



C (11) Patenti- ja rekisterihallitus
Patent meddelat 30.09.1993
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07K 7/64, 1/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	885869
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.12.88
(24) Alkupaivä - Löpdag	19.12.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.06.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.12.87 US 136230 P	24.03.88 US 172613 P
28.06.88 US 212548 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Sandoz A.G., Lichtstrasse 35, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Giron, Danielle, 9, rue du Sillon, 68100 Mulhouse, France, (FR)
2. List, Martin, Leuengasse 2, 4057 Basel, Switzerland, (CH)
3. Richter, Friedrich, Ahornstrasse 41, 4055 Basel, Switzerland, (CH)
4. Uike, Yasuyuki, Lärchenweg 2, 4225 Brislach, Switzerland, (CH)
5. Weber, Hans Peter, Nettenberg, 4146 Hochwald, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Rein Lahtela Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä siklosporiinin uuden kiteisen muodon valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en ny siklosporiin kristallform

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4117118, US A 4396542

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

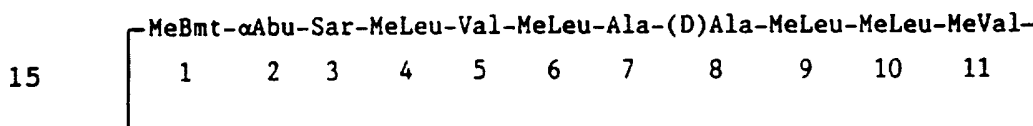
Uusia farmaseuttisia ainekokoomuksia, erityisesti topikaalisia muotoja, jotka on tarkoitettu esim. dermaaliseen käyttöön tai topikaaliseen silmään käyttöön; ja injektoitavia muotoja, jotka on tarkoitettu esim. intraleesionaaliseen tai intra-artikulaariseen injektioon; jotka ainekokoomukset sisältävät ortotrombisessa kidemuodossa olevaa siklosporiinia aktiivisena aineosana. Ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa oleva siklosporiini, jota käytetään edullisimmin keksinnön mukaisissa ainekokoomuksissa, on uusi ja myös osa keksintöä, kuten myös sen käyttö ja menetelmät sen valmistamiseksi ovat osa keksintöä.

Nya farmaceutiska ämneskompositioner, särskilt topikal former, som är avsedda t.ex. för dermal användning eller för topikal användning i ögat; och injekterbara former, som är avsedda t.ex. för intralesionell eller intraartikulär injektering; vilka ämneskompositioner innehåller siklosporiin i ortotrombisk kristallform som aktiv beståndsdel. Siklosporiin i icke-solvatisk ortotrombisk kristallform, som fördelaktigast används i de uppfinningsenliga ämneskompositionerna, är nytt och även en del av uppfinningen, liksom även användningen av detta och förfaranden för framställning av detta är en del av uppfinningen.

MEMETELMÄ SIKLOSPORIININ UUDEN KITEISEN MUODON VALMISTAMISEKSI - FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV EN NY SIKLOSPORIN KRISTALLFORM

5 Keksintö koskee menetelmää farmaseuttisesti käyttökelpoisen siklosporiinin uuden kidemuodon valmistamiseksi.

 Siklosporiini, tai syklosporiini A, on tunnettu sienimetaboliitti, jolla on arvokkaita farmaseuttiseen käyttöön hyödynnettäviä ominaisuuksia. Siklosporiini on syklinen poly-N-metyloitu endekapeptidi, jolla on kaava



jossa -MeBmt- tarkoittaa N-metyyli-(4R)-4-but-2E-en-1-yyli-4-metyyli-(L)treonyylitähdettä.

20 Siklosporiinia ja sen valmistusmenetelmiä on kuvattu esim. US patenttijulkaisussa 4,117,118. Kliinissä tutkimuksissa on pääasiallisesti keskitytty siklosporiinin ominaisuuksiin immunosuppressiivisena aineena, erityisesti on tutkittu sen soveltuvuutta hoidettaessa elinsiirrännäisten, esim. sydän-, keuhko-, yhdistetty sydän-keuhko-, maksa-, munuais-, haima-, luuydin-, iho- ja sarveiskalvon siirrännäisten vastaanottajia sekä erityisesti allogeenisten elinsiirrännäisten vastaanottajia. Siklosporiini on saavuttanut tällä alueella huomattavaa menestystä ja mainetta. Sillä on nykyisin laajaa kliinistä käyttöä ja se on saatavilla kaupallisesti rekisteröidyllä tavaramerkillä SANDIMMUN^R tai SANDIMMUNE^R, esim. infuusiokonsentraatin, oraalisen liuoksen ja gelatiiniin kapseloidun liuoksen muodossa.

