



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 K 7/64 A 61 K 38/13

(21) Patentansøgning nr: PA 1988 07054

(22) Indleveringsdag: 1988-12-19

(24) Løbedag: 1988-12-19

(41) Alm. tilgængelig: 1989-06-22

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-07-12

(30) Prioritet: 1987-12-21 US 136230 1988-03-24 US 172613 1988-06-28 US 212548

(73) Patenthaver: NOVARTIS AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Schweiz

(72) Opfinder: Danielle Giron, 9 Rue du Sillon, 68100 Mulhouse, Frankrig

Freidrich Richter, Ahornstrasse 41, 4055 Basel, Schweiz

Martin List, Leuengasse 2, 4057 Basel, Schweiz

Yasuyuki Uike, Laerchenweg 2, 4225 Brislach, Schweiz

Hans Peter Weber, Nettenberg, 4146 Hochwald, Schweiz

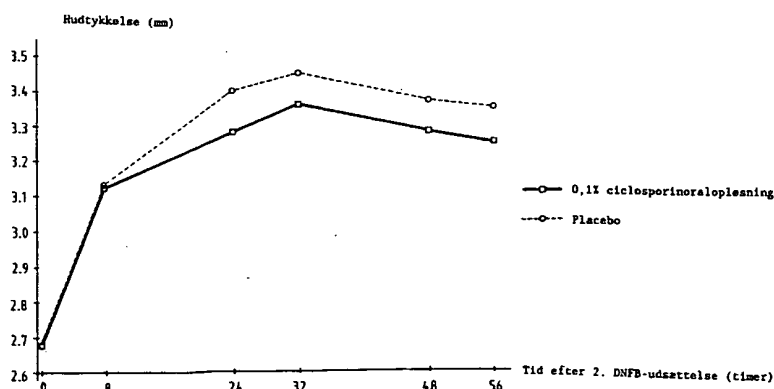
(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Ciclosporin, fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutisk præparat med indhold deraf samt dets anvendelse

(57) Sammendrag:

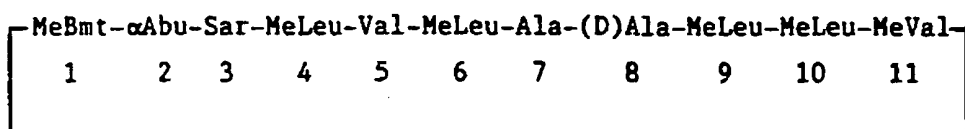
Hidtil ukendte farmaceutiske præparater, især topiske former, fx til dermal eller topisk ophthalmisk anvendelse, og injicerbare former, fx til intra-læsionel og intra-artikulær injektion, omfattende ciclosporin som aktiv bestanddel i orthorhombisk krystalform. Ciclosporin i ikke-solvat orthorhombisk krystalform foretrakkes til anvendelse i præparaterne ifølge opfindelsen. Ciclosporin i en sådan form er hidtil ukendt, og opfindelsen omfatter også ciclosporin i denne form samt anvendelse deraf og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

FIG. 1



Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte farmaceutiske præparater omfattende ciclosporin som aktiv bestanddel.

Ciclosporin, eller cyclosporin A, er et kendt fungalt stofskifteprodukt med værdifuld farmaceutisk anvendelse. Ciclosporin er et cyklisk
5 poly-N-methyleret endecapeptid med formlen



hvor -MeBmt- betegner en N-methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonylrest.

Ciclosporin samt fremgangsmåder til fremstilling deraf er fx beskrevet i US-4,117,118. Det primære kliniske undersøgelsesområde for
10 ciclosporin har været som et immunsuppressivt middel, især i forbindelse med dets anvendelse til behandling af modtagere af organtransplantationer, fx hjerte-, lunge-, kombineret hjerte-lunge-, lever-, nyre-, pancreatiske, knoglemarvs-, hud- og hornhindetrans-
15 plantationer, og især allogene organtransplantationer. På dette område har ciclosporin opnået bemærkelsesværdig succes og omdømme og anvendes nu vidt klinisk og er kommercielt tilgængeligt under det registrerede varemærke SANDIMMUN® eller SANDIMMUNE®, fx i form af et infusionskoncentrat, en oral opløsning og en gelatineindkapslet
20 opløsning, hvoraf de to sidste varianter er beskrevet og beskyttet fx i US-4,388,307.

Samtidig har undersøgelser af ciclosporins anvendelighed ved forskellige autoimmune sygdomme og inflammatoriske tilstande, især inflammatoriske tilstande med en ætiologi, der omfatter en autoimmun
25 komponent såsom arthritis (fx rheumatoid arthritis, arthritis chronica progrediente og arthritis deformans) og rheumatiske sygdomme, været intensive, og rapporter og resultater in vitro, i dyremodeller og i kliniske afprøvninger er udbredte i litteraturen. Specifikke autoimmune sygdomme, hvortil ciclosporinterapi er blevet foreslået
30 eller anvendt, omfatter autoimmune hæmatologiske forstyrrelser (herunder fx hæmolytisk anæmi, aplastisk anæmi, ren erythrocyt anæmi ("red

cell anaemia") og idiopatisk thrombocytopæni), systemisk lupus erythematosus, polychondritis, sclerodoma, Wegener granulamatose, dermatomyositis, kronisk aktiv hepatitis, myastheni gravis, psoriasis, Steven-Johnson-syndrom, idiopatisk psilosis, autoimmun
5 inflammatorisk tarmsyndrom (herunder fx ulcerativ colitis og Crohn's sygdom), pemphigus, endocrin opthalmopati, Basedow's sygdom, sarcidoses, multibel sclerose, primær billiar cirrhose, primær juvenil diabetes (diabetes mellitus type I), Behcet's sygdom, uveitis (anterior og posterior), vernal conjunctivitis, keratoconjunctivitis
10 sicca, interstitial lungefibrose, psoriatisk arthritis og glomerulonephritis (med eller uden nephrotisk syndrom, fx omfattende idiopatisk nephrotisk syndrom eller "minimal change" nephropati).

Yderligere undersøgelsesområder har omfattet eventuel anvendelse som et anti-parasitisk, især anti-protozoalt middel, med mulige fore-
15 slæde anvendelser omfattende behandling af malaria, coccidiomycoses og schistosomiasis, samt anvendelse til at modvirke tumorresistens over for kemoterapeutisk, fx cytostatisk, terapi og til at fremme hårvækst, fx til behandling af alopecia.

I fast tilstand eksisterer ciclosporin i både amorf og krystallinsk
20 form. I den krystallinske tilstand kendes både en tetragonal og en orthorhombisk modifikation.

Den tetragonale modifikation ($P4_1$), også i nærværende beskrivelse og krav for nemheds skyld betegnet "CY-A/X-I", er beskrevet sammen med fremgangsmåder til fremstilling deraf, fx i AT-353,961. "CY-A/X-I"
25 har et tremneværk $a = b = 13,8 \text{ \AA}$, $c = 41,2 \text{ \AA}$, volumen pr. asymmetrisk enhed = $1974 \text{ \AA}^3$, et smeltepunkt på ca. $140-150^\circ\text{C}$ og omfatter ca. 2 molekyler H_2O pr. ciclosporinmolekyle.

Den første orthorhombiske modifikation ($P2_12_12_1$) kan vindes ved omkrystallisation af di-isopropylether som diskuteret i en artikel med
30 titlen "Total synthesis - change in molecular structure - biological effect: ciclosporin as example" af R. Wenger, i "Sandorama" 1984/III. Denne særlige modifikation omfatter et ciclosporin/di-isopropylether- (ca. 1:2) solvat med et krystallinsk tremneværk på $a = 12,5 \text{ \AA}$,

b = 22,9 Å, c = 28,4 Å, volumen pr. asymmetrisk enhed = 2027 Å³ og et smeltepunkt på ca. 150°C. Orthorhombiske ciclosporinsolvatkrystaller kan vindes ved omkrystallisation af supermattede ciclosporinopløsninger i et egnet opløsningsmiddelmedium over forlængede tidsperioder. Således vindes den orthorhombiske ciclosporin/di-isopropylether-solvatmodifikation fremstillet af Wenger ved tilsætning af en koncentreret ciclosporinopløsning i methylenchlorid (hvor ciclosporin er forholdsvis let opløselig) til di-isopropylether (hvor ciclosporin er forholdsvis mindre opløselig) og afdampning af methylenchlorid.

5 10 Krystallisation af den resterende di-isopropylether lades derefter finde sted i løbet af en periode på ca. 7 dage ved omgivelsestemperatur. Orthorhombiske krystalformer omfattende sådanne ciclosporinsolvater er også i nærværende beskrivelse og krav for nemheds skyld generisk betegnet "CY-A/X-II".

15 En yderligere orthorhombisk (P2₁2₁2₁) modifikation er nu blevet identificeret, karakteriseret ved mangel på eller i det væsentlige mangel på en opløsningsmiddelkomponent, dvs. i det væsentlige eller essentielt bestående af frit ciclosporin.

Det krystallinske tremneværks dimensioner for opløsningsmiddelfri eller ikke-solvat orthorhombisk ciclosporinmodifikation er

20 a = 12,7 Å, b = 15,7 Å, c = 36,3 Å, volumen pr. asymmetrisk enhed = 1804 Å³. Smeltepunktet er af størrelsesordenen fra ca. 180°C til ca. 190°C op til ca. 195°C, fx afhængig af renhedsgrad/kilde som vist i eksemplerne 1 og 2 i det følgende, hvor specifikke fremgangsmåder til

25 opnåelse af denne modifikation beskrives. Ciclosporin i ikke-solvat (eller opløsningsmiddelfri) orthorhombisk krystalform er også i nærværende beskrivelse og krav for nemheds skyld betegnet "CY-A/X-III". Yderligere karakteriserende (røntgenstrålepulverdiffraktion) data for CY-A/X-III er angivet i tabel III og figur IV i det følgende

30 sammen med tilsvarende data for CY-A/X-I og CY-A/X-II.

På trods af den meget betragtelige succes og det meget betragtelige omdømme, som ciclosporin har opnået, og på trods af det store bidrag til medicinsk videnskab, især til organtransplantationsområdet, som det allerede har ydet, er dets anvendelse i praksis stadig ikke ideel

35 eller problemfri. Et specielt problemområde, som man er stødt på, er

tilvejebringelsen af galeniske former, der muliggør hensigtsmæssig eller fuldt tilfredsstillende administration, eller som er bedst egnede til behandling af specifikke sygdomme eller tilstande, hvortil ciclosporin allerede er blevet identificeret som et muligt lægemiddelvalg.

Disse vanskeligheder skyldes til dels ciclosporins særlige fysiske egenskaber, fx dets forholdsvis begrænsede opløselighed eller (hidtil erfarede) kompatibilitet med tilgængelige farmaceutisk acceptable bærestoffer. Sådanne vanskeligheder forstærkes af selve naturen hos visse af de sygdomstilstande, hvortil ciclosporin udgør en eventuel første terapi, samt forekomsten af uønskede bivirkninger, som ciclosporin kan inducere, når det administreres oralt. Fx har ciclosporin vist sig at være effektiv til behandling af psoriasis efter oral administration. Psoriasis er en udbredt tilstand, der forårsager betragtelig lidelse hos patienten, og hvortil der ikke på nuværende tidspunkt er en generelt accepteret effektiv terapi. Psoriasispatienter udgør klart en lidende patientpopulation. Mens tilgængelige beviser antyder, at ciclosporin muligvis kan opfylde behovet for en sådan terapi, er det usandsynligt, at oral ciclosporinterapi kan forsvares som en konventionel psoriasisbehandlingsmetode. Lignende betragtninger gælder for behandling af fx øjensygdomme såsom posterior uveitis og keratoconjunctivitis sicca.

Forskellige systemer er blevet foreslået til administration af ciclosporin, herunder galeniske former til topisk eller dermal applikation eller til ophthalmisk applikation, dvs.. topisk applikation til øjet, fx til eventuel anvendelse til behandling af psoriasis, af andre dermatologiske sygdomme og tilstande, fx atopisk dermatose og alopecia, eller til behandling af uveitis. Hidtil har sådanne systemer imidlertid ikke tilvejebragt nogen bemærkelsesværdig fordel eller har ikke vist sig at være fuldt tilfredsstillende.

Forskellige rapporterede forsøg på at behandle psoriatiske patienter ved applikation af den kendte orale opløsning direkte på det psoriatiske sår overfladeområder har således kun haft minimal eller ingen succes, og succes i relation til patienter, der lider af atopisk dermatitis, har været stærkt begrænset. Tilsvarende er der, medens

topisk applikation til øjet har vist sig at være vidt effektiv som et middel til at forebygge fx afstødning af hornhindetransplantationer eller til at behandle sygdomme i øjets anteriøre del, hidtil ikke blevet rapporteret nogen topisk formulering, som kunne muliggøre
5 nem, sikker eller effektiv behandling af sygdomme eller tilstande, der påvirker områder, der ligger dybere inde i øjet, fx til generel behandling af uveitis, herunder posterior uveitis.

Tilsvarende vanskeligheder er man stødt på i forbindelse med udviklingen af andre ciclosporinlægemiddelleveringssystemer, fx de injicerbare former, fx former egnede til intra-artikulær injektion til
10 den lokale behandling af arthritiske sygdomme, fx som nævnt ovenfor, eller til intra-læsionelle injektioner, fx til behandling af svære psoriatiske sår, eller alternative orale leveringssystemer, fx med modificerede biotilgængeligheds- eller lægemiddelfrigørelsesegenskaber.
15

Forsøg på at formulere ciclosporin har hidtil anvendt forbindelsen i en opløsning eller, mindre almindeligt, i amorf eller CY-A/X-I form, idet sidstnævnte fx er den krystallinske form, der er identificeret
fx til lægemiddelregistreringsformål. Og på trods af de meget betragtelige anstrengelser, der udføres for at søge nye eller forbedrede alternativer, er de ovennævnte orale opløsnings- og infusionskoncentrater stadig de eneste vidt udbredte leveringssystemer for
20 ciclosporin.

I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse har det nu overraskende vist sig, at orthorhombiske krystallinske former af ciclospirin fx CY-A/X-II og især CY-A/X-III, er specielt fordelagtige og
25 nyttige til fremstilling af galeniske formuleringer af ciclosporin af forskellige og diverse typer.

Det har især vist sig, at sådanne krystalmodifikationer kan anvendes
30 til at fremstille galeniske formuleringer omfattende ciclosporin i stabil, fin partikelform og/eller med forbedrede stabilitets- eller frigørelsesegenskaber. Med denne opdagelse er vejen åbnet til fremstillingen af hidtil ukendte og forbedrede ciclosporinlægemiddelleveringssystemer, fx med vedvarende eller forsinkede ciclosporinle-

- veringsegenskaber og/eller adapterede til eller egnede til behandling af sygdomme eller tilstande, der hidtil har været vanskelige at behandle med hensyn til ciclosporinterapi, eller hvortil konventionel ciclosporinterapi i sagens natur har været mindre egnet. Især har det
- 5 vist sig, at ved at anvende sådanne krystalmodifikationer, fx i fin partikelform som nævnt ovenfor, kan galeniske former opnås, der er egnede til topisk eller dermal applikation eller til topisk ophthalmisk applikation, til behandlingen af sygdomme eller tilstande, der påvirker huden eller øjet, fx som nævnt ovenfor, især til behand-
- 10 lingen af psoriasis, atopisk dermatitis, kontakt-dermatitis, oculare symptomer af Behcet's sygdom, uveitis og keratoconjunctivitis sicca. Anvendelse af sådanne krystalmodifikationer muliggør også fremstillingen af injicerbare former for ciclosporin med vedvarende eller forsinkede frigørelsesegenskaber og dermed af særlig
- 15 nytte, fx til behandling af sygdomme eller tilstande, hvortil den krævede administrationsfrekvens ellers kunne hæmme nytten, fx til behandling af arthritiske eller lignende ledsygdomme ved intra-artikulær injektion eller til behandling af psoriasis eller lignende hudsygdom ved intra-læsionel injektion.
- 20 Til sådanne formål, har orthorhombiske krystalformer, især CY-A/X-III, vist sig i sagens natur at være meget bedre egnede end andre tilgængelige former, især amorf ciclosporin eller CY-A/X-I, fx med hensyn til fysisk-kemiske egenskaber, især stabilitet, frigørelsesegenskaber, dvs. frigørelse af ciclosporin fra krystaltremmevær-
- 25 ket, og egnethed til de nødvendige fremgangsmåder med hensyn til galenisk formulation. CY-A/X-III er hidtil ukendt og er den foretrukne orthorhombiske krystalform til galenisk og/eller terapeutisk anvendelse ifølge opfindelsen. I en første udførelsesform angår den foreliggende opfindelse således:
- 30 A CY-A/X-III, fx ciclosporin i ikke-solvat orthorhombisk krystalform;
især:
- A¹ CY-A/X-III med et krystallinsk tremmeværk eller en anden fysisk egenskab i det væsentlige som defineret ovenfor, og/eller

A² CY-A/X-III med røntgenstrålepulverdiffraktionsegenskaber i det væsentlige som anført i tabel III eller som anført i figur IV i nærværende beskrivelse.

Den foreliggende opfindelse angår også:

- 5 B en fremgangsmåde til fremstilling af CY-A/X-III, hvilken fremgangsmåde omfatter, at ciclosporin krystalliseres fra et CY-A/X-III-bærende medium, og at det således vundne CY-A/X-III isoleres.

Egnede CY-A/X-III-bærende medier til anvendelse ved ovennævnte fremgangsmåde er især opløsningsmiddelmedier til ciclosporin omfattende højere molekyelvægtopløsningsmiddelkomponenter, fx med en molekyelvægt >200. Specielt egnede er medier omfattende højere molekyelvægtethere, især polymere ethere, fx polyalkylethere, fx polyethylen- og polypropylenglycoler. Eksempler på polymere ethere, der har vist sig at
15 være egnede, er polyethylen- og polypropylenglycoler, fx med en molekyelvægt på >200; glycerinpolyethylenglycolestere, fx glycerinpolyethylenglycolricinoleater og glycerinpolyethylenglycoloxystearater, der fx er tilgængelige under varemærkerne "Cremophor EL" og "Cremophor RH" (jf. Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe" 2. udgave, Vol.
20 1, s. 257 og 258); polyoxyethylensorbitanestere, der fx er tilgængelige under varemærket "Tween" (jf. Fiedler, 2, s. 972-975); polyoxyethylenestere, fx polyoxyethylenstearinsyreestere, som fx er tilgængelige under varemærket "Myrj" (jf. Fiedler, 2, s. 636); og transforestringsprodukter af naturlige olietriglycerider og polyalkylene
25 polyoler, herunder transforestringsprodukterne af majsolie, kerneolie, mandelolie, jordnøddeolie, olivenolie, palmeolie og blandinger deraf med polyethylen-glycoler, især polyethylen-glycoler med en molekyelvægt på fra 200 til 800, som fx er tilgængelige under det registrerede varemærke "Labrafil" (jf. Fiedler, s. 539). Specielt
30 egnede er medier omfattende polyethylenglycoler med en molekyelvægt på fra ca. 200 til ca. 600, især ca. 300 til ca. 400.

Det er klart, at det CY-A/X-III-bærende medium kan omfatte én eller flere komponenter ud over de ovennævnte, fx de lavere molekyelvægtalkoholer og/eller vand, som et middel til at modificere opløsnings-

middel/krystallisationsegenskaber. Et specielt egnet CY-A/X-III-bærende medium har vist sig at være ét, der omfatter ca. 0,5 volumendele ethanol, ca. 8,0 volumendele polyethylenglycol (300) og ca. 1,0 volumendele H₂O.

- 5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter for det første, at ciclosporin opløses, fx i amorf eller tetragonal form i det valgte CY-A/X-III-bærende medium ved forhøjet temperatur. Opløsningstemperaturen vil naturligvis variere afhængig af det valgte medium, men vil normalt være >40°C, især >50°C. I tilfælde af polyethylenglycol-baserede medier vil opløsningstemperaturen generelt være >70°C, fx ca. 75-130°C. Den opnåede opløsning vil passende omfatte >5 vægtprocent, fortrinsvis >10 vægtprocent, fx op til 40-60 vægtprocent, især op til et maksimum på 20 vægtprocent ciclosporin baseret på opløsningens totale vægt. Krystallisation af ciclosporin lades derefter fortsætte med afkøling, hensigtsmæssigt over en forholdsvis lang tidsperiode, fx i størrelsesordenen 10-35 minutter eller mere afhængig af den ønskede krystalvækst.

- Om ønsket kan nukleationsprocedurer påbegyndes, fx ved sonikation eller podning. Hvor ethanol/polyethylenglycol/H₂O-krystalbærende medier, fx som beskrevet ovenfor, anvendes, har det fx vist sig, at nukleation nemt kan påbegyndes ved temperaturer på ca. 60-90°C, fx ca. 65-85°C ved anvendelse af sonisk vibration ved ca. 20.000 Hertz. Som vist i eksempel 2 nedenfor kan mikrokrySTALLER af en meget fin og forholdsvis konstant partikelstørrelse opnås ved at fortsætte sonikation på denne måde under krystallisation.

- Krystalvæksthastigheden og størrelsen af de opnåede krystaller vil naturligvis afhænge af det valgte medium og de betingelser, hvorunder krystallisation udføres, fx om sonikation anvendes eller ej og ved hvilken frekvens. Til anvendelse i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse, fx til fremstilling af galeniske formuleringer som beskrevet nedenfor, vil CY-A/X-III fortrinsvis anvendes i fin partikelform, fx med en gennemsnitsstørrelse på <200 µm, fx fra 0,5 til 200 µm. Hvor vundne krystaller indledningsvis har en forholdsvis stor størrelse, kan partikelpræparater med de ønskede størrelses-egenskaber naturligvis opnås ved konventionelle findelingsfremgangs-

måder, fx ved knusning, formaling, pulverisering, mikronisering eller på anden vis fragmentering for at reducere størrelsen. Mens partikelpræparater opnået på den måde kan være fuldt tilstrækkelige til visse formål, fx til fremstilling af topiske præparater til applikation til huden, vil anvendelse af knusning, formaling eller lignende teknikker i mange tilfælde ikke være foretrukket. Dette skyldes, at produkterne af sådanne fremgangsmåder har en tendens til udvise en forholdsvis bred partikelstørrelsesfordeling og til at have en forholdsvis grov eller slibende struktur som en konsekvens af krystalfraktur. Desuden vil findeling have en tendens til at ødelægge fysiske egenskaber ved den naturlige krystaloverflade og er under alle omstændigheder vanskelig eller kostbar at udføre under opretholdelse af nødvendige sterilitetsbetingelser, fx til fremstilling af galeniske formuleringer til intra-artikulær administration. Af sådanne årsager foretrak-

15 kes det almindeligvis at udføre fremgangsmåden ifølge opfindelsen på en sådan måde, at der vindes krystaller, fx mikrokrystaller, med dimensioner inden for det ønskede partikelstørrelsesområde. Til anvendelse ved fremstillingen af fx præparater til intra-artikulær eller anden parenteral applikation vil anvendelse af CY-A/X-III-partikelpræparater i ikke-findelt mikrokrystallinsk tilstand (dvs. CY-A/X-III-mikrokrystaller i nativ eller ikke fraktureret tilstand, som fx ikke har været udsat for knusning, formaling, mikronisering eller andre reduktive fremgangsmåder) således være foretrukne.

For at opnå CY-A/X-III-mikrokrystaller, der kan anvendes direkte i

25 ikke fin-delt tilstand som beskrevet ovenfor, vil fremgangsmåden ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt blive udført med agitation, fx ved omrøring, fx ved 200-300 omdr. pr. minut stigende til fx 700 omdr. pr. minut under krystallisation, og især ved applikation af ultrasonisk vibration, fx inden for området 10.000-30.000 cykler pr.

30 sekund, hensigtsmæssigt af størrelsesordenen ca. 20.000 cykler pr. sekund.

Ved variation af det CY-A/X-III-bærende medium og justering af kølingshastigheden og agitationsgraden under omkrystallisationsfremgangsmåderne i overensstemmelse med teknikker, der er kendte på

35 området og som eksemplificeret i det følgende, kan CY-A/X-III-mikrokrystaller produceres med varierende gennemsnitspartikelstørrelse, fx

som beskrevet ovenfor eller i det følgende til anvendelse i relation til individuelle typer af galeniske formuleringer ifølge opfindelsen.

Som nævnt ovenfor vil krystallisation ifølge fremgangsmåden ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt blive udført under sterile betingelser.

- 5 Oprensning af det vundne CY-A/X-III kan udføres på konventionel måde, fx ved skylning med polyethylenglycol (300): vand, fx i et forhold på 3-4:1 vægtdele/vask med varmt vand som beskrevet i eksemplerne. Det vundne CY-A/X-III vil hensigtsmæssigt blive isoleret fri eller i det væsentlige fri for ciclosporin i en hvilken som helst anden form, 10 fortrinsvis i ren eller i det væsentlige ren form. Skylningstrinet ovenfor hjælper til at forhindre dannelse af amorft ciclosporin.

I overensstemmelse med det foregående angår den foreliggende opfindelse yderligere: ciclosporin, der kan produceres ved en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder samt:

- 15 A³ CY-A/X-III ifølge et hvilket som helst af punkterne A til A² ovenfor, fri eller i det væsentlige fri for ciclosporin i en hvilken som helst anden form, fx fri eller i det væsentlige fri for ciclosporin i amorf form, for CY-A/X-I eller for CY-A/X-II;
- 20 A⁴ CY-A/X-III ifølge et hvilke som helst af punkterne A til A³ ovenfor i ren eller i det væsentlige ren form;
- A⁵ CY-A/X-III ifølge et hvilket som helst af punkterne A til A⁴ ovenfor i fin partikelform, fx med partikelstørrelsesegenskaber som beskrevet ovenfor eller i det følgende, fx i relation til galeniske former omfattende CY-A/X-III;
- 25 A⁶ CY-A/X-III ifølge et hvilket som helst af punkterne A til A⁵ ovenfor bestående hovedsageligt eller helt eller i det væsentlige helt af ikke-findelt krystalmateriale, fx CY-A/X-III ifølge A⁵ ovenfor, hvor komponentpartiklerne udgøres hovedsageligt eller udgøres helt eller i det væsentlige helt af ikke- 30 findelte mikro-krystaller; og

- A⁷ CY-A/X-III ifølge et hvilket som helst af punkterne A til A⁶ ovenfor i steril eller i det væsentlige steril tilstand, fx i en tilstand, der er egnet til farmaceutisk anvendelse, især egnet til parenteral applikation, fx til administration ved parenteral injektion, fx intra-artikulær injektion.

Desuden angår den foreliggende opfindelse også:

- C et farmaceutisk præparat indeholdende
- a) ciclosporin i orthorhombisk krystalform som aktiv bestanddel, sammen med
 - 10 b) et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller en farmaceutisk bærer dertil.

- Ciclosporin kan være til stede i præparaterne ifølge opfindelsen i en hvilken som helst passende orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-II eller CY-A/X-III. Anvendelse af CY-A/X-II vil imidlertid
- 15 generelt være mindre foretrukket med hensyn til dets fysiske-kemiske egenskaber, som er mindre velegnede med hensyn til både tolerabilitet og anvendelighed til fremstilling af effektive ciclosporin-baserede farmaceutiske produkter. Især vil ciclosporin fortrinsvis være til stede i præparaterne ifølge opfindelsen som CY-A/X-III, fx ifølge et
- 20 hvilket som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor.

- Selvom ciclosporin er til stede i præparaterne ifølge opfindelsen i fast (krystallinsk) form, kan præparaterne i sig selv være af en hvilken som helst passende sammensætning. Præparater ifølge opfindelsen omfatter således faste former såsom kapsler, tabletter, dragéer,
- 25 pulvere og granulater, halvfaste former såsom salver, geler, cremer og pastaer, samt flydende former, fx omfattende den definerede ciclosporinkomponent i fin partikelform, (fx mikroniseret eller mikropartikelform) suspenderet eller dispergeret i et flydende farmaceutisk fortyndingsmiddel eller en flydende farmaceutisk bærer, hvori
- 30 den valgte krystallinske form kan bibeholdes.

Præparater ifølge opfindelsen omfatter både systemer omfattende en enkelt ciclosporin-indeholdende fase eller -afdeling, fx simple cremer, geler, salver, etc. som nævnt ovenfor eller simple en-afdelings-

kapsler eller ampuller, fx hårde eller bløde gelatinekapsler eller ampuller til injektion, samt systemer omfattende et flertal af faser eller afdelinger. Opfindelsen skal således forstås som omfattende fx præparater omfattende en ciclosporin-indeholdende fase eller

5 -afdeling med én eller flere ikke-ciclosporin-indeholdende faser eller afdelinger, fx overtraks-, bære-, forsinkelses- eller placebo-faser, eller faser eller afdelinger omfattende andre lægemiddelstoffer eller adjuvante materialer. Opfindelsen skal således forstås som omfattende fx: overtrukne tabletter med en kerne

10 omfattende ciclosporin i orthorhombisk krystalform omgivet fx af andre ikke-ciclosporin-indeholdende overtraksfaser eller lignende; hylstertabletter omfattende en kerne eller et hylster omfattende ciclosporin i orthorhombisk form og forsynet med et ikke-ciclosporin-indeholdende hylster eller kerne; blandede granulater omfattende en

15 første granulatfase omfattende ciclosporin i orthorhombisk krystalform og en anden ikke-ciclosporin-indeholdende granulatfase; og delte kapsler med to eller flere afdelinger, fx delt ved en intern væg, hvor én afdeling indeholder ciclosporin i orthorhombisk form, og den anden ikke indeholder ciclosporin. Andre alternativer og

20 varianter vil være indlysende for fagmanden.

Ciclosporin vil fortrinsvis være til stede i præparaterne ifølge opfindelsen hovedsageligt eller fortrinsvis helt eller i det væsentlige helt i orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-III.

Præparaterne ifølge opfindelsen vil hensigtsmæssigt omfatte mindst én

25 fase eller afdeling omfattende ciclosporin i orthorhombisk krystalform, fx CY-A/X-III, hvorigennem krystalformen fordeles eller kan fordeles homogent. Sådanne systemer omfatter fx homogene cremer, salver, geler og lignende samt flydende systemer, hvor den indeholdte krystallinske ciclosporin fordeles eller nemt kan fordeles homogent,

30 fx ved agitation i hånden.

Præparater i overensstemmelse med opfindelsen kan omfatte: former, der er egnede til topisk administration, fx dermal eller topisk ophthalmisk administration; til parenteral administration, fx ved infusion eller injektion, herunder sub-kutan eller intra-muskulær

35 injektion og især intra-læsionel eller intra-artikulær injektion;

samt former til enteral administration, fx suppositorier, pessarier og lignende og orale doseringsformer. Enterale former, fx orale doseringsformer, vil imidlertid generelt være mindre foretrukne.

- Orthorhombisk krystallinsk ciclosporin, fx CY-A/X-III, vil fortrinsvis være til stede i præparaterne ifølge opfindelsen i fin partikelform, fx mikroniseret, mikropartikel- eller ikke-findelt mikrokrySTALLINSK form som beskrevet ovenfor. Passende partikelstørrelse vil naturligvis variere afhængig af præparatets særlige natur, dets tilsigtede anvendelse og applikationsmåde og den ønskede virkning.
- 10 Gennemsnitspartikelstørrelsen vil imidlertid generelt hensigtsmæssigt være af størrelsesordenen 0,5-200 μm . Særlige områder, fx i forbindelse med fremstilling af orale, topiske eller injicerbare former, er yderligere beskrevet i det følgende.

- TOPISKE FORMER, fx til dermal eller topisk ophthalmisk administration, fx til behandlingen af psoriasis eller atopisk dermatoses eller af øjenssygdomme eller tilstande i øjet, der kræver immunosuppressiv terapi, fx uveitis, conjunctivitis, herunder keratoconjunctivitis sicca eller vernal keratoconjunctivitis eller hornhindetransplantation.*

- 20 Geler, cremer, salver og lignende til topisk eller dermal administration kan fremstilles i overensstemmelse med en hvilken som helst af de teknikker, der er kendte og generelt anvendt på området, fx ved at sammensætte ciclosporin i orthorhombisk krystalform med et passende basemateriale, der er i stand til at flyde, fx vandig gel,
- 25 fx vandig celluloseether-baseret gel, med tilsætning af egnede tensider, fortykkelsesmidler etc., herunder fx aerosil.

- Ciclosporinkomponenten er fortrinsvis til stede i fin partikelform, fx med en gennemsnitspartikelstørrelse fra 0,5 til 200 μm . Gennemsnitspartikelstørrelsen er fortrinsvis <60-80 μm , mere foretrukket
- 30 <40 μm , især <30 μm , mest foretrukket <20 μm . Partiklerne vil fordelagtigt have så smal en partikelstørrelsesfordeling som muligt. Fortrinsvis vil i det væsentlige alle de partikler, der er til stede, være mindre end 60-80 μm .

Præparater ifølge opfindelsen til topisk ophthalmisk anvendelse, fx applikation til øjet, kan fx omfatte, passende jævne suspensioner eller dispergeringer præsenteret fx i form af viskose øjendråbepræparater eller cremer eller geler til ocular applikation. I tilfælde af præparater til administration til øjet vil gennemsnitspartikelstørrelsen for det tilstedeværende krystallinske ciclosporinmateriale hensigtsmæssigt være $<25\text{ }\mu\text{m}$. Især vil i det væsentlige alle de partikler, der er til stede, være $<25\text{ }\mu\text{m}$. Gennemsnitspartikelstørrelsen for sådanne øjendråbepræparater vil hensigtsmæssigt være i området fra ca. $0,1\text{ }\mu\text{m}$ eller fortrinsvis fra ca. $0,5\text{ }\mu\text{m}$ til ca. $20\text{ }\mu\text{m}$ eller fortrinsvis til ca. $10\text{ }\mu\text{m}$.

Det hydrofile/lipofile indhold af bæresystemet til anvendelse i former til dermal applikation eller til anvendelse i præparater til applikation til øjet kan variere, fx afhængig af den særlige overflade, hvortil præparatet skal påføres, fx afhængig af egenskaberne af det særlige hudareal, der skal behandles.

Præparater til topisk, især dermal, applikation omfatter hensigtsmæssigt et bæremedium, hvori den aktive bestanddel (ciclosporinkomponent) kun er lidt opløselig. Opløseligheden af ciclosporinkomponenten (fx CY-A/X-III) i sådanne præparater er hensigtsmæssigt <10 vægtprocent, fortrinsvis <1 vægtprocent. Opløselighed er mere foretrukket $<0,1$ vægtprocent, især $<0,001$ vægtprocent.

Egnede bæremidler omfatter hydrofile, vandblandbare bærere samt hydrofobe bærere.

Hydrofile, vandblandbare bærekomponenter er hensigtsmæssigt af relativ lav flygtighed. Eksempler på egnede bærekomponenter hørende til denne klasse er flydende polyalkylenglycoler, propylenglycol, glycerol og ethylenglycol. Egnede polyalkylenglycoler omfatter især flydende polyethylenglycoler, fx med en gennemsnitsmolekylvægt på op til ca. 600, fx med en gennemsnitsmolekylvægt på fra ca. 250 til 450, især ca. 300.

Repræsentative præparater i overensstemmelse med opfindelsen, fx til topisk applikation, omfatter således:

c¹ a) ciclosporin i orthorhombisk, fortrinsvis ikke-solvat orthorhombisk, krystalform, fx CY-A/X-III, fx som defineret under et hvilken som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor;

5 b) en hydrofil, vandblandbar bærer, fx som beskrevet ovenfor; og eventuelt

c) vand af farmaceutisk kvalitet.

Mængden af komponent (a), der er til stede, vil hensigtsmæssigt være af størrelsesorden fra ca. 0,1 til ca. 30,0%, især ca. 0,5 eller 1,0 til 20%, fx ca. 1,0, 2,0, 5,0 eller 10,0% baseret på præparatets
10 totale vægt. Komponenter (b) og (c) vil hensigtsmæssigt være til stede i et forhold på fra 1:0 til 1:20 vægtdele. Mere hensigtsmæssigt vil komponenter (b) og (c) være til stede i et forhold på fra 1:0,5 til 1:5, fx fra 1:1 til 1:3, mest hensigtsmæssigt fra 1:1,5 til 1:2,5 vægtdele.

15 Sådanne præparater vil hensigtsmæssigt yderligere omfatte:

d) et overfladeaktivt middel.

Egnede komponenter (d) omfatter bl.a.:

d¹ trans-forestringsprodukter af naturlige vegetabiliske olie-triglycerider og polyalkylenpolyoler.

20 Sådanne trans-forestringsprodukter er kendte på området og kan fx opnås i overensstemmelse med de generelle fremgangsmåder beskrevet i US-3 288 824. De omfatter trans-forestringsprodukter af forskellige naturlige (fx ikke-hydrogenerede) vegetabiliske olier, fx majsolie, kerneolie, mandelolie, jordnøddeolie,
25 olivenolie og palmeolie og blandinger deraf med polyethylenglycoler, især polyethylenglycoler med en gennemsnitsmolekylvægt på fra 200 til 800. Produkter, der opnås ved trans-forestring af 2 moldele af en naturlig vegetabilisk olietriglycerid med en moldel polyethylenglycol (fx med en gen-
30 nemsnittsmolekylvægt på fra 200 til 800) foretrækkes. Forskellige

- former for trans-forestringsprodukter af den definerede klasse er kendte og kommercielt tilgængelige under varemærket Labrafil [se Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe", 2. reviderede og udvidede udgave (1981), Vol. 2, s. 539]. Specielt anvendelige som komponenter for præparaterne ifølge opfindelsen er produkterne:
- 5 Labrafil M 1944 CS, et trans-forestringsprodukt af kerneolie og polyethylenglycol med et syretal på ca. 2, et forsåbningstal på 145-175 og et iodtal på 60-90; og Labrafil M 2130 CS, et trans-forestringsprodukt af et C₁₂₋₁₈-glycerid og polyethylenglycol
- 10 med et smeltepunkt på ca. 35-40°C, et syretal <2, en forsåbningsværdi på ca. 185-200 og et iodtal <3.
- d² Reaktionsprodukter af en naturlig eller hydrogenet ricinusolie og ethylenoxid. Sådanne produkter kan opnås på kendt måde, fx ved omsætning af en naturlig eller hydrogenet ricinusolie med
- 15 ethylenoxid, fx i et molforhold på fra ca. 1:35 til ca. 1:60, med eventuel fjernelse af polyethylenglycolkomponenten fra produktet, fx i overensstemmelse med de fremgangsmåder, der er beskrevet i DE-Auslegeschriften 1,182,388 og 1,518,819. Særligt egnede er de forskellige tensider, der er tilgængelige under
- 20 varemærket Cremophor. Særligt egnede er produkterne Cremophor RH 40 med et forsåbningstal på ca. 50-60, et syretal på <1, et iodtal på <1, et vandindhold (Fischer) på <2%, et n_D^{60} på ca. 1,453-1,4578 og en HLB-værdi på ca. 14-16; Cremophor RH60 med et forsåbningstal på ca. 40-50, et syretal på <1, et iodtal på <1,
- 25 et vandindhold (Fischer) på 4,5-5,5%, et n_D^{25} på ca. 1,453-1,57 og en HLB-værdi på ca. 15-17; og Cremophore EL med en molekylvægt (ved dampsmometri) på ca. 1630, et forsåbningstal på ca. 65-70, et syretal på ca. 2, et iodtal på ca. 28-32 og et n_D^{25} på ca. 1,471. Også egnede til anvendelse i denne kategori
- 30 er de forskellige tensider, der er tilgængelige under varemærket Nikkol, fx Nikkol HCO-60. Produktet Nikkol HCO-60 er et reaktionsprodukt af hydrogenet ricinusolie og ethylenoxid, der udviser følgende egenskaber: syretal på 0,3; forsåbningstal på 47,4; hydroxyværdi på 42,5, pH (5%) på 4,6; farve APHA = 40;
- 35 smeltepunkt = 36,0°C; frysepunkt = 32,4°C, H₂O-indhold (% KF) = 0,03.

- d³ Polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere eller polysorbater, fx af den type, der er kendt og kommercielt tilgængelig fx under varemærkerne Tween og Armotan (jf. Fiedler, 2, s. 745-746 og 972-975), herunder produkterne Tween
- 5 20 [polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat],
 40 [polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat],
 60 [polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat],
 65 [polyoxyethylen(20)sorbitantristearat],
 80 [polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat],
10 85 [polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat],
 21 [polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat],
 61 [polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat] og
 81 [polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat].
- d⁴ Polyoxyethylenfedtsyreestere, fx polyoxyethylenstearinsyreestere
- 15 af den type, der er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærket Myrj (jf. Fiedler, 2, s. 636), samt polyoxyethylenfedtsyreestere, der er kendt og kommercielt tilgængelige under varemærket Cetiol HE. (jf. Fiedler, 1, s. 228), og polyoxyethylen-fede alkoholethere, fx polyoxyethylenstearylether,
- 20 -oleylether eller -cetylether, fx af en type, der er kendt under varemærket Brij (jf. Fiedler, 1, 184-186), fx Brij 78 og 96, og Cetomacrogel 1000 (jf. Fiedler, 1, 229).
- d⁵ Polyoxyethylenpolyoxypropylen-co-polymerer, fx af den type, der er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærkerne Pluronic
- 25 og Emkalyx (jf. Fiedler, 2, s. 720-722).
- d⁶ Sorbitanfedtsyreestere, fx af den type, der er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærket Span, fx omfattende sorbitanmonolauryl-, -monopalmityl-, -monostearyl-, -tristearyl-, -monooleyl- og -trioleylestere - jf. Fiedler, 2, s. 850-851.
- 30 d⁷ Partielle glycerider, fx produkter omfattende mono- og/eller diglyceridkomponenter, fx blandede mono-/di-/tri-glycerid/fri glycerol baserede overfladeaktive midler samt fx glycerolmonostearater og glycerolmonooleater. Eksempler på sådanne produkter er sådanne, der er kendte og kommercielt tilgængelige under

varemærkerne Imvitor (jf. Fiedler, 1, 491), fx Imvitor 191 og Imvitor 780< og Softigen (jf. Fiedler, 2, 833), fx Softigen 701.

d⁸ Ioniske overfladeaktive midler eller emulgeringsmidler såsom natriumlaurylsulfat og natriumcetostearylsulfat.

5 Komponenter (d) er, når de er til stede, hensigtsmæssigt til stede i en mængde på op til maksimalt 30%, især maksimalt 15%, baseret på præparatets totale vægt. Mest hensigtsmæssigt er komponenter (d) til stede i en mængde på fra ca. 0,5 til ca. 10%, fx ca. 1,0%, baseret på præparatets totale vægt.

10 Sådanne præparater vil hensigtsmæssigt også omfatte:

e) et jævningsmiddel.

Egnede komponenter (e) omfatter fx:

e¹ Polymethylacrylatharpikser, fx af den type, der er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærket Eudispert (jf. Fiedler, 15 1, 371-372).

e² Cellulosederivater omfattende fx ethyl-, propyl-, methyl-, hydroxypropylmethyl- og carboxymethylcelluloser.

e³ Polyvinylharpikser, fx omfattende polyvinylalkoholer og polyvinylpyrrolidoner, samt andre polymere materialer, herunder gelatine, alginater, pektiner, gummitraganth, gummiarabicum, gummixanthan og polyacrylsyrer såsom sådanne, der er kendte og kommercielt tilgængelige under varemærket Carbopol (jf. Fiedler, 1, 206-207). 20

e⁴ Materialer såsom silicagel, bentonit og magnesiumaluminiumsilikat. 25

Komponenter (e) er, når de er til stede, hensigtsmæssigt til stede i en mængde på op til 20%, især op til 10%, baseret på præparatets totale vægt. Mest hensigtsmæssigt er komponenter (e)

til stede i en mængde på fra ca. 0,5 til ca. 15%, fx fra ca. 1,0 til ca. 3,0%, baseret på præparatets totale vægt.

Desuden omfatter sådanne præparater hensigtsmæssigt også et anti-mikrobielt middel såsom methylparaben, propylparaben, benzalkoniumchlorid eller benzylalkohol, fx i en mængde på fra 0,05 til 0,5 vægtprocent eller i tilfælde af benzylalkohol op til 2,0 vægtprocent, fx ca. 0,1 vægtprocent, eller i tilfældet af benzylalkohol ca. 1,0 vægtprocent baseret på præparatets totale vægt.

Alternative bæremedier omfatter hydrofobe materialer, fx sådanne, der tilfredsstiller opløselighedskriteriet med hensyn til de aktive bestanddele som beskrevet ovenfor. Yderligere foretrukne præparater i overensstemmelse med opfindelsen, fx til topisk applikation, omfatter således

- 15 C² a) ciclosporin i orthorhombisk, fortrinsvis ikke-solvat orthorhombisk, krystalform, fx CY-A/X-III, fx som defineret under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor; og
f) en hydrofob bærer, fx som beskrevet ovenfor.

20 Mængden af komponent (a), der er til stede, vil hensigtsmæssigt være som beskrevet ovenfor i forbindelse med præparater defineret under C¹. Egnede komponenter (f) omfatter, fx petroleumsderivater, herunder mineralolier, fedtstoffer og geléer, som fx petrolatum (mineralfedt eller petroleumsgelé) paraffinolie (hvid mineralolie eller flydende paraffin) eller en hvilken som helst af de produkter, der er kendte og kommercielt tilgængelige under varemærket Vaseline [jf. Fiedler loc. cit. 2, 986], samt ikke-ioniske lanolinbaserede derivater såsom sådanne, der er tilgængelige under varemærket Amerchol, fx Amerchol CaB [Fiedler, 30 1, 119-120].

Yderligere egnede komponenter (f) omfatter fx naturlige eller mættede vegetabiliske olier eller fedtstoffer, fx fraktionerede kokosolier såsom sådanne, der er kendte og kommercielt tilgænge-

lige under varemærket Miglyol, fx Miglyol 812 (jf. Fiedler, 2 , 616), og jordnødde- og mattede jordnøddeolier samt højere fede eller forgrenede alkoholer og fede estere såsom stearinalkohol, cetylpalmitat og 2-octyldodecanol, som er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærket Eutanol G (jf. Fiedler, 1, 375).

Sådanne præparater kan også omfatte én eller flere af en hvilken som helst af komponenterne (d) og (e) beskrevet ovenfor samt ét eller flere anti-mikrobielle midler, fx som beskrevet ovenfor.

Især kan sådanne præparater yderligere omfatte én eller flere komponenter (d), hensigtsmæssigt i en mængde på op til højst 30 vægtprocent, især højst 20 vægtprocent, hensigtsmæssigt i en mængde fra ca. 1 til ca. 15 vægtprocent baseret på præparatets totale vægt.

Hydrofobbaseerede præparater i overensstemmelse med C² og omfattende en emulgeringsmiddelkomponent (d) kan også fremstilles i form af cremer eller emulsioner ved yderligere tilsætning af vand. De opnåede cremer eller emulsioner kan være enten olie-i-vand eller vand-i-olie typer. Mængden af vand til stede i sådanne præparater kan således variere fra fx 5 til 80 vægtprocent baseret på præparatets totale vægt, hensigtsmæssigt fra 20 til 70 vægtprocent.

Mængderne af komponenter (e)/anti-mikrobielt middel, når disse inkorporeres, vil være af samme eller lignende størrelsesorden som de mængder, der er beskrevet i forbindelse med præparater ifølge opfindelsen i overensstemmelse med C¹ ovenfor.

Mængden af en hvilken som helst topisk form, der påføres, vil naturligvis variere afhængig af præparatets koncentration, den tilstand, der skal behandles, og den ønskede effekt samt i tilfælde af dermal applikation, det areal, der skal dækkes. I tilfælde af præparater til dermal applikation, fx til behandling af psoriasis eller atopisk dermatoses, vil påførte mængder generelt være tilstrækkelige til at tilvejebringe en ciclosporindosering af størrelsesordenen fra ca. 0,1 til ca. 5 mg/cm²,

fx ca. 0,5 mg/cm², med administration fx 2 x dagligt til det ønskede sted. I tilfælde af ophthalmiske præparater kan administrationen hensigtsmæssigt udføres under anvendelse af præparater omfattende ca. 0,1 til ca. 10 vægtprocent, fx 1,0 eller 2,0 vægtprocent ciclosporin, påført i dråbeform til hvert øje 1-3 gange dagligt.

INJICERBARE FORMER, fx til sub-kutan, intra-muskulær eller anden parenteral injektion, herunder især intra-artikulær injektion, fx til behandling af arthritisk sygdom såsom rheumatoid arthritis eller til intra-læsionel injektion, fx til behandlingen af psoriasis.

Dispergeringer, suspensioner, emulsioner og lignende præparater, der er egnede til injektion, kan fremstilles i overensstemmelse med en hvilken som helst af de teknikker, der er kendte og generelt anvendte på området, fx ved at dispergere, suspendere eller på anden vis fordele ciclosporin i fin partikulat orthorhombisk krystalform i et passende flydende bæremedium med tilsætningen af egnede emulgeringsmidler, overfladeaktive midler, stabiliserings- eller flokkuleringsmidler etc. ciclosporin-komponenten i sådanne præparater vil fortrinsvis have en gennemsnitspartikelstørrelse på <100 µm, især <50 µm, især <20 µm. Gennemsnitspartikelstørrelsen vil hensigtsmæssigt være af størrelsesordenen fra 0,1 til 0,5 op til de indikerede maksima på 20, 50 eller 100 µm.

Hvor injicerbare former fx skal anvendes til sub-kutan eller intra-muskulær injektion, fx til opnåelse af en depotvirkning, vil anvendelse af en større partikelstørrelse være mulig. Hvor sådanne former skal anvendes til intra-læsionel applikation eller især intra-artikulær injektion, vil anvendelse af finere partikelpræparater være indikeret. Til sådanne anvendelser er en hensigtsmæssig gennemsnitspartikelstørrelse fx af størrelsesordenen fra ca. 0,1 eller ca. 0,5 til ca. 20 µm, fx ca. 5 til 15 µm. For at opnå partikelstabilitet i injicerbare former, fx for at undgå forøgelse i størrelse af større krystallinske partikler på bekostning af mindre partikler, vil partiklerne

fortrinsvis have en så ens størrelse som muligt. Variationen mellem maksimum- og minimumpartikelstørrelse vil hensigtsmæssigt ikke overstige ca. 50 μm , især ca. 20 μm .

- 5 Selvom den ønskede partikelstørrelse kan opnås ved anvendelse af egnede findelingsfremgangsmåder, fx mikronisering, for at minimere partikelstørrelsesvariation, for at undgå tilstedeværelsen af fragmenterede partikler, for at undgå modifikation af krystaloverfladen, fx for at bibeholde befugtningsegenskaber, og for nemmere at kunne tilfredsstille nødvendige sterilitetskrav vil det generelt være foretrukket at anvende ikke-findelte mikrokrystaller, fx krystaller dyrket til de ønskede størrelseskrav som beskrevet ovenfor.
- 10

Injicerbare præparater ifølge opfindelsen omfatter således hensigtsmæssigt:

- 15 C³ a) ciclosporin i fin partikulat, orthorhombisk, fortrinsvis ikke-solvat orthorhombisk krystalform, fx CY-A/X-III, fx som defineret under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷, især A⁶ og A⁷, ovenfor, hvilken krystalform fordeles eller kan fordeles i
- 20 b) et injicerbart bæremedium.

Egnede bæremedier omfatter især vand af farmaceutisk kvalitet.

Desuden vil præparater som defineret under C³ hensigtsmæssigt omfatte

- 25 g) et overfladeaktivt middel såsom et dispergeringsmiddel eller emulgeringsmiddel og/eller et flokkuleringsmiddel for at assistere eller bibeholde fordeling af partiklerne i bærefasen.

- 30 Egnede overfladeaktive komponenter (g) omfatter polyoxyethylen-sorbitanfedtsyreestere eller polysorbater, fx som beskrevet under (d³) ovenfor, fx Tween 80 eller Polysorbat 80 (jf. Fiedler, 2, s. 746). Egnede flokkuleringsmidler (g) omfatter ethy-

lëndiamintetraacetat og salte deraf, fx Calcium EDTA og Natrium EDTA, samt andre tilsvarende chelateringsmidler og peptiseringsmidler såsom ravsyre eller citronsyre.

5 For at bibeholde partikelstørrelsesfordeling også hensigtsmæssigt inkorporeres et stabiliseringsmiddel. Egnede stabiliseringsmidler omfatter fx gelatiner eller modificerede gelatiner såsom den plasmaudvider, der er kendt og kommercielt tilgængelig under varemærket Gelafundin og Haemaccel eller koldtvands opløselige gelatiner af højt oprensede collagenhydrolysater.

10 Præparater i overensstemmelse med C³ ovenfor kan også omfatte ét eller flere anti-mikrobielle midler, fx som beskrevet ovenfor, samt peptiseringsmidler såsom ravsyre eller citronsyre.

Forholdet mellem komponenter (a):(b) i præparater som defineret under C³ er hensigtsmæssigt af størrelsesordenen 1:10 til 15 1:1.000, fortrinsvis af størrelsesordenen fra 1:50 til 1:200, fx ca. 1:100 vægtdele.

For ikke unødvendigt at forstyrre partikelstabilitet vil overfladeaktive midler, der er til stede som komponent (g), fortrinsvis kun være til stede i mindre koncentrationer, fx af 20 størrelsesordenen fra 0,1 til 2,0 vægtprocent, hensigtsmæssigt ca. 1 vægtprocent, baseret på vægten af komponent (a). Hvor et flokkuleringsmiddel er til stede, er forholdet mellem flokkuleringsmidlet og komponent (a) hensigtsmæssigt af størrelsesordenen 1:3 til 1:8 vægtdele, fx ca. 1:5 vægtdele. Når et 25 stabiliseringsmiddel er til stede, er forholdet mellem komponent (a):stabiliseringsmiddel hensigtsmæssigt af størrelsesordenen fra 1:5 til 1:30, især 1:10 til 1:30, fx ca. 1:20 vægtdele. Når et peptiseringsmiddel er til stede, er forholdet mellem peptiseringsmiddel og komponent (a) hensigtsmæssigt af størrelsesordenen fra 1:1 til 1:10, fx ca. 1:15 vægtdele. 30

Mængden af ciclosporin, der er til stede i enhedsdosisformer til injektion ifølge opfindelsen, vil naturligvis variere afhængig af fx den tilstand, der skal behandles, injektionsstedet og den

ønskede virkning, fx om depotvirkning eller forholdsvis hurtig frigørelse til det omgivende væv er påtænkt. Individuelle enhedsdosisformer vil hensigtsmæssigt omfatte ca. 10-500 mg, især fra ca. 20 til 100 mg ciclosporin/dosis.

- 5 Det er klart, at enhedsdosisformer ifølge opfindelsen også omfatter mere komplekse systemer, fx dobbelt-kamrede sprøjter eller sprøjtecyindre, hvor det partikelformede ciclosporin sammen med andre egnede komponenter, fx stabiliseringsmiddel eller anti-mikrobiel middel, holdes i et første kammer, og bære-
10 mediet holdes i et andet kammer, idet komponenterne i de to kamre blandes sammen, fx efter bevægelse af sprøjtestemplet. Sådanne dobbelt-kammersprøjtesystemer er velkendte på området, og enhedsdosisformer omfattende sådanne skal forstås som værende omfattet af opfindelsen.

- 15 *ORALE DOSERINGSFORMER, fx til behandlingen af auto-immune og andre sygdomme og tilstande som nævnt ovenfor, fx til forebyggelse af transplantationsafstødning.*

- Selvom orale doseringsformer ifølge den foreliggende opfindelse som nævnt ovenfor generelt er af mindre interesse og derfor
20 mindre foretrukket, ligger sådanne former også inden for opfindelsens rammer.

- Orale doseringsformer ifølge opfindelsen kan fremstilles under anvendelse af en hvilken som helst bærer eller et hvilket som helst bæremedium, der er kendt og praktiseret på området. Fly-
25 dende eller halvfaste orale doseringsformer kan fx omfatte ciclosporin i orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-III, sammen med farmaceutisk acceptable fortyndingsmidler eller bærere, hvori krystalformen i sig selv er uopløselig eller i det væsentlige uopløselig. Sådanne bærere og fortyndingsmidler
30 omfatter fx trans-forestringsprodukter af naturlige vegetabiliske olietriglycerider og polyalkylenpolyoler som beskrevet ovenfor under (d¹) fx Labrafils samt reaktionsprodukter af naturlig eller hydrogenet ricinusolie og

ethylenoxider som beskrevet ovenfor under (d²) især flydende Cremophoreprodukter, fx Cremophore EL.

5 Ciclosporinet er fortrinsvis til stede i fin partikelform, fx med en gennemsnitspartikelstørrelse på fra 0,5 til 200 μm , især af størrelsesordenen fra fx 0,5 til 30 μm , fortrinsvis mindre end 20 μm , fx fra 0,5 til 10 μm .

For at lette administration vil de ovennævnte præparater hensigtsmæssigt fyldes på hårde eller bløde gelatinekapsler.

10 Enhedsdoseringsformer ifølge opfindelsen til oral administration omfatter hensigtsmæssigt fra ca. 25 til ca. 75, eller op til 200, fx ca. 50 eller 100 mg ciclosporin/enhedsdosis. Sådanne former administreres fx fra 1 til 4 gange dagligt for at opnå individuelle patientserumciclosporinkoncentrationer (fx som bestemt ved RIA af samme eller lignende størrelsesorden som

15 sådanne, der er opnået under anvendelse af konventionel ciclosporinterapi, fx under anvendelse af den tilgængelige ciclosporinoralopløsning.

20 De bestanddele, der henvises til i nærværende beskrivelse og krav, eller som er defineret som komponenter af farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen, skal forstås som værende egnede til farmaceutisk applikation efter behov, fx i tilfælde af bestanddele af præparater til oral administration, som værende farmaceutisk acceptable eller i tilfælde af bestanddele af præparater til topisk administration som værende topisk, fx

25 dermalt eller oculært applicerbare, acceptable eller tolerable.

Yderlige galeniske former til administration ad ruter, der svarer til eller er alternative til de ovenfor beskrevne, vil være klare for fagmanden.

30 Følgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse i hvert af dens forskellige aspekter.

EKSEMPEL 1

Fremstilling af CY-A/X-III

- 5 a) 100 g ciclosporin i amorf form opløses under oprøring i 400 g polyethylenglycol 300 ved 50°C. CY-A/X-III-udvikling begynder kort tid efter, at opløsning er fuldendt. Opløsningen lades henstå i 24-48 timer ved ca. 35-40°C for at fuldende krystallisationen og fortyndes derefter med 1000 ml vand under kraftig omrøring. Det opnåede præcipitat fraskilles ved filtrering, vaskes med H₂O for at fjerne tilbagebleven polyethylenglycol og tørres til dannelsen af CY-A/X-III i væsentligt ren form: smeltepunkt ≈ 195°C, partikelstørrelse = ca. 100-200 µm.

15 CY-A/X-III-former kan fremstilles analogt med fremgangsmåden ovenfor, men under anvendelse af følgende materialer som opløsningsmiddel i stedet for polyethylenglycol 300.

Opløsningsmiddel	Smeltepunkt for opnået CY-A/X-III (°C)
------------------	---

20	b) Polyethylenglycol 300/ Cremophore RH 40 (1:1 volumendele)	---
	c) Cremophore EL	190
	d) Solutol HS 15	188
	e) Gelucire 44/14	180
	f) Myrj 52	184
25	g) Tween 80	186
	h) Cremophor RH40	190

I hvert tilfælde er den opnåede gennemsnitspartikelstørrelse af størrelsesordenen fra ca. 50 til ca. 200 µm. Den bestemte tremmeværkstruktur er som beskrevet ovenfor.

30 Røntgenstrålediffraktionsdata er som beskrevet i det følgende under henvisning til tabel III og fig. IV.

EKSEMPEL 2

Fremstilling af CY-A/X-III

20 g ciclosporin som CY-A/X-I opløses i 60 ml ethanol og kondenseret til 1/6 af det oprindelige volumen ved destillation under reduceret tryk ved $>60^{\circ}\text{C}$. 160 ml polyethylenglycol (molekylvægt 300) + 20 ml H_2O tilsættes derefter langsomt ved $50-85^{\circ}\text{C}$ under omrøring ved 300 omdr. pr. minut. En ultrasonisk vibrator/mixer installeres kørende på 20.000 Hertz. Nukleation påbegyndes ved $65-75^{\circ}\text{C}$ i løbet af 3-5 minutter. Den opnåede dispergering afkøles derefter lineært i løbet af 10-20 minutter til 40°C med fortsat omrøring ved 700 omdr. pr. minut og ultrasonisk vibration. Den opnåede tykke klistrede blanding filtreres, skylles med polyethylenglycol (molekylvægt 300)/ H_2O (3:1 vægtdele), vaskes med varmt vand (30°C) og tørres ved 50°C under højt vakuum til dannelsen af CY-A/X-III i ren form: smeltepunkt = 192°C . Partikelstørrelse = $3-15\ \mu\text{m}$. Den bestemte tremmeværkstruktur er som beskrevet ovenfor. Røntgenstrålediffraktionsdata er som beskrevet i det følgende under henvisning til tabel III og fig. IV.

Gentagne eksperimenter viser, at krystalstørrelsen påvirkes af nukleationstemperatur og krystalvæksthastighed snarere end behandlingsvarighed. Ved at påbegynde nukleation ved ca. 75°C og fortsætte krystallisation ved samme temperatur opnås således en gennemsnitskrystalpartikelstørrelse på ca. $50\ \mu\text{m}$.

EKSEMPEL 3

Fremstilling af en galenisk form til oral administration

3.1 Gelatineindkapslede præparater I

En suspension omfattende 20 vægtprocent CY-A/X-III vundet ifølge fremgangsmåderne i eksempel 1 i Gelucire 44/14 formales ved forhøjet temperatur under anvendelse af en kolloidmølle indtil den gennemsnitlige Cy-A/X-III-partikelstørrelse er af størrelsesordenen fra 0,5 til 10 μm . 250 mg portioner af den vundne, formalede suspension fyldes på hårde gelatinekapsler størrelse 2, der hver omfatter 50 mg ciclosporin (som CY-A/X-III) som aktiv bestanddel.

3.2 Gelatineindkapslet præparat II

CY-A/X-III vundet ifølge fremgangsmåderne i eksempel 1 formales i en kolloidmølle, indtil gennemsnits-CY-A/X-III-partikelstørrelsen er af størrelsesordenen fra 0,5 til 20 μm . 50 mg portioner blandes derefter grundigt med 200 g Cremophore EL og fyldes på hårde gelatinekapsler størrelse 2, der hver omfatter 50 mg ciclosporin (som CY-A/X-III) som aktiv bestanddel.

EKSEMPEL 4

Fremstilling af galeniske former til topisk applikation

4.1 Gelpræparat I

CY-A/X-III vundet ifølge fremgangsmåderne i eksempel 1 mikroniseres under anvendelse af en luftstrømsmølle. Mikroniseret produkt med en maksimumpartikelstørrelse på 60-70 μm og en gennemsnitspartikelstørrelse på 2-10 μm kombineres og blandes på konventionel måde med de bestanddele, der er vist i tabellen nedenfor, til tilvejebringelse af en vandig gel, der omfatter 10 vægtprocent ciclosporin (som CY-A/X-III), og som er egnet til topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

Bestanddel	Volumenprocent
a) CICLOSPORIN (mikroniseret Cy-A/X-III)	10,0
b) Polyacrylsyre (Carbopol 934P)	0,5

c)	NaOH-opløsning (5%)		3,0
d)	Methylparaben		0,07
e)	Propylparaben		0,03
f)	H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	til	100,0%

5 4.2 Gelpræparat II

	Bestanddel	Volumenprocent	
		Præparat A	Præparat B
	a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	10,0	1,0
	b) Polyethylenglycol 300	30,0	30,0
10	c) Labrafil M 2130 CS	1,0	1,0
	d) Carbopol 934 P	1,0	1,0
	e) Natriumhydroxid 5%	6,0	6,0
	f) Methylparaben	0,07	0,07
	g) Propylparaben	0,03	0,03
15	h) H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	<u>51,9</u>	<u>60,9</u>
		100,0%	100,0%

- a) fremstilles som anført i 4.1 ovenfor. c), f) og g) opløses i b) under opvarmning, og den opnåede blanding afkøles til stuetemperatur. Denne opløsning dispergeres derefter i vand h). d) tilsættes, og hele blandingen homogeniseres for at opnå dispergering. a) tilsættes, og blandingen homogeniseres igen. e) tilsættes under omrøring for at neutralisere, og den resulterende gel fyldes på tuber til topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.3 Salvepræparat

25	Bestanddel	Volumenprocent	
		Præparat A	Præparat B
	a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	1,0	10,0
	b) Amerchol CaB	2,0	2,0
	c) Flydende paraffin	42,0	37,5
30	d) Hvid petrolatum	<u>55,0</u>	<u>50,5</u>
		100,0%	100,0%

- a) fremstilles som anført i 4.1. b), c) og d) smeltes sammen og omrøres, og a) tilsættes ved ca. 30°C, idet partiklerne fordeles under anvendelse af en homogenisator. Den opnåede salve afkøles og fyldes på tuber til topiske applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.4 Cremepræparat

Bestanddel	Volumenprocent
a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	1,0
b) Polysorbat 60	5,0
10 c) Cetylstearylalkohol	10,0
d) Glycerol 85%	10,0
e) Hvid petrolatum	24,0
f) Methylparaben	0,07
g) Propylparaben	0,03
15 h) H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	<u>49,0</u>
	100,0%

- a) fremstilles som anført i 4.1 ovenfor, kombineres med komponenter b) til h) analogt med 4.3 ovenfor og fyldes på tuber til topisk applikation, fx til behandlingen af psoriasis.

20 4.5 Salvepræparat

- En suspension omfattende 20 vægtprocent CY-A/X-III (vundet ifølge fremgangsmåderne i eksempel 1) i polyethylenglycol 300 våd-formales, indtil gennemsnits-CY-A/X-III-partikelstørrelsen er af størrelsesordenen fra 2 til 10 µm. 10 g af det vundne formalede produkt blandes på konventionel måde med 50 g polyethylenglycol 300 og 40 g smeltet polyethylenglycol 1500 til dannelse af en pasta, der kan flyde, og som omfatter 10 vægtprocent ciclosporin (CY-A/X-III) og som er egnet til topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.6 Gelpræparat

	Bestanddel	Volumenprocent
	a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	1,0
	b) Labrafil M 1944 CS	1,0
5	c) Polyethylenglycol 300	30,0
	d) Benzylalkohol	1,0
	e) Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E4M)	2,5
	f) H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	<u>64,5</u>
10		100,0%

- a) fremstilles som anført i 4.1 ovenfor. b), c) og d) blandes, og f) tilsættes og blandes. a) suspenderes derefter i den resulterende blanding ved homogenisering. e) tilsættes derefter langsomt under omrøring, indtil geldannelsen er fulden. Gelen fyldes på tuber til
- 15 topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.7 Gelpræparater

	Bestanddele	Volumenprocent
	a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	5,0
	b) Polyethylenglycol 300	30,0
20	c) Glycerylmonostearat	5,0
	d) Methylparaben	0,07
	e) Propylparaben	0,03
	f) Carbopol 934 P.	1,0
	g) Natriumhydroxid 5%	6,0
25	h) H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	<u>52,9</u>
		100,0%

- a) fremstilles som anført i 4.1 ovenfor. c), d) og e) opløses i b) under opvarmning. Den varme blanding dispergeres i h) ved homogenisering og afkøles til stuetemperatur. a) og f) tilsættes derefter, og
- 30 hele blandingen homogeniseres. g) tilsættes derefter, og geldannelse

fuldføres. Den vundne gel fyldes på tuber til topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.8 Cremepræparater (vand i olie)

Bestanddel	Volumenprocent
5 a) CICLOSPORIN (mikroniseret CY-A/X-III)	2,0
b) Amerchol CaB	5,0
c) Miglyol 812	10,0
d) Hvid petrolatum	53,0
e) H ₂ O (farmaceutisk kvalitet)	<u>30,0</u>
10	100,0%

a) fremstilles som anført i 4.1 ovenfor og dispergeres med b) i e) under opvarmning og homogenisering. c) og d) smeltes sammen og blandes, og blandingen tilsættes den i forvejen vundne dispergering under
 15 intensiv homogenisering, og det hele afkøles til dannelse af en fed hvid creme. Denne fyldes på tuber til topisk applikation, fx til behandling af psoriasis.

4.9 Gel/cremepræparater

Eksempler 4.1 til 4.8 ovenfor gentages, men under anvendelse af det
 20 krystallinske produkt ifølge eksempel 2 direkte som ciclosporinkomponent.

EKSEMPEL 5

5.1 Injicerbar form, fx til parenteral applikation

En CY-A/X-III-suspension fremstilles under sterile forhold ved kon-
 25 ventionelle teknikker og under anvendelse af følgende bestanddele:

	Bestanddel	Vægt (mg)
	a) CICLOSPORIN (CY-A/X-III)	20,0
	b) Polysorbat 80	4,0
	c) Natriumcarboxymethylcellulose	5,0
5	d) NaCl	9,0
	e) Benzylalkohol	9,0
	f) H ₂ O (injektionskvalitet) til et slutvolumen på	1,0 ml

- Den vundne formulerings aktivbestanddels frigørelsessegenskaber er afhængige af gennemsnitspartikelstørrelsen af komponent a). Hvor der
- 10 kræves aktivitet over længere tidsperioder, vil et CY-A/X-III-produkt af stor gennemsnitspartikelstørrelse, (fx 100-200 μm , som kan opnås direkte via fremgangsmåderne i eksempel 1) således blive valgt. Hvor der kræves aktivitet over forholdsvis kortere tidsperioder, vil et
- 15 CY-A/X-III-produkt af forholdsvis mindre partikelstørrelse (fx opnået ved mikronisering eller formaling af et produkt ifølge eksempel 1, fx til en partikelstørrelse på fra 0,5 til 10 μm) blive valgt. Den vundne suspension fyldes på injektionsampuller til parenteral administration eller til intra-læsional injektion ved behandlingen af psoriasis, fx til tilvejebringelse af en depotvirkning.
- 20 I en specielt foretrukken udførelsesform udføres eksemplet under anvendelse af CY-A/X-III fremstillet i overensstemmelse med eksempel 2 ovenfor med en partikelstørrelse på 5-15 μm og fremstillet under sterile forhold.

5.2 Injicerbare former, fx til intra-artikulær injektion

- 25 Injicerbare former egnede til intra-artikulær administration fremstilles under anvendelse af følgende bestanddele:

	Bestanddel	Vægt (mg)
	Præparat A	
	a) CICLOSPORIN (CY-A/X-III)	10,0
	b) Natriumcarboxymethylcellulose	10,0
5	c) Na-EDTA	2,0
	d) H ₂ O (injektionskvalitet) til et slutvolumen på	1,0 ml

	Præparat B	
	a) CICLOSPORIN (CY-A/X-III)	10,0
	b) Polysorbat 80	0,1
10	c) Citronsyre	2,0
	d) H ₂ O (injektionskvalitet) til et slutvolumen på	1,0 ml

Formuleringen udføres i overensstemmelse med standardteknikker under sterile forhold. Komponent (a) omfatter ikke-findelte mikrokrystaller, der er produceret under sterile forhold i overensstemmelse med fremgangsmåderne i eksempel 2, og med en partikelstørrelse på 3-15 μm . De opnåede præparater fyldes, igen under sterile forhold, i ampuller til injektion, fx intra-artikulær injektion til behandling af rheumatoid arthritis.

De fordelagtige egenskaber ved præparater ifølge opfindelsen kan demonstreres i dyreforsøgsmodeller samt klinisk. Særlig nytte ved præparater ifølge opfindelsen til dermal applikation, fx til behandling af psoriasis eller dermatoses, kan således demonstreres ved følgende forsøgsmodel:

Allergisk kontakt-dermatitis i marsvin (DTH-test)

25 Marsvin (Hartley, ♂, 400-500 g) sensitiseres ved applikation af 50 μl 2% dinitrofluorbenzin (DNFB) i acetone/olivenolie (1:1) til højre øres indre side. 7 dage senere genbehandles dyrene med 20 μl 0,5% DNFB i acetone/olivenolie (4:1) påført til mærkede arealer på den barberede venstre og højre side. Denne anden udsættelse for DNFB

- inducerer en allergisk inflammation, der fører til rødme og cellulær infiltration (fortykkelse) af huden. Testpræparatet i en mængde på fra 200 til 250 mg påføres med en spatel til højresidens DNFB-behandlede areal. Venstresiden behandles ligeledes med placebo som kontrol.
- 5 Applikationen af testpræparat/placebo udføres 5 gange med intervaller på 20 minutter, 8 timer, 24 timer, 32 timer og 48 timer efter udsættelse for DNFB. Hudtykkelse ved applikationsstedet bestemmes inden hver applikation, og igen 8 timer efter den sidste applikation ved at løfte huden til en fold og måle dennes tykkelse. Graderne af
- 10 rødme eller inflammation vurderes også visuelt på en skala fra 0 til 4. Virkning af testpræparatet ved forebyggelse af inflammatorisk respons bestemmes ved sammenligning med resultater, der er registreret for placebo-behandlede sider.

- Resultater opnået i forsøgsmodellen ovenfor under anvendelse af
- 15 præparater i overensstemmelse med eksempler 4.1 og 4.5 ovenfor, men omfattende 0,1 vægtprocent ciclosporin som CY-A/X-III, i sammenligning med placebo og med topisk appliceret 0,1% ciclosporin i konventionel oral opløsningsform er vist i vedlagte figurer I, II og III. (En 0,1% CY-A/X-III-koncentration anvendes i denne forsøgsmodel
- 20 i lyset af dens ekstreme følsomhed. Testpræparater fremstilles fuldstændigt analogt med eksempler 4.1 og 4.5, men ved reduktion af ciclosporin-komponenten til 0,1 g og compensation ved tilsætning af 9,9 g vand i tilfælde af eksempel 4.1 og polyethylenglycolkomponenter i tilfælde af eksempel 4.5).
- 25 I hver figur er målt hudtykkelse plottet mod tid. I figur I sammenlignes resultater ved anvendelse af 0,1 vægtprocent ciclosporin administreret i form af den konventionelle kommercielle orale drikkeopløsningsform med placebo. En let, men ubetydelig reduktion i reaktion sammenlignet med placebo er vist for den orale opløsning. I
- 30 figur II og III sammenlignes resultater ved anvendelse af 0,1 vægtprocent ciclosporin indeholdende præparater ifølge eksempler 4.1 og 4.5 med placebo. I begge tilfælde opnås betydelig reduktion i hudfortykkelser sammenlignet med placebo følgende første applikation, og reduktionen fortsætter gennem behandlingen, indtil eksperimentet er
- 35 fuldført.

Nytten af præparater ifølge den foreliggende opfindelse kan også demonstreres i kliniske forsøg, fx udført som følger:

Kliniske forsøg: Behandling af psoriasis ved topisk (dermal) applikation

- 5 Forsøget udføres efter randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt mønster. Hver patient modtager aktivt præparat og placebo (bærer alene) på to symmetriske læsioner samtidig. Allokering af aktive præparater og placebo-præparater randomiseres til venstre og højre læsioner.
- 10 Udvalgte patienter udtages i grupper på fra 12 til 24 patienter, på 18-70 år, herunder mænd og kvinder, der er postmenopausale, kirurgisk sterile eller anvender orale præventionsmidler med en negativ graviditetstest.

- Inklusionskriterier omfatter: a) skriftlig meddelt samtykke og b)
- 15 klinisk defineret, stabil, kronisk plak psoriasis. Mindst to moderate til alvorlige bilaterale symmetriske læsioner, der hver har et areal på 4-25 cm² og en alvorsgrad på >5 på en skala fra 0-9. Denne bedømmelse er sammensat af individuelle bedømmelser på 0 (mindst alvorlig) til 3 (mest alvorlig) for hvert af 3 parametre: erythem, skæl og
 - 20 hudtykkelse. Læsioner på begge sider skal være sammenlignelige hos den samme patient (dvs. at de ikke adskiller sig ved mere end 20% i alvorsgrad eller areal).

Følgende eksklusionskriterier anvendes:

- a) En hvilken som helst medicinsk tilstand, der efter undersøgerens
- 25 mening vil bringe studiet i fare.
- b) Systemisk psoriasisterapi.
(PUVA, methotrexat, steroider, retinoider, ciclosporin) inden for de sidste to måneder.
- c) Specifik topisk behandling - bortset fra ubetydelige stoffer
- 30 (fx hvid vaseline) eller formuleringer indeholdende salicylsyre (ikke mere end 10%) - på læsioner, der er udvalgt til undersøgelse, inden for de sidste 2 uger inden indgåelse i under-

søgelsen. Disse blødgøringsmidler kan imidlertid anvendes på læsioner, der ikke er udvalgt til undersøgelsen.

- d) Patienter, hvis psoriasis ser ud til spontant at være i bedring, opblusning uden behandling eller tilbagefald efter afsluttet
5 terapi.
- e) Kendt hypersensitivitet over for en hvilken som helst af testmedikamentets bestandele.
- f) Usamarbejdsvillige patienter, der sandsynligvis ikke vil følge medicinske instruktioner præcist, patienter, der ikke vil eller
10 ikke er i stand til at møde op til regelmæssige besøg.
- g) Behandling med et lægemiddel, der undersøges, inden for én måned inden indskrivning til undersøgelsen.
- h) Alvorlig ledsagende sygdom, især renal dysfunktion ved serum creatin over 130 $\mu\text{mol/l}$.
- 15 i) Hypertension (diastolisk blodtryk >95 mm Hg efter 5 minutter i siddende stilling). Patienter med lægemiddelkontrolleret hypertension er omfattet i undersøgelsen.
- j) Ondartethed eller tidligere forekomster af ondartethed, herunder hudcancer.
- 20 k) Akutte bakterie-, virus- eller fungalassocierede hudlæsioner.
- l) Graviditet, lactation.
- m) Patienter med tidligere alkoholisme, narkotikamisbrug, psykose eller følelsesmæssige eller intellektuelle problemer.
- n) Patienter, der har behov for konstant ledsagende terapi med
25 andre immunosuppressive midler, kemoterapeutiske midler, forbindelser med et nephrotoksisk potentiale (fx aminoglycosider) og lægemidler, der vides at interagere med ciclosporins farmakokinetik (ketoconazol, erythromycin, phenytoin, phenobarbiton, rifampicin, INH, carbamazepin, natriumvalproat).
- 30 o) Patienter med unormale basale laboratorieværdier $>15\%$ uden for testlaboratoriets normale grænser.
- p) Patienter med klinisk signifikante resultater ved fysisk undersøgelse.

Anvendte prøvepræparater er i overensstemmelse med ét af eksemplerne
35 4.1-4.9 ovenfor, fx: 1% præparat B ifølge eksempel 4.2 eller 10% præparat B ifølge eksempel 4.3.

- Hver patient modtager et par 20 g kodede rør med en to-felts-etikette. Etiketten er blå for det stof, der skal påføres på højre side, og rød for venstre side. Yderligere skrives den side, der skal behandles, venstre eller højre, undersøgelseskoden, undersøgerens navn,
- 5 patientnummeret og datoen for, hvornår behandlingen startes, på hvert felt af etiketten. Etikettens afrivelige felt sættes ind i sagsrapportskemaer.

- Testmedikament påføres 2 gange dagligt, morgen og aften, idet den påførte mængde er afhængig af læsionsstørrelse til opnåelse af en
- 10 daglig ciclosporindosering på fra 0,2 til 2,0 mg ciclosporin/cm², fx i en testserie ca. 0,5 mg ciclosporin/cm². Placebo påføres i en ækvivalent mængde. Hverken testpræparat eller placebo påføres til en legemsoverflade >25 cm² og ikke mere end 1 g ciclosporin påføres pr. uge. Ved hvert klinisk besøg vejes medikament/placebo-tuberne, og den
- 15 topisk påførte daglige dosis bestemmes. Patienter kan bade kort efter applikation af medikament. Éngangshandsker tages på og skiftes til påføring af hvert prøvepræparat og placebo for at undgå krydskontaminering. Mindst 3 timer lades forløbe mellem administration og vask af de behandlede arealer. Den første applikation overvåges, og et patientinstruktionsark udleveres. Behandlingens varighed er 4 uger.
- 20 Hvis fuldstændig heling af læsioner finder sted tidligere, fortsættes behandlingen indtil uge 4. Patienter undersøges inden forsøgets påbegyndelse (uge -1), i begyndelsen af forsøget (uge 0) og efter 1, 2, 3 og 4 uger.
- 25 Dermatologisk vurdering (lokal psoriasis alvorsindeks (local psoriasis severity index eller LPSI)) vurderes af den samme undersøger, der ikke er involveret i medicinsk behandling, under anvendelse af følgende 0-3 numeriske skalaer.

	Erythem	Skæl	Hudfortykkelser
	0 - ingen	0 - ingen	0 - ingen
5	1 - minimal: let påviselig erythem; meget lyserød	1 - minimal: dårligt defineret skæl	1 - minimal: knappt erkendbar forhøjning
10	2 - moderat: mat rød skelnelig	2 - moderat: veldefineret skæl, der begynder at hobe sig op	2 - moderat: forhøjning klart erkendbar
	3 - stærk: dybt/stærkt rød	3 - alvorlig: veldefineret skæl; ophobet til kompakt	3 - alvorlig: høj forhøjning
15	Det totale LPSI-område = værdien af erythem plus skæl plus tykkelser = 0-9 evalueres. For at indgå i undersøgelsen, skal mindst 2 tegn være moderate til alvorlige for begge udvalgte læsioner (LPSI >5).		
	Ved indskrivning og ved hvert klinisk besøg evalueres arealet af de behandlede læsioner (Indledende størrelse: 4-25 cm ² for hver plak).		
20	Areal henviser til tilstedeværelsen af ét eller flere af de 3 kriterier, erythem, skæl, fortykkelse. Pigmentering inden for læsionsarealet bliver ikke taget i betragtning ved estimering af areal.		
	Plak registreres ved fotografier inden (uge -1) og efter behandling (uge 4). Der tages tre billeder: ét, der viser begge læsioner tilsammen, og ét for hver læsion.		
25			
	Pruritus evalueres ud fra patientsamtaler under anvendelse af følgende skala:		
	0 - ingen		
	1 - minimal: har lejlighedsvis lyst til at kradse		
30	2 - moderat: har ofte lyst til at kradse		

3 - alvorlig: har meget ofte lyst til at kradse, kan forstyrre søvnen.

Ved undersøgelsens afslutning bliver en global vurdering af respons på terapi foretaget i overensstemmelse med følgende kriterier:

- 5 - klar = 100% helbredelse
- mærkbar bedring = mindst 66% reduktion af LPSI og/eller mindst 66% reduktion af plakareal
- moderat bedring: mellem 65% og 33% reduktion af LPSI og/eller mellem 65% og 33% reduktion af plakareal
- 10 - dårlig: mindre end 32% reduktion af LPSI og/eller mindre end 32% reduktion af plakareal
- værre: forværring af sygdom

Terapeutisk succes defineres som en hvilken som helst læsion som har "klar" eller som udviser "mærkbar bedring".

- 15 Læge og patient angiver også deres præference for medikamentet i venstre eller højre side i overensstemmelse med følgende kriterier:
 - . venstre side klart bedre
 - . venstre side lidt bedre
 - . ingen påviselig forskel
- 20 . højre side lidt bedre
- . højre side klart bedre

- For at teste virkning ved behandlingens slutning sammenlignes patient LPSI-bedømmelser og læsionelle arealer ved WILCOXON-Sign Rank testen for parrede behandlinger mellem cislosporin-behandlede sider og
- 25 placebo-behandlede sider med hensyn til ændring i vurdering fra begyndelsen til efter 4 ugers behandling.

Alle yderligere sammenligninger (på andre tidspunkter og for de tilbageblevne virkningsparametre), herunder de dertil bundne p-værdier, betragtes som beskrivende forsøgets udvikling.

- 30 Ved ovennævnte forsøg udviser patienter mærkbar bedring i psoriatisk læsion, fx af LPSI-vurderinger for erythem, skæl og hudfortykkelse,

på de sider, hvortil testpræparat omfattende ciclosporin påføres, sammenlignet med den side, der får placebo. Subjektiv bedring registreres også, sammen med forbedring i registrerede værdier for pruritus på ciclosporin-behandlede sider sammenlignet med placebo-behandlede sider.

Positive resultater opnås også i parallelle forsøg med patienter, der udviser kontakt-dermatitis som diagnosticeret via 3 eller flere af følgende kriterier:

- Pruritus
- 10 - Typisk morfologi og fordeling:
flexural lichenificering eller linearitet hos voksne, ansigts- og extensorinvolvering hos småbørn og børn
- kronisk eller kronisk-tilbagevendende dermatitis
- tidligere forekomster hos person eller i familie af atopi (astma,
- 15 allergisk rhinitis, atopisk dermatitis);

plus 3 eller flere mindre træk omfattende:

- Xerosis, ichthyosis/palmar hyperlinearitet/keratoses pilaris, umiddelbar (type I) hudtestsreaktivitet, forhøjet serum IgE, tidlig debutalder (<5 år), tendens til kutane infektioner (især Staph.
- 20 aureus og Herpes simplex)/hæmmet celle-medieret immunitet, tendens til uspecifik hånd- eller foddermatitis, brystvorteeksem, cheilitis, recidiverende conjunctivitis, Dennies-Morgan's fure, keratoconus, anterior subkapsulær katarakter, orbital formørkelse, ansigtsbleghed/ansigtserythrem, pityriasis alba, anterior nakkefold,
- 25 kløe under svedning, intolerance overfor uld og lipide opløsningsmidler, perifollikulær accentuering, fødemiddelintolerance, menstruationsforstyrrelser influeret af miljømæssige/psykiske faktorer og hvid dermografisme/forsinket blegning. Forsøgsperioden er 3 uger med evaluering på en skala fra 0 til 3 for følgende parametre:
- 30 pruritus, erythem, eksudation, ekscoriation og lichenification.

Topiske formuleringer som beskrevet ovenfor i eksemplerne 4.1-4.9 indeholdende 1-10% ciclosporin, fx 5,0% præparat ifølge eksempel 4.7

har også vist sig at være effektive til behandling af allergisk kontakt-dermatitis samt alopecia.

I overensstemmelse med det foregående angår den foreliggende opfindelse:

- 5 D. En fremgangsmåde til at administrere ciclosporin til eller udføre ciclosporin-terapi på en patient, der får eller kræver sådan terapi, hvilken fremgangsmåde omfatter, at der til patienten administreres en effektiv mængde ciclosporin i orthorhombisk krystalform, især ikke-solvat orthorhombisk krystalform, fx
10 som CY-A/X-III, fx som defineret under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor.

I en mere specifik udførelsesform tilvejebringes:

- D¹ En fremgangsmåde til at udføre immunosuppressiv eller anti-inflammatorisk terapi på en patient, der har et sådant behov,
15 hvilken fremgangsmåde omfatter, at der til patienten administreres en effektiv mængde ciclosporin i orthorhombisk krystalform, især ikke-solvat orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-III, fx som beskrevet under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor.
- 20 Formål, hvortil de ovennævnte fremgangsmåder kan anvendes omfatter, behandling af en hvilken som helst sygdom eller tilstand som beskrevet ovenfor i forbindelse med anvendelse af ciclosporin, fx forebyggelse af transplantationsafstødning, behandling af auto-immun eller rheumatisk sygdom, behandling af en hvilken som helst sygdom
25 eller tilstand, der involverer en uønsket høj respons af immunsystemet, behandling af parasitisk infektion, behandling af kemoterapeutisk resistens, fx omslag i tumor-resistens overfor anti-neoplastisk kemoterapi samt behandlingen af alopecia. Fremgangsmåderne ovenfor er især anvendelige ved behandling af sygdomme eller til-
30 stande i huden eller øjet, fx psoriasis, atopisk eller kontakt-dermatitis, hornhindetransplantation, conjunctivitis og uveitis, ved topisk administration samt ved behandling af rheumatoid arthritis

eller anden ledsygdom eller -tilstand, ved intra-artikulær administration.

Alternativt angår den foreliggende opfindelse:

- 5 E. ciclosporin i ikke-solvat orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-III, fx som defineret under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷ ovenfor, til anvendelse som lægemiddel, fx til anvendelse ved behandling af en hvilken som helst sygdom eller tilstand som beskrevet ovenfor i forbindelse med D eller D¹, fx til anvendelse som immunosuppressivt eller anti-inflammatorisk middel; samt
- 10 F. ciclosporin i orthorhombisk krystalform, fx som CY-A/X-III, fx som defineret ovenfor under et hvilket som helst af punkterne A til A⁷, til anvendelse til fremstilling af et farmaceutisk præparat til anvendelse som defineret ovenfor under E.
- 15 For at assistere identificering af ciclosporin i orthorhombisk krystalform, især CY-A/X-III, tilvejebringes røntgenstrålepulverdiffraktionsdata for CY-A/X-III og for de to former CY-A/X-I og CY-A/X-II, som der også henvises til i nærværende beskrivelse og krav, i de følgende tabeller I-III. Vedlagte figur IV repræsenterer det røntgenstrålepulverdiffraktionsdiagram, hvorfra
- 20 data til tabeller I-III blev hentet. Diffraktionsdiagrammet blev opnået under anvendelse af et Guinier-DeWolff II kamera under anvendelse af CuK α -bestråling, $\lambda = 1,542\text{\AA}$.

Tabel I

Røntgenstrålediagram for CY-A/X-I

	Linie nr.	d (Å)	Intensitet
5			
	1.	13,0	MS
10	2.	11,4	MS
	3.	10,3	MS
	4.	9,7	MS
	5.	9,4	MS
	6.	8,25	MS
15	7.	7,1	S
	8.	6,1	M
	9.	5,85	S
	10.	5,6	S
	11.	5,25	MS
20	12.	4,81	S
	13.	4,58	S
	14.	4,25	M
	15.	4,0	M
	16.	3,67	M
25	17.	3,45	M

MS - meget stærk

S - stærk

30 M - medium

Tabel II

Røntgenstrålediagram for CY-A/X-II

	Linie nr.	d (Å)	Intensitet
5			
	1.	17,9	S
10	2.	11,4	MS
	3.	11,0	S
	4.	10,6	M
	5.	10,2	S
	6.	8,9	M
15	7.	8,7	M
	8.	8,1	M
	9.	7,2	MS
	10.	6,3	M
	11.	5,95	M
20	12.	5,7	M
	13.	5,35	M
	14.	5,1	S
	15.	4,85	S
	16.	4,8	M
25	17.	4,55	M
	18.	4,4	M

MS = meget stærk
 S = stærk
 M = medium

Tabel III

Røntgenstrålediagram for CY-A/X-III

5	Linie nr.	d (Å)	Intensitet
	1.	12,0	M
10	2.	10,4	MS
	3.	9,6	S
	4.	8,7	S
	5.	7,9	M
	6.	7,7	S
15	7.	6,7	M
	8.	6,0	M
	9.	5,83	S
	10.	5,3	M
	11.	5,2	M
20	12.	4,92	S
	13.	4,88	S
	14.	4,58	M
	15.	4,48	M
	16.	4,0	M
25	17.	3,59	M
	18.	3,38	M

30 MS = meget stærk

S = stærk

M = medium

P A T E N T K R A V :

1. Ciclosporin **kendetegnet ved**, at det foreligger i orthorhombisk krystalform med et krystalgitter = $a = 12,7 \text{ \AA}$, $b = 15,7 \text{ \AA}$, $c = 36,3 \text{ \AA}$,
 5 volumen pr. asymmetrisk enhed = $1804 \text{ \AA}$.

2. Ciclosporin ifølge krav 1,
 k e n d e t e g n e t ved, at det har et krystaltremneværk = $a =$
 10 $12,7 \text{ \AA}$, $b = 15,7 \text{ \AA}$, $c = 36,3 \text{ \AA}$, volumen pr. asymmetrisk enhed = $1804 \text{ \AA}$, fortrinsvis med følgende røntgenstrålediffraktionsegenskaber:

	Linie nr.	d (Å)	Intensitet
15	1.	12,0	M
	2.	10,4	MS
	3.	9,6	S
	4.	8,7	S
	5.	7,9	M
	6.	7,7	S
	7.	6,7	M
20	8.	6,0	M
	9.	5,83	S
	10.	5,3	M
	11.	5,2	M
	12.	4,92	S
	13.	4,88	S
	14.	4,58	M
25	15.	4,48	M
	16.	4,0	M
	17.	3,59	M
	18.	3,38	M

30

MS = meget stærk

S = stærk

M = medium

35

3. Ciclosporin ifølge krav 1 eller 2,
 k e n d e t e g n e t ved, at det er fri eller i det væsentlige fri
 for ciclosporin i en hvilken som helst anden form, eller at det er
 ren eller i det væsentlige ren form.

40

4. Ciclosporin ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3

k e n d e t e g n e t ved, at det er i fin partikelform, fortrinsvis med en gennemsnitspartikelstørrelse på $<200 \mu\text{m}$, især en gennemsnitspartikelstørrelse på fra 0,5 til $200 \mu\text{m}$, specielt en gennemsnitspartikelstørrelse på $<25 \mu\text{m}$.

5

5. Ciclosporin ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at det består hovedsageligt eller helt eller i det væsentlige helt af ikke-findelt krystalmateriale, fortrinsvis ikke-findelt mikrokrySTALLinsk materiale.

10

6. Ciclosporin ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det er i steril eller i det væsentlige steril tilstand.

15

7. Fremgangsmåde til fremstilling af ciclosporin i orthorhombisk krystalform med et krystalgitter = $a = 12,7 \text{ \AA}$, $b = 15,7 \text{ \AA}$, $c = 36,3 \text{ \AA}$, volumen pr. asymmetrisk enhed = $1804 \text{ \AA}^3$, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en opløsning af ciclosporin i et medium, som ved krystallisation er i stand til at danne ciclosporin i nævnte orthorhombiske krystalform eller fra denne opløsning krystalliserer nævnte ciclosporin i orthorhombisk krystalform samt udvinder de på denne måde dannede orthorhombiske krystaller.

25

8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder

a) ciclosporin i orthorhombisk krystalform med et krystalgitter = $a = 12,7 \text{ \AA}$, $b = 15,7 \text{ \AA}$, $c = 36,3 \text{ \AA}$, volumen pr. asymmetrisk enhed = $1804 \text{ \AA}^3$ som aktiv bestanddel sammen med

30

b) et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller én farmaceutisk acceptabel bærer for dette.

9. Farmaceutisk præparat ifølge krav 8,

k e n d e t e g n e t ved, at det ciclosporin, der er til stede i præparatet, hovedsageligt eller helt eller i det væsentlige helt er i orthorhombisk krystalform, idet præparatet fortrinsvis har mindst én afdeling eller fase omfattende ciclosporin i orthorhombisk krystalform, idet krystalformen fordeles eller kan fordeles i afdelingen eller fasen eller fordeles eller kan fordeles homogent eller i det væsentlige homogent i afdelingen eller fasen.

40

10. Farmaceutisk præparat ifølge krav 8 eller 9,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter ciclosporin som defineret
i et hvilket som helst af kravene 1-6.
- 5 11. Farmaceutisk præparat ifølge et hvilket som helst af kravene
8-10,
k e n d e t e g n e t ved, at det er i en form, der kan flyde, og
der muliggør topisk applikation eller applikation ved injektion eller
10 infusion.
12. Farmaceutisk præparat ifølge et hvilket som helst af kravene
8-11,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter fra 0,5 til 30 vægtpro-
15 cent ciclosporin baseret på præparatets totale vægt.
13. Ciclosporin ifølge ethvert af kravene 1-10 til anvendelse som
farmaceutikum.

FIG. 1

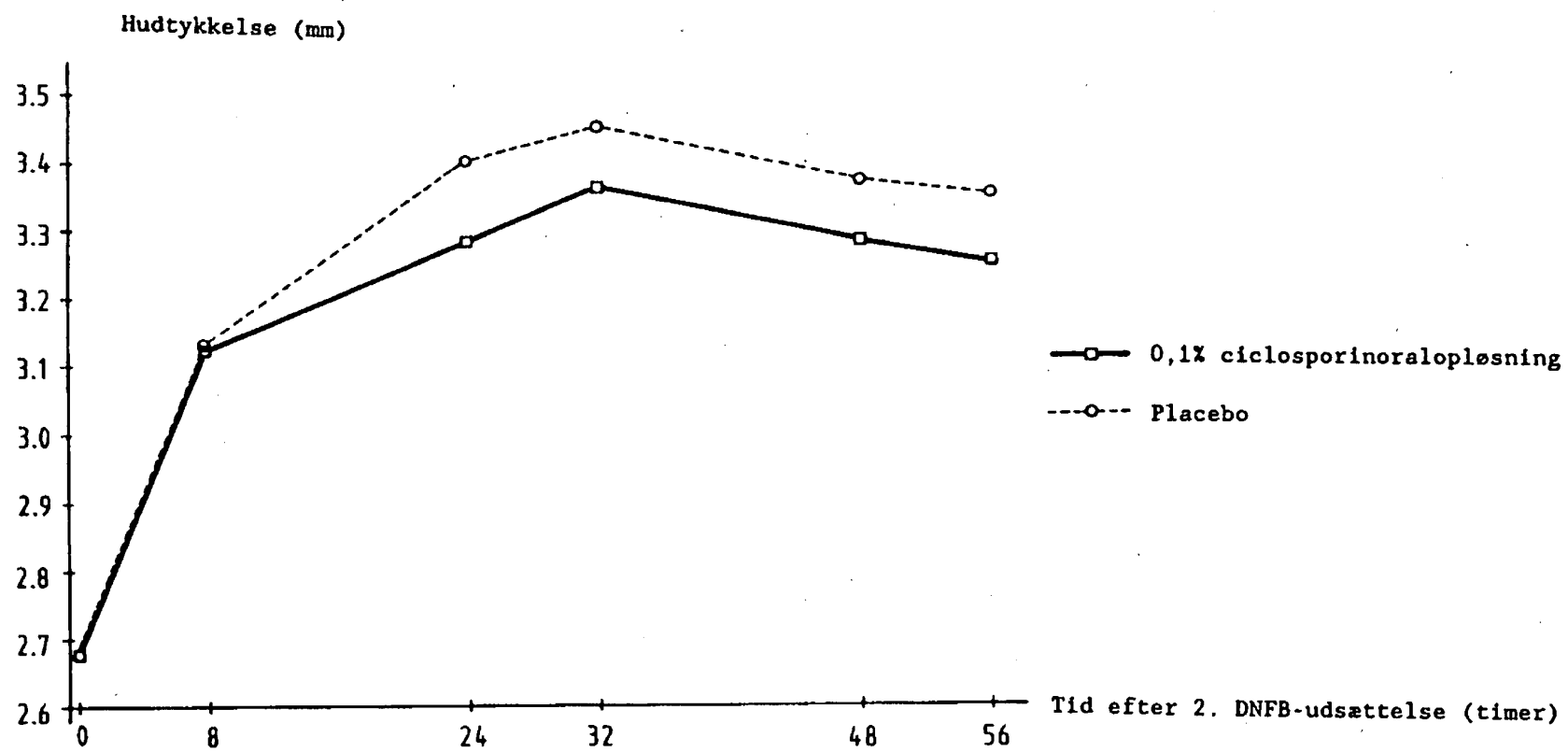


FIG. 2

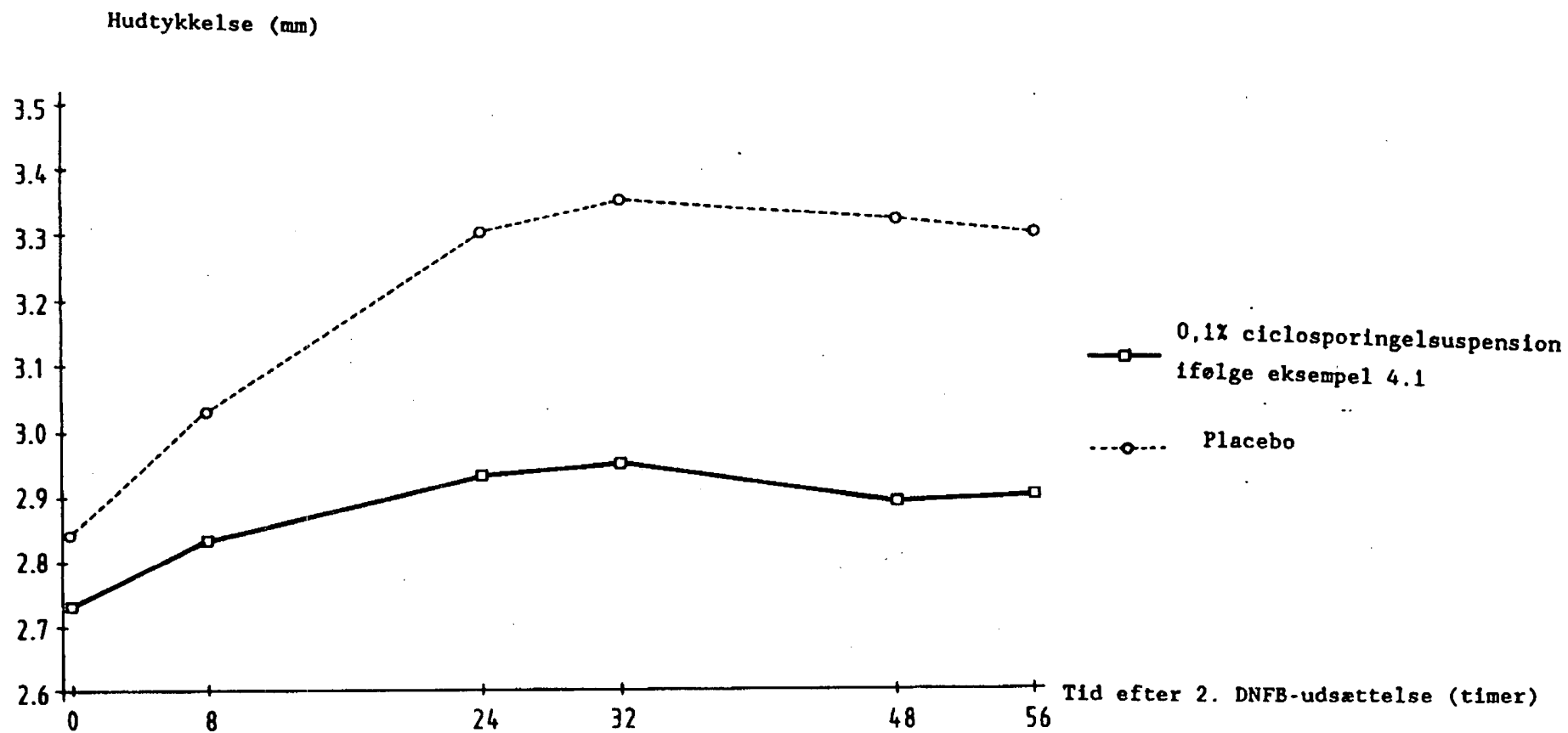


FIG. 3

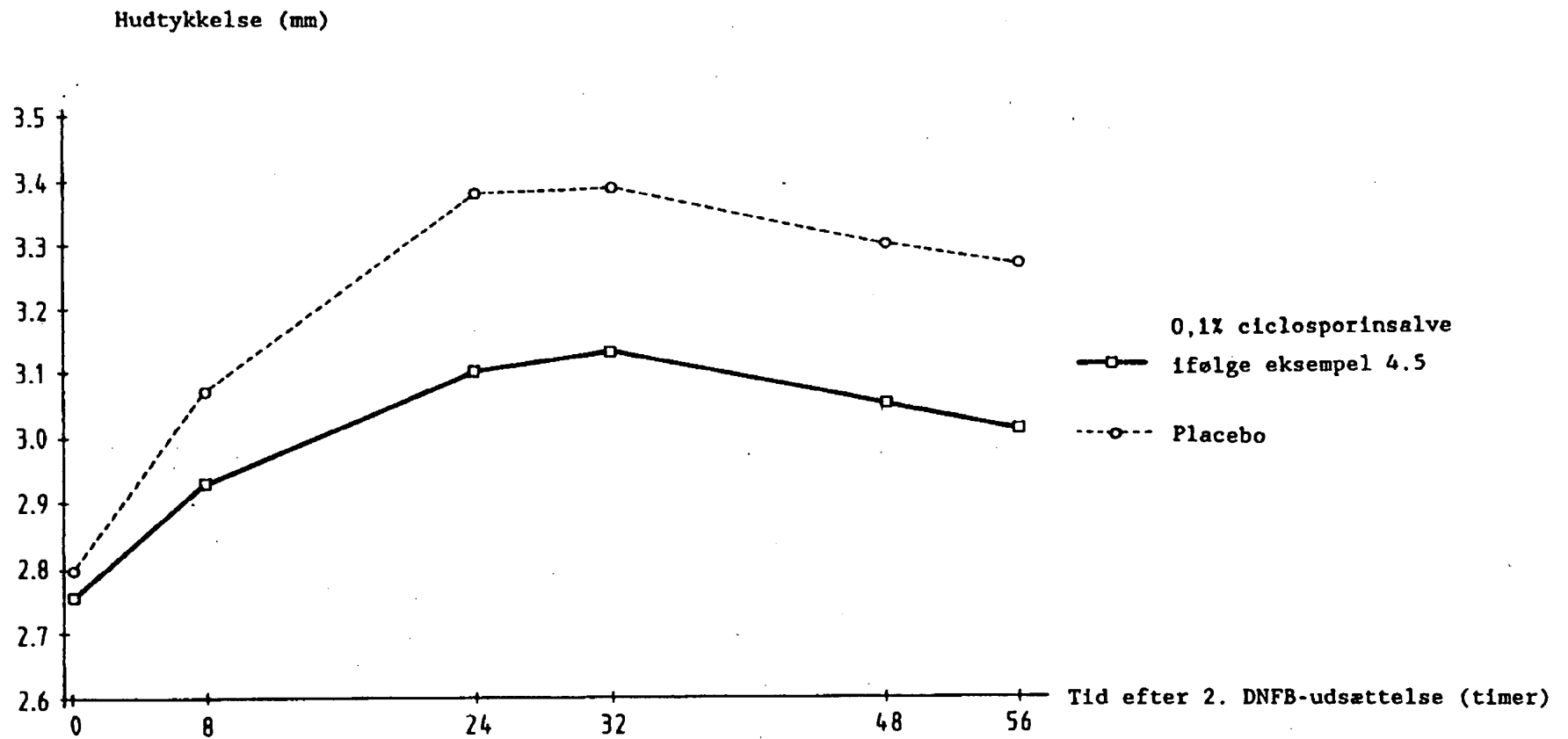


Fig. IV



Cy-A/X-I



Cy-A/X-II



Cy-A/X-III