéroïdales), les compositions elles-mêmes peuvent avoir  
5 une constitution appropriée quelconque. Les compositions telles que définies en C<sup>3</sup> comprennent ainsi des formes solides, comme des poudres ou granules, des formes semi-solides comme des gels, des crèmes et des pâtes, ainsi que des formes liquides, comprenant par exemple le composant cyclosporine défini ci-dessus en suspension ou en dispersion dans un  
10 diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable dans lequel le composant cyclosporine n'est pas soluble. Quand on prévoit une administration par voie entérale, par exemple par voie orale, par exemple de CY-A/X-I, ces compositions  
15 peuvent aussi comprendre des formes comprimées, par exemple des comprimés comprenant du CY-A/X-I sous forme de particules sphéroïdales, les particules individuelles étant formées à la presse en une masse cohérente, si nécessaire à l'aide d'additifs pharmaceutiquement acceptables tels que des  
20 liants, des diluants, etc. Ou bien encore, le matériau en particules sphéroïdales peut aussi être introduit ou comprimé dans des gélules.

De préférence, le composant cyclosporine des compositions telles que définies en C<sup>3</sup> sont en totalité ou en presque totalité constituées de cyclosporine cristalline sous  
25 forme de particules sphéroïdales.

Les compositions telles que définies en C<sup>3</sup> ci-dessus comprennent des formes convenant à une administration locale, par exemple à une administration dermique, ou  
30 ophtalmique locale, ainsi que des formes pour administration parentérale, par exemple par injection, notamment par injection sous-cutanée ou intramusculaire, et en particulier par injection dans la lésion ou intra-articulaire. Ces formes injectables peuvent comprendre des formes destinées à avoir  
35 une durée d'action prolongée, par exemple des formes retard pour injection intramusculaire ou intra-articulaire, et qui utilisent avantageusement le faible rapport aire/volume du

principe actif défini ci-dessus. Ces formes peuvent aussi comprendre des formes pour administration entérale bien que, en particulier quand le principe actif contient du CY-A/X-III sous forme de particules sphériques, cette dernière soit  
5 moins préférée.

Les compositions telles que définies en C<sup>3</sup> ci-dessus comprennent des compositions pour administration par voie pulmonaire, par exemple du type des composants décrits ci-dessus en liaison avec la présente invention et tels que  
10 définis en B<sup>1</sup> ou B<sup>2</sup>, ou comprenant ces composants. Selon l'enseignement de la présente invention, les compositions telles que définies en C<sup>3</sup> ci-dessus et destinées à une administration par voie pulmonaire contiennent de préférence du CY-A/X-III plutôt que par exemple du CY-A/X-I, en particu-  
15 lier pour ce qui est du risque accru de résorption générale quand on utilise le CY-A/X-I.

La granulométrie des particules utilisées dans les compositions définies en C<sup>3</sup> ci-dessus peuvent varier en particulier avec le mode d'administration prévu, ainsi qu'avec  
20 l'effet recherché. Ainsi, quand on prévoit une injection intramusculaire pour un effet retard, l'utilisation de grosses granulométries peut se révéler plus avantageuse que dans le cas des compositions destinées à une administration intra-articulaire ou en particulier par voie pulmonaire. En  
25 général, la plupart des particules ont un diamètre moyen  $< 30 \mu\text{m}$  ou  $< 20 \mu\text{m}$ , de préférence  $< 10 \mu\text{m}$ , avantageusement  $< 5 \mu\text{m}$ , par exemple d'environ  $3 \mu\text{m}$ , des diamètres plus grands pouvant être tolérés par exemple quand on prévoit une injection intramusculaire. Avantageusement, au moins 70 %, de préfé-  
30 rence au moins 80 % et plus particulièrement au moins 85 ou 90 % des particules satisfont aux exigences de granulométrie ci-dessus. La granulométrie minimale des particules présente généralement un caractère moins critique, bien que l'on préfère des systèmes comprenant au plus 25 %, avantageusement  
35 au plus 20 ou 10 % de particules ayant une granulométrie  $< 0,1 \mu\text{m}$ ,  $< 0,3 \mu\text{m}$  ou  $< 0,5 \mu\text{m}$ . Le diamètre moyen global des particules de cyclosporine cristalline telle que définie en

C<sup>1</sup>, ou utilisés dans des compositions telles que définies en C<sup>3</sup> ci-dessus, va ainsi être avantageusement compris dans l'intervalle de 0,1, 0,3 ou 0,5 à 10, 20 ou 30 µm.

Pour une utilisation par voie pulmonaire, la granulométrie de la cyclosporine cristalline telle que définie en C<sup>1</sup> ou telle qu'utilisée par exemple dans des compositions telles que définies en C<sup>3</sup>, va avantageusement satisfaire aux spécifications données ci-dessus pour une administration par voie pulmonaire de préparations particulières de CY-A/X-III d'une manière générale, de cyclosporine cristalline, par exemple de CY-A/X-III ou de CY-A/X-II, sous forme de particules sphéroïdales, ayant une granulométrie AMMPS, ou un diamètre moyen de particules, compris entre 0,1, 0,5 ou de préférence 1,0 à 10 µm, des granulométries allant jusqu'à 5 µm, par exemple d'environ 3,0 µm, étant particulièrement appropriées.

On peut préparer des compositions telles que définies en C<sup>3</sup> ci-dessus d'une manière analogue aux procédés décrits pour la préparation de compositions comprenant du CY-A/X-II, comme indiqué dans le brevet britannique mentionné ci-dessus N° 2 211 848A, et en utilisant l'un quelconque des excipients qui y sont indiqués pour être utilisés dans cette préparation, ou encore comme décrit ici en liaison avec la présente invention, comme il ressort de B<sup>1</sup> ou B<sup>2</sup> ci-dessus ou dans l'Exemple 6 ci-après.

Le procédé de la présente invention, tel que défini en C<sup>4</sup> ci-dessus, peut être appliqué au traitement de toute pathologie et de tout état pour lequel un traitement à la cyclosporine est indiqué ou approprié, en particulier pour mettre en oeuvre un traitement d'immunodépression ou anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement d'un quelconque état ou pathologie inflammatoire présentant une étiologie comportant un composant auto-immun. Le procédé peut ainsi être appliqué pour le maintien d'un transplant, par exemple le coeur, les poumons, le coeur-poumon combiné, le foie, les reins, le pancréas, la moelle osseuse, la peau ou la cornée, pour le traitement de l'arthrite (par exemple

l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique progressive et la polyarthrite chronique évolutive), et aussi pour le traitement des maladies auto-immunes, par exemple l'une quelconque des maladies auto-immunes spécifiques pour lesquelles un traitement à la cyclosporine est connu ou a été proposé, par exemple les maladies auto-immunes énumérées page 2 du brevet britannique N° 2 211 848A. Le procédé de la présente invention, tel que défini en C<sup>4</sup> ci-dessus, en particulier pour ce qu'il concerne le CY-A/X-III sous forme de particules sphéroïdales, peut aussi être appliqué dans le traitement de toute pathologie ou tout état des voies respiratoires ou des poumons, comme indiqué ou indiqué ci-dessus, en liaison avec la présente invention comme défini en A<sup>2</sup> ci-dessus, notamment l'asthme. En liaison avec la présente invention, et comme défini en C<sup>5</sup> ci-dessus, il faut entendre par "utilisation pharmaceutique" une utilisation pour le traitement de l'un quelconque des états ou pathologies mentionnés ci-dessus.

Comme il a été dit ci-dessus, une utilisation de cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales selon la présente invention présente un avantage particulier dans le traitement des états et pathologies inflammatoires, par exemple des articulations ou des voies respiratoires ou des poumons, en tant que moyen pour éviter ou limiter une détérioration plus poussée des tissus, ou l'exacerbation d'un événement inflammatoire.

Les posologies de la cyclosporine cristalline telle que définie en C<sup>1</sup> ci-dessus, utilisées dans la mise en oeuvre du procédé de la présente invention comme défini en C<sup>4</sup> ci-dessus, varient bien évidemment en fonction de la voie d'administration, de l'état à traiter, de la gravité de l'état, du patient à traiter et de l'effet souhaité.

Pour une administration par voie pulmonaire, par exemple pour le traitement des maladies inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires, les posologies appropriées sont identiques ou analogues à celles décrites d'une manière générale ci-dessus en liaison avec l'administration

du CY-A/X-III par voie pulmonaire. Les posologies appropriées, ou les concentrations de compositions convenant à une administration dermique ou ophtalmique locale, ou à une administration par injection, par exemple une injection par  
5 voie sous-cutanée, intramusculaire ou une autre injection parentérale, en particulier une injection intra-articulaire, sont identiques ou analogues à ceux décrits en liaison avec l'administration du CY-A/X-III par ces voies dans le brevet britannique N° 2 211 848 A.

10 Encore dans une autre forme de réalisation de l'invention, on a maintenant constaté aussi que d'une manière surprenante la cyclosporine présente une solubilité élevée dans les propulseurs hydrocarbonés polychlorofluorés. En particulier, on a constaté d'une manière imprévue que non seulement  
15 la cyclosporine amorphe, mais aussi le CY-A/X-I et le CY-A/X-III, subissent facilement une dissolution dans ces propulseurs. Cette constatation donne la possibilité d'administrer la cyclosporine par voie pulmonaire en solution, grâce à l'utilisation de simples techniques d'aérosol, déjà connues et mises en oeuvre dans la pratique. La présente invention met en outre à disposition :

20 D) Une composition pharmaceutique destinée à une administration par voie pulmonaire, par exemple pour le traitement de tout état ou pathologie tel que décrit ci-dessus, en particulier des maladies inflammatoires ou obstructives des  
25 voies respiratoires, par exemple l'asthme, la composition comprenant de la cyclosporine en solution dans un propulseur hydrocarboné polychlorofluoré.

30 Comme on le comprendra, et bien que l'invention, telle que définie en (D), propose une solution intéressante pour remplacer l'administration de la cyclosporine par voie pulmonaire, cette technique d'administration de la cyclosporine par voie pulmonaire va généralement être beaucoup moins préférée, pour les raisons décrites ci-dessus, et aussi pour  
35 des considérations écologiques. Ainsi, l'administration de la cyclosporine en solution n'a aucun des avantages de l'administration du CY-A/X-III, par exemple un risque plus

faible d'effets secondaires généraux, des caractéristiques avantageuses de libération dans les poumons, etc.

Les propulseurs hydrocarbonés polychlorofluorés pouvant être utilisés selon l'invention telle que définie en (D) comprennent tous propulseurs connus dans la technique, par exemple ceux qui sont décrits dans "Römpp Chemie Lexikon, 90, erweiterte und neubearbeitete Auflage", George Thieme Verlag, Stuttgart + New York (1989), sur le tableau de la page 701, en particulier le trichlorofluorométhane, le dichlorofluorométhane et le 1,1,2-trichlorotrifluoroéthane ( $\text{Cl}_2\text{FC}-\text{CClF}_2$ ).

La concentration de cyclosporine dans les compositions telles que définies en (D) sont avantageusement de l'ordre de 2 mg pour 90  $\mu\text{l}$  d'hydrocarbure polychlorofluoré, ou plus. Pour être utilisées, les compositions ainsi définies sont introduites dans des bombes ou récipients aérosols normaux, et sont distribuées par ces derniers, comme on le sait dans la technologie des hydrocarbures polychlorofluorés. Les posologies journalières convenables sont de l'ordre de celles décrites ci-dessus pour l'administration du CY-A/X-III par voie pulmonaire, de sorte qu'il faudra administrer des quantités de cyclosporine plus élevées, pour compenser les caractéristiques relativement plus faibles de libération dans les poumons.

L'utilité de la présente invention, dans chacun de ses différents aspects, peut être mise en oeuvre dans des modèles standard sur animaux ou en clinique, par exemple selon les modes opératoires décrits ci-après dans les exemples ci-après.

Exemple 1 : Influence du CY-A/X-III sur l'éosinophilie, induite par un allergène, chez le cobaye

Introduction :

L'éosinophilie est caractéristique des voies respiratoires des patients asthmatiques, dans les formes modérées et graves de la maladie (Frigas et Gleich, J. Allergy Clin. Immunol., 77, 527-537, (1985)). L'éosinophilie se manifeste dans le fluide de lavage bronchoalvéolaire des patients pré-

sentant un asthme atopique, et elle est intensifiée par les réactions allergiques (à médiation par les IgE). L'éosinophilie des voies respiratoires est de même prononcée dans l'asthme non atopique et peut être intensifiée par des techniques dans lesquelles les IgE ne sont pas impliquées (par exemple exposition à l'aspirine).

### 1.1 Administration par voie pulmonaire :

Des cobayes tachetés mâles, race Himalaya, d'environ 300 g, sont sensibilisés à l'ovalbumine (OA) par administration i.p. de 1 ml d'une suspension de 10 µg OA, 0,25 ml du vaccin de la coqueluche et 2,0 mg de  $Al(OH)_3$  dans une solution salée à 0,9 % p/v. Le mode opératoire est répété deux fois à 3 semaines d'intervalle, et les animaux sont utilisés une semaine après la dernière injection.

La provocation est réalisée par administration de OA nébulisé à 0,01 % dans une solution salée introduite dans une chambre d'exposition, puis dilution à l'air propre. Les animaux sont exposés à l'OA par une inhalation uniquement par le nez, pendant 60 minutes.

Chez les animaux non traités (témoins), une provocation par l'OA provoque une augmentation de l'influx d'éosinophiles (5-10 fois) et d'autres cellules inflammatoires dans le lumen des voies respiratoires de cobayes sensibilisés, ce que l'on peut déterminer par lavage bronchiolaire et comptage des cellules, comme suit :

Les animaux sont sacrifiés par injection i.p. de 100 mg/kg de pentobarbitone. La trachée est exposée et canulée. Des aliquotes successives de 10 ml d'une solution salée équilibrée de Hank sans  $Ca^{++}$  ni  $Mg^{++}$ , contenant 0,3 % séralbumine de boeuf, de l'EDTA 10 mM et de l'HEPES 10 mM sont introduites dans les poumons et immédiatement aspirées par une compression modérée du tissu pulmonaire. L'opération est effectuée six fois. Le fluide d'aspiration est combiné à la température ambiante dans des tubes plastiques Falcon (60 ml). Le fluide récupéré des six lavages dépasse normalement 50 ml (85 %). La suspension cellulaire est centrifugée à 200 g pendant 10 minutes ; le surnageant est rejeté, et le culot



cellulaire est remis en suspension dans 1 ml de solution salée équilibrée de Hank, supplémentée. On utilise un compteur automatique de cellules pour déterminer les comptes cellulaires totaux dans les éluats combinés. Pour obtenir un  
5 compte cellulaire différentiel, 10  $\mu$ l de la suspension cellulaire de 1 ml sont ajoutés à 190  $\mu$ l de fluide de Turk, et les numérations sont effectuées à partir de frottis colorés par la méthode Diff-Quick. Les cellules sont identifiées et comptées sous immersion dans de l'huile. On compte un mini-  
10 mum de 500 cellules par frottis, et on calcule la population totale pour chaque type de cellule.

Pour déterminer l'activité à l'inhalation, la substance à l'essai, micronisée, est administrée par l'intermédiaire d'un cône nasal, à partir d'un générateur d'aérosol à poudre  
15 micronisée à alimentation par une brosse, tel que décrit dans Bernstein et al. "Aerosols : Science, Technology and Industrial Application of Airborne Particles", Extended Abstract, eds. B.Y.H. Lin et al., Elsevier Science, New York, 1984. Les animaux à l'essai sont maintenus dans la  
20 chambre d'exposition uniquement par le nez, pendant au plus 15 minutes avant la provocation.

Dans le modèle d'essai ci-dessus, l'administration de CY-A/X-III micronisé (granulométrie environ 89 % < 3  $\mu$ m), conduit à une réduction importante de la numération des  
25 éosinophiles et des neutrophiles, pour des posologies inhalées totales de 3,0 à 10,0 mg/kg, par rapport aux témoins non traités.

On obtient des résultats comparables après administration d'un mélange micronisé 1:1 de cyclosporine amorphe et  
30 de CY-A/X-I (granulométrie environ 90 % < 3  $\mu$ m).

Dans ce modèle d'essai, le CY-A/X-III se révèle ainsi aussi puissant, ou pratiquement aussi puissant que la cyclosporine amorphe:CY-A/X-I, quand l'administration se fait par inhalation.

## 35 1.2 Administration par voie orale

L'essai est effectué selon les modes opératoires décrits ci-dessus, mais la substance à l'essai est adminis-

trée par voie orale en suspension dans de la carboxyméthylcellulose, 15 minutes avant la provocation.

Dans ce modèle d'essai, une preuve de la réduction de l'infiltration par les éosinophiles et les neutrophiles ne se manifeste qu'après administration orale du CY-A/X-III, à des doses supérieures à 60 mg/kg. Une inhibition sans équivoque n'est observée qu'à des doses dépassant 100 mg/kg, par exemple comprises entre 100 et 240 mg/kg.

Par contraste, on observe une inhibition sans équivoque après administration orale d'un mélange 1:1 de cyclosporine amorphe et de CY-A/X-I à des doses supérieures à 20 mg/kg, par exemple comprises entre 20 et 80 mg/kg.

### 1.3 Conclusions

Une comparaison de l'efficacité du CY-A/X-III et de la cyclosporine amorphe CY-A/X-I administrés par voie orale indique une nette réduction de la résorption générale (environ 3 fois) dans le cas du CY-A/X-III. Comme les posologies du CY-A/X-III nécessaires pour conduire à une certaine efficacité par inhalation sont plus faibles (environ 10 fois) ~~que celles exigées~~ pour obtenir l'efficacité par voie orale, l'effet du CY-A/X-III inhalé ne peut être attribué à la résorption suivant une administration orale par inadvertance au cours de la procédure d'essai.

#### Exemple 2 : Caractéristiques de la résorption générale

La cyclosporine est administrée à des cobayes mâles (Dunkin-hartley) d'environ 300-400 g par voie orale, sous forme CY-A/X-III ou sous la forme d'un mélange 1:1 de cyclosporine amorphe et de CY-A/X-I. Dans chaque cas, l'administration se fait dans une suspension en gel dans de la carboxyméthylcellulose. Les animaux à l'essai sont subdivisés en groupes, chaque groupe recevant de la cyclosporine sous forme de CY-A/X-III à raison de 4, 20 et 40 mg/kg (groupes 1 à 3), ou de la cyclosporine amorphe CY-A/X-I à des doses de 4, 20 et 40 mg/kg (groupes 4 à 6). Des échantillons sanguins sont prélevés avant administration de la cyclosporine, et 1, 2, 4 et 6 heures après administration, et on recherche les taux de cyclosporine à l'aide de techniques classiques

d'analyse radioimmunologique monoclonale.

On note une résorption systémique importante pour les groupes (4) à (6) après administration de cyclosporine, comme le montrent les taux sanguins de cyclosporine tels que  
 5 déterminés. Dans les groupes (1) à (3), on enregistre une réduction nulle ou importante de la résorption après administration, par comparaison aux groupes (3) et (4).

### Exemple 3 : Préparations galéniques inhalables

Dans chacun des exemples ci-après, on utilise le CY-A/X-III sous forme de particules fines ayant une granulométrie moyenne AMMPS de 0,5µm à 10,0µm, de préférence de 5,0µm et tout particulièrement d'environ 3,0 µm ou moins. D'une manière représentative, les cristaux naissants de CY-A/X-III sont préparés selon les modes opératoires des Exemples 1 ou  
 10 2 du brevet britannique mentionné ci-dessus N° 2 211 848, et ultérieurement micronisés dans un moulin à colloïdes ou un microniseur à jet d'air pour donner un produit micronisé ayant une granulométrie moyenne AMMPS d'environ 9,9 µm, 5 µm, 3 µm ou moins, par exemple 2-3 µm. Ou bien encore, le  
 15 matériau est un CY-A/X-III microcristallin naissant ayant une granulométrie moyenne AMMPS des cristaux de 2-10 µm, préparé par cristallisation avec application d'ultrasons à raison de 10 000 à 30 000 cycles par seconde, une fois de plus comme décrit dans le brevet britannique N° 2 211 848.

#### 25 3.1 CY-A/X-III 25 mg

Le matériau CY-A/X-III sous forme de particules fines est introduit dans une gélule en gélatine dure, pour pouvoir être inséré dans un dispositif classique d'inhalation de poudre sèche et être administré par ce dernier.

30	3.2 a) CY-A/X-III	20 mg
	b) Lactose (100 mailles, 0,149 mm)	5 mg

---

Total 25 mg

Les composants (a) et (b) sont intimement mélangés  
 35 d'une manière classique, et le produit pulvérulent homogène obtenu est tamisé et introduit dans une gélule en gélatine dure, pour être utilisé comme indiqué en 3.1 ci-dessus.

	3.3 a) CY-A/X-III	150,0 mg
	b) H <sub>2</sub> O purifiée	10,0 ml
	c) Hydrogénophosphate disodique	41,4 mg
	d) Acide citrique	8,0 mg
5	e) NaCl	74,7 mg
	f) Lécithine du soja	4,0 mg
		<hr/>
	Total	288,1 mg

Le composant (a) est, d'une manière classique, mis en suspension dans un système aqueux comprenant les composants (b) à (f), et la suspension obtenue est introduite dans le réservoir d'un dispositif nébulisateur classique.

Les compositions décrites ci-dessus sont utiles pour une administration par voie pulmonaire, par exemple dans le traitement de l'asthme.

Exemple 4 : Caractéristiques de libération par inhalation des préparations de particules de CY-A/X-III

L'essai est effectué à l'aide d'un dispositif à double contact tel que décrit dans Hallworth et al., J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987), ainsi que la méthodologie correspondant à la pharmacopée britannique 1988, vol. II, Annexe XVII C (A 204 - A 207). Le matériau d'essai comprend une préparation micronisée de CY-A/X-III, 90 % des particules ayant une granulométrie < 10 µm. Le matériau à l'essai est libéré dans le dispositif à contact, à partir d'une gélule de taille 3, à l'aide d'un applicateur Boehringer de poudre sèche.

Les résultats obtenus pour le CY-A/X-III montrent d'une manière surprenante une libération importante dans la chambre de contact inférieure (cf. Hallworth et la pharmacopée britannique, loc. cit.), ce qui correspond à une importante mise à la disposition des poumons. Ainsi, dans une série d'essais, environ 42 % du produit sont récupérés de la chambre de contact inférieure.

On peut améliorer les caractéristiques de libération du CY-A/X-III en mélangeant le produit à l'essai avec d'autres diluants inertes, sous forme de particules fines, inhalables

ou non inhalables (par exemple ceux qui sont décrits ci-dessus) de façon à augmenter ou diminuer la granulométrie moyenne ou la masse volumique du mélange CY-A/X-III + diluant.

5 Exemple 5 : Préparation de CY-A/X-III sous forme de particules sphéroïdales

On chauffe dans un autoclave à 120-121°C sous environ 2,5 atm pendant 2 à 3 minutes du CY-A/X-III sous forme de particules ayant une granulométrie comprise entre environ  
10 3,0 et 40 µm, les particules étant constituées de microcristaux naissants de CY-A/X-III (ayant par exemple l'aspect représenté sur la Figure 1) en suspension aqueuse à 1 %. La suspension obtenue est filtrée, et on sèche les particules. Les particules du produit comprennent du CY-A/X-III sous  
15 forme pratiquement sphérique, le diamètre des particules étant compris entre environ 3,0 et 40 µm (et ayant par exemple l'aspect représenté sur les Figures 2 et 3).

Si on reprend le procédé avec des particules de départ de CY-A/X-III comprenant des microcristaux de CY-A/X-III  
20 ayant subi une exposition à des ultrasons et ayant une granulométrie de 1,0 à 5,0 µm et une granulométrie moyenne d'environ 3,0 µm, et si l'on procède à une agitation ou à une destruction, par exemple par agitation, de la suspension au cours de l'autoclavage, on obtient des particules sphé-  
25 roïdales de CY-A/X-III ayant une granulométrie moyenne d'environ 3,0 µm.

On obtient des résultats équivalents en remplaçant la matière de départ par du CY-A/X-I sous forme de particules non sphéroïdales.

30 Exemple 6 : Préparations galéniques comprenant du CY-A/X-III ou du CY-A/X-I sous forme de particules sphéroïdales

6.1 Forme pour injection à l'intérieur d'une lésion

On prépare dans des conditions stériles, avec les constituants suivants, une suspension de CY-A/X-III sous forme  
35 de particules sphéroïdales ayant un diamètre d'environ 3,0 à 40 µm, et ce selon les modes opératoires de l'Exemple 5 :

a) Particules sphéroïdales de CY-A/X-III 20,0 mg

- |   |  |        |
|---|--|--------|
|   | b) Polysorbate 80                                    | 4,0 mg |
|   | c) Carboxyméthylcellulose sodique                    | 5,0 mg |
|   | d) NaCl  | 9,0 mg |
|   | e) Alcool benzylique                                 | 9,0 mg |
| 5 | f) H <sub>2</sub> O, pour solutions injectables, qsp | 1,0 ml |

La suspension obtenue est introduite dans des ampoules pour injection à l'intérieur d'une lésion, qui peuvent être utilisées pour le traitement du psoriasis.

#### 6.2 Forme injectable pour injection intra-articulaire

- 10 On prépare dans des conditions stériles à l'aide des constituants ci-après une forme injectable comprenant du CY-A/X-III sous forme de particules sphéroïdales ayant un diamètre de 1,0 à 5,0 µm, selon les modes opératoires de l'Exemple 5 :

- |    |   |         |
|----|---|---------|
| 15 | a) Particules sphéroïdales de CY-A/X-III            | 10,0 mg |
|    | b) Carboxyméthylcellulose sodique                   | 10,0 mg |
|    | c) Na-EDTA  | 2,0 mg  |
|    | d) H <sub>2</sub> O pour solutions injectables, qsp | 1,0 ml  |

- 20 La composition obtenue est introduite dans des ampoules, qui peuvent être utilisées pour injection intra-articulaire lors du traitement de l'arthrite rhumatoïde.

#### 6.3 Formes inhalables pouvant être utilisées par exemple dans le traitement de l'asthme

- 25 On prépare des compositions analogues aux Exemples 3.1 à 3.3 mais en utilisant un CY-A/X-III sous forme de particules sphéroïdales ayant une granulométrie moyenne AMMPS de 1,0 à 5,0 µm, de préférence d'environ 3,0 µm ou moins, selon les modes opératoires de l'Exemple 5. Les compositions sont tamisées et par exemple introduites dans une gélule en gélatine dure pour insertion dans un dispositif d'inhalation classique à poudre sèche et libération à partir de ce dispositif, et elles sont utiles par exemple pour le traitement de l'asthme.

- 35 On peut préparer des compositions équivalentes à celles décrites en 6.1 à 6.3 ci-dessus, mais en remplaçant le composant CY-A/X-III par du CY-A/X-I sous forme de particules sphéroïdales.

Exemple 7 : Préparation d'une composition d'aérosol comprenant de la cyclosporine en solution dans un milieu propulseur hydrocarboné polychlorofluoré

1 partie en poids de cyclosporine, sous la forme d'un  
5 mélange 1:1 de cyclosporine amorphe et de CY-A/X-I, ou sous  
forme de CY-A/X-III, est ajoutée à un mélange comprenant  
0,65 parties en poids de Span 85, 21,22 parties en poids de  
Frigen 113 et 21,13 parties en poids de Frigen 11/12. Le  
composant cyclosporine se dissout dans les composants Frigen  
10 pour donner une solution, qui est introduite dans le réservoir  
d'un dispositif inhalateur classique à même de libérer  
par exemple 1,0, 2,0, 5,0 ou 10,0 mg de cyclosporine à chaque  
manoeuvre et pouvant être utilisé par exemple dans le  
traitement de l'asthme.

15 L'efficacité du CY-A/X-III utilisé selon la présente  
invention, la suppression de la résorption générale et  
d'autres avantages mentionnés ci-dessus, peuvent aussi être  
mis en évidence dans des essais cliniques, réalisés par  
exemple comme suit :

20 Etude clinique

Les patients soumis à l'étude sont choisis parmi ceux  
diagnostiqués comme présentant un asthme chronique, et ils  
comprennent les patients exigeant l'ingestion régulière de  
médicaments glucocorticostéroïdiens assurant une maîtrise de  
25 la maladie. Les patients reçoivent du CY-A/X-III à des doses  
de 50 à 200 mg, par exemple de 100 mg/jour, administrées en  
doses subdivisées 3 à 4 fois par jour. Le CY-A/X-III est  
administré sous forme de particules comprenant :

- une préparation pulvérulente, obtenue à partir du CY-  
30 A/X-III microcristallin naissant micronisé ayant une granulométrie  
AMMPS de 0,5 à 5,0  $\mu\text{m}$ , d'une manière représentative  
d'environ 3,0  $\mu\text{m}$  ; ou

- du CY-A/X-III sous forme de particules sphéroïdales,  
préparé par exemple selon les modes opératoires de l'Exemple  
35 5 et ayant une granulométrie AMMPS de 1,0 à 5,0  $\mu\text{m}$ , d'une  
manière représentative d'environ 3,0  $\mu\text{m}$ .

Le CY-A/X-III est libéré par la voie pulmonaire à

partir d'un distributeur-doseur classique de poudre sèche. Les paramètres suivants sont mesurés à des intervalles prédéterminés tout au long de l'essai : le volume expiratoire maximum seconde (VEMS), le débit expiratoire de pointe (DEP) et, chez les patients sensibles aux antigènes spécifiques, l'obstruction des voies respiratoires après inhalation des posologies d'essai d'antigène. En outre, la dose d'entretien requise des stéroïdiens, ou encore l'utilisation d'un traitement par un autre médicament anti-inflammatoire et anti-asthmatique, font l'objet d'une surveillance tout au long de l'étude. On effectue un lavage bronchiolaire chez les patients participants, avant leur prise en compte dans l'étude et aussi à la fin de l'étude, et, dans le cas des protocoles de longue durée, au cours de ces derniers. Les échantillons de lavage font l'objet d'une recherche de la fréquence des cellules inflammatoires, en particulier des éosinophiles. Les échantillons sanguins des patients participants sont prélevés avant, pendant (par exemple tous les 14 jours) et après l'étude. Tous les échantillons font l'objet d'un suivi des paramètres courants, ainsi que de la concentration de la cyclosporine dans le sang total (à l'aide d'une analyse classique radioimmunologique faisant appel à des anticorps monoclonaux).

Les résultats, pour les patients recevant du CY-A/X-III, sont comparés aux résultats obtenus pour des groupes parallèles de patients présentant un état asthmatique comparable et recevant uniquement le traitement classique. Ou bien encore, l'étude est effectuée à double insu, sur des groupes de patients en parallèle recevant (i) du CY-A/X-III comme décrit, ou (ii) uniquement un placebo en poudre. Les essais individuels sont conçus de façon à être poursuivis sur des périodes allant d'une semaine et moins à 1 à 6 mois, périodes au cours desquelles l'utilisation des stéroïdiens doit être surveillée.

Les patients recevant du CY-A/X-III dans le cadre d'études cliniques conçues comme ci-dessus présentent une amélioration des paramètres mesurés de la fonction pulmo-



naire, une réduction de la numération des cellules inflammatoires lors du lavage bronchiolaire, et on note une réduction progressive de l'utilisation de stéroïdiens ou de l'utilisation de xanthine ou d'autres traitements anti-inflammatoires pendant l'étude, par rapport à des groupes témoins ne recevant pas le CY-A/X-III ou recevant un placebo. Les taux sanguins de cyclosporine notés dans les groupes recevant le CY-A/X-III sont relativement faibles à négligeables. Le traitement au CY-A/X-III est bien toléré, sans fréquence importante d'effets secondaires enregistrés et sans influence indésirable sur les paramètres du sérum sanguin. L'application du CY-A/X-III ne présente aucun problème, comme on peut le déterminer tant par une observation indépendante que par les procès-verbaux subjectifs des patients.

Revendications

1. CY-A/X-III, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour une administration par voie pulmonaire.

5        2. CY-A/X-III selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé dans la préparation d'une composition pharmaceutique elle-même destinée à être utilisée dans le traitement des maladies inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires par administration par  
10        voie pulmonaire.

3. CY-A/X-III selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite maladie est l'asthme.

4. CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, sous forme de particules ayant une granulométrie  
15        moyenne AMMPS inférieure à 10  $\mu$ m.

5. CY-A/X-III selon la revendication 4, caractérisé en ce que la granulométrie AMMPS est inférieure à 5  $\mu$ m.

6. CY-A/X-III selon la revendication 4, caractérisé en ce que la granulométrie AMMPS est de 1 à 5  $\mu$ m.

20        7. CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, sous forme de particules, caractérisé en ce que les particules comprennent des cristaux naissants de CY-A/X-III.

8. Composition pharmaceutique pour administration par voie pulmonaire, caractérisée en ce qu'elle comprend comme  
25        principe actif du CY-A/X-III.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend du CY-A/X-III sous forme de particules sèches ou sous forme de particules réparties ou dispersées dans un diluant ou un excipient solide ou  
30        liquide pouvant être administré par voie pulmonaire.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que les particules constituant ladite forme de particules ont des caractéristiques granulométriques définies dans l'une quelconque des revendications 4 à  
35        7.

11. Cyclosporine cristalline, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de particules sphéroïdales.

12. CY-A/X-III, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de particules sphéroïdales.

13. CY-A/X-I, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de particules sphéroïdales.

5        14. Cyclosporine cristalline selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend des particules sphéroïdales ayant un diamètre moyen inférieur à 30  $\mu$ m.

10       15. Procédé de production de cyclosporine cristalline sous forme de particules sphéroïdales, caractérisé en ce qu'il consiste à transformer la cyclosporine en des particules non sphéroïdales en phase dispersée.

15       16. Cyclosporine cristalline selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être utilisée en tant que produit pharmaceutique.

17. Cyclosporine cristalline selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être utilisée comme défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

20       18. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend de la cyclosporine cristalline selon l'une quelconque des revendications 11 à 16 et 17, avec un diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

25       19. CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend du CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 11 à 13.

20. CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il consiste, en totalité ou en presque totalité, en CY-A/X-III selon l'une quelconque des revendications 11 à 13.

30       21. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend de la cyclosporine en solution dans un hydrocarbure polychlorofluoré.

35       22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour administration par voie pulmonaire, caractérisée en ce qu'elle comprend de la cyclosporine en solution dans un propulseur hydrocarboné polychlorofluoré.

Fig. 1

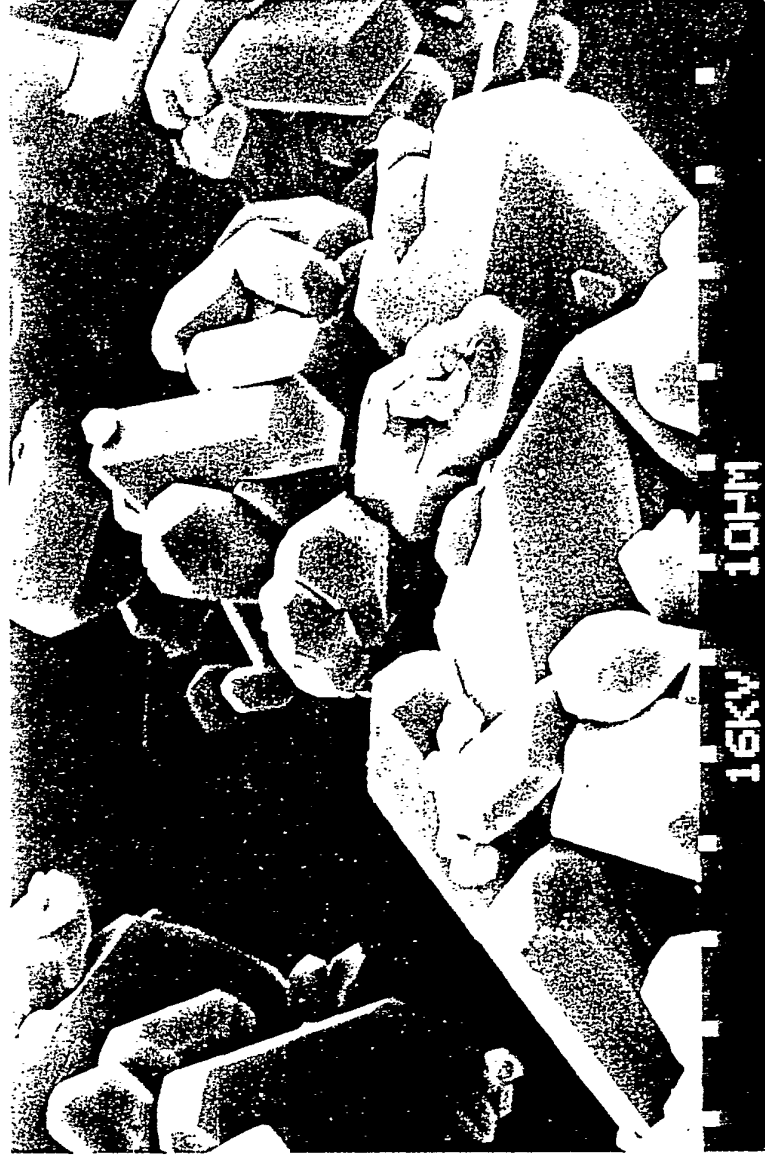


Fig. 2

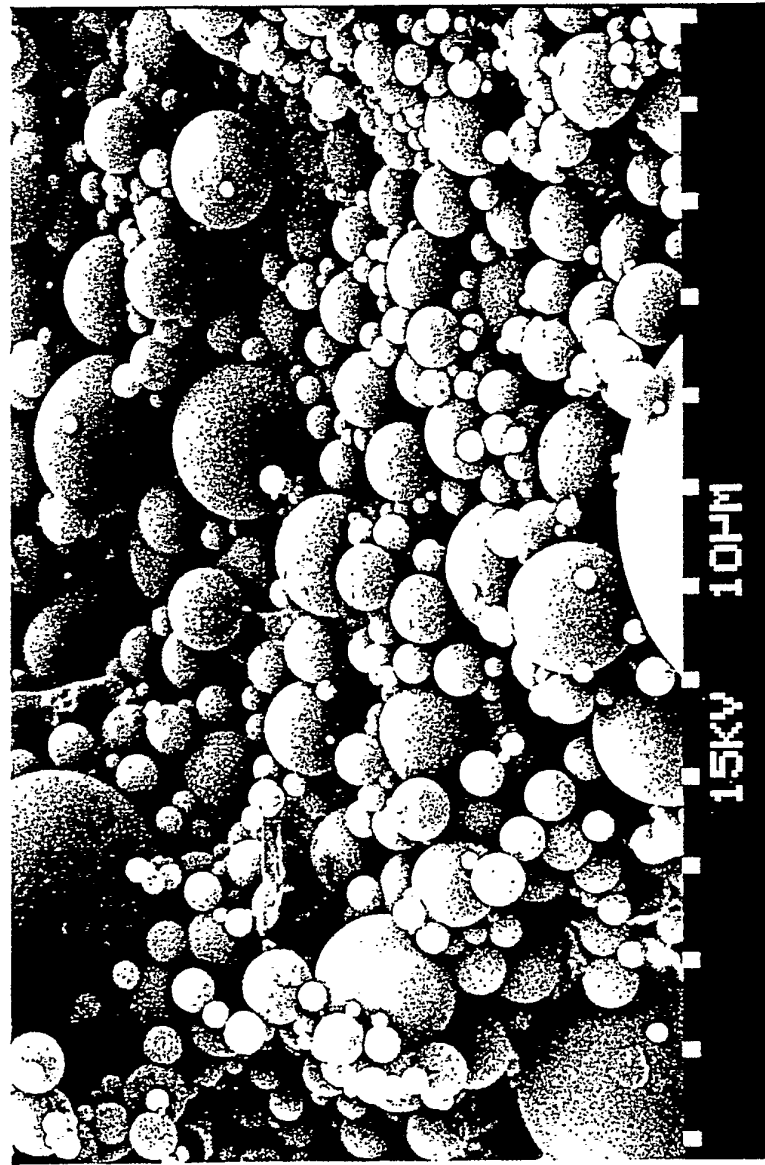


Fig. 3