35 Kaksi viimeksi mainittua muotoa on kuvattu ja suojattu esim. US patenttijulkaisussa 4,388,307.

Samanaikaisesti on tutkittu intensiivisesti

siklosporiinin hyödynnettävyyttä erilaisissa autoimmuunitaudeissa ja inflammatorisissa tiloissa, erityisesti inflammatorisissa tiloissa, joiden etiologiaan kuuluu autoimmuunikomponentti, kuten artriitis (esim. 5 nivelreuma, arthritis chronica progrediente ja nivelrikko) ja reumaattiset taudit. Eläinkokeiden ja kliinisten testien in vitro tuloksia on esitetty laajasti kirjallisuudessa. Sellaisiin spesifisiin autoimmuunitauteihin, joihin siklosporiinihoitoa on ehdotettu tai sovellettu, kuuluu autoimmuuniset hematologiset häiriöt (kuten hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, puhdas punasoluanemia ja idiopaattinen trombositopenia), systeeminen lupus erythematosus, monirustotulehdus, sklerodoma, Vegnerin granulamatoosi, dermatomyosiitti, 15 krooninen aktiivinen hepatiitti, myasthenia gravis, psoriasis, Steven-Johnson syndrooma, idiopaattinen spruu-tauti, autoimmuuninen inflammatorinen suolitauti (kuten haavainen colitis ja Crohnin tauti), rakkulaihottuma, endokriininen silmätauti, Gravesin tauti, 20 sarkoidoosi, multippeliskleroosi, primäärinen biliaarinen kirroosi, primäärinen nuoruusiän diabetes (diabetes mellitus tyyppi I), Behcetin tauti, silmän keskikalvon tulehdus (etu- ja taka-), vernaalinen konjunktivitis, keratoconjunctivitis sicca, interstitiaalinen keuhkofi- 25 broosi, psoriaattinen artriitis ja glomerulonefritti (sekä nefroottisen syndrooman kanssa että ilman nefroottista syndroomaa, esim. idiopaattinen nefroottinen syndrooma tai minimimuutos nefropatia).

Muita tutkimusalueita ovat olleet sen potentiaalinen hyödynnettävyys antiparasiittisena aineena, 30 erityisesti antialkueläinaineena, jolloin mahdollisia ehdotettuja käyttökohteita ovat malarian, kokkidiomyykoosin ja skistosomiaasin hoito, kuin myös sen käyttökelpoisuus kemoterapeuttisille aineille, esim. sytostaateille, muodostuneen kasvainresistenssin kumoamisessa, hiusten kasvun hoidossa ja edistämisessä, esim. 35 hiustenlähdön hoidossa.

Siklosporiini voi olla kiinteässä olomuodossa ollessaan sekä amorfisessa että kiteisessä muodossa. Kiteisen muodon tapauksessa tunnetaan sekä tetragonaalinen että ortotrombinen modifikaatio.

- 5 Tetragonaalinen modifikaatio ($P4_1$), josta tässä yhtedessä käytetään mukavuussyistä nimitystä "CY-A/X-I", on kuvattu yhdessä sen valmistusmenetelmien kanssa esim. itävaltalaisessa patenttijulkaisussa nro 353,961. CY-A/X-I:n kidehila on; $a=b=13.8 \text{ \AA}$ $c=41.2 \text{ \AA}$, tilavuus
10 per asymmetrinen yksikkö = $1974 \text{ \AA}^3$, sulamispiste on n. $140 - 150 \text{ }^\circ\text{C}$ ja se sisältää n. kaksi H_2O -molekyyliä per siklosporiinimolekyyli.

- Ensimmäinen ortotrombinen modifikaatio ($P2_12_12_1$) saadaan di-isopropyylieetteristä uudelleenkiteyttämisen
15 jälkeen, kuten on kuvattu artikkelissa "Total synthesis - change in molecular structure - biological effect: Ciclosporin as example", R. Wenger, julkaisussa "Sando-rama" 1984/III. Tämä erityinen modifikaatio koostuu siklosporiini/di-isopropyylieetteri (n. 1:2)-solvaatis-
20 ta, jossa kidehila on $a=12.5 \text{ \AA}$, $b=22.9 \text{ \AA}$, $c=28.4 \text{ \AA}$, tilavuus per asymmetrinen yksikkö = $2027 \text{ \AA}^3$ ja sp. on n. $150 \text{ }^\circ\text{C}$. Ortotrombiset siklosporiinisolvaattikiteet voidaan saada uudelleenkiteyttämällä superkyllästettyjä siklosporiiniliuoksia sopivasta liuotinväliaineesta
25 pitkien ajanjaksojen kuluessa. Siten Wengerin valmista- ma ortotrombinen siklosporiini-di-isopropyylieette- risolvaattimodifikaatio saadaan lisäämällä siklosporiin- nin konsentroitu metyleenikloridiliuos (johon siklospo- riini liukenee melko helposti) di-isopropyylieetteriin
30 (johon siklosporiini liukenee huomattavasti huonommin) ja haihduttamalla metyleenikloridi. Kiteytymisen jäl- jelle jäävästä di-isosporpyylieetteristä annetaan ta- pahtua n. 7 päivän aikana vallitsevassa lämpötilassa. Myös otrotrombisista kidemuodoista, jotka sisältävät
35 tällaisia siklosporiinisolvaatteja, käytetään tässä yhteydessä mukavuussyistä yleisesti nimitystä "CY-A/X-II".

Nyt on identifioitu eräs toinen ortotrombinen ($P2_12_12_1$) modifikaatio, jolle on tunnusomaista, että siitä puuttuu tai siitä puuttuu oleellisesti liuotinkomponentti, so. se koostuu vapaasta tai oleellisesti vapaasta siklosporiinista.

Liuottimesta vapaan tai ei-solvaattisen ortotrombinen siklosporiinin modifikaation kidehilan dimensiot ovat $a=12.7 \text{ \AA}$, $b=15.7 \text{ \AA}$, $c=36.3 \text{ \AA}$, tilavuus per asymmetrinen yksikkö = $1804 \text{ \AA}^3$. Sulamispiste on luokkaa n. $180 - n. 190 \text{ }^\circ\text{C}$ - n. $195 \text{ }^\circ\text{C}$ saakka, esim. riippuen puhtausasteesta/lähteestä, kuten on esitetty esimerkeissä 1 ja 2 myöhemmin, joissa on kuvattu spesifiset menetelmät tämän modifikaation saamiseksi. Myös siklosporiinin ei-solvaattisesta (tai liuottimesta vapaasta) ortotrombinisestä kidemuodosta käytetään tässä yhteydessä myöhemmin mukavuussyistä nimitystä "CY-A/X-III". Lisätietoa CY-A/X-III ominaisuuksista (röntgensädediffraktio (x-ray powder diffraction)) on esitetty myöhemmin taulukossa III ja kuvassa IV yhdessä CY-A/X-I ja CY-A/X-II vastaavien tietojen kanssa.

Huolimatta siklosporiinin saavuttamasta hyvin huomattavasta menestyksestä ja maineesta sekä huolimatta sen aikaansaamasta edistysakeleesta lääketieteessä sen käyttö käytännössä ei ole vielä ideaalista tai ongelmaton. Eräänä esille tulleet vaikeutena on sellaisten galeenisten muotojen aikaansaaminen, jotka mahdollistavat tarkoituksenmukaisen tai täysin tyydyttävän annon tai jotka sopivat parhaiten sellaisten spesifisten tautien tai tilojen hoitoon, joihin siklosporiinin on jo todettu sopivan potentiaalisesti lääkevaihtoehdoksi.

Nämä vaikeudet johtuvat osaksi siklosporiinin erityisistä fysikaalisista ominaisuuksista, esim. sen suhteellisen rajoitetusta liukoisuudesta tai rajoitusti (tähän mennessä esiintyneestä) yhteensopivuudesta saatavissa olevien farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa. Nämä vaikeudet liittyvät tiet-

tyjen tautitilojen luonteeseen, joihin tautitiloihin siklosporiini on tarkoitettu potentiaalisesti pääasialliseksi hoidoksi, kuin myös ei-toivottavien sivuvaikutuksien ilmenemiseen, joita sivuvaikutuksia siklosporiini voi aiheuttaa oraalisesti annettuna. Esim. siklosporiinin on todettu olevan tehokas psoriasiksen hoidossa oraalisesti annettuna. Psoriasis on laajasti levinnyt tila, joka aiheuttaa potilaalle huomattavia kärsimyksiä ja johon ei ole tällä hetkellä yleisesti hyväksyttyä tehosta hoitoa. Psoriasiksesta kärsivät henkilöt edustavat selvästi apua tarvitsevaa potilaspopulaatiota. Vaikka saatavilla olevat todisteet osoittavat, että siklosporiini voisi tarjota tämän avun, niin on epätodennäköistä, että oraalinen siklosporiinihoitomenetelmä olisi oikea menetelmä psoriasiksen konventionaalisenä hoitomenetelmänä. Samat seikat ovat huomioonotettavia hoidettaessa esim. silmänsairauksia, kuten posterior uveitis ja keratoconjunctivitis sicca.

Siklosporiinin antoon on ehdotettu erilaisia järjestelmiä, kuten topikaaliseen tai dermaaliseen antoon tai silmään antoon, so. topikaaliseen silmään saattamiseen, tarkoitettuja galeenisia muotoja, jotka on tarkoitettu mahdollisesti käytettäväksi esim. psoriasiksen, muiden dermatologisten tautien ja tilojen, kuten atooppisen ihotaudin ja hiustenlähdön hoitoon tai silmän keskikalvontulehduksen hoitoon. Nämä järjestelmät eivät kuitenkaan ole tähän mennessä saavuttaneet mitään huomattavia etuisuuksia tai ne eivät ole osoittaneet täysin tyydyttäväksi.

Erilaiset julkaistut yritykset hoitaa psoriaattisia kohteita saattamalla tunnettu oraalinen liuos suoraan psoriaattisen vaurion päälle ovat osoittaneet vain vähän tai ei ollenkaan menestyksellisiksi. Lisäksi atooppisesta ihotaudista kärsivien kohteiden kohdalla onnistuminen on ollut hyvin rajoitettua. Samoin, vaikka topikaalinen saattaminen silmään on havaittu hyvin tehokkaaksi estomenetelmäksi esim. sar-

veiskalvosiirränäisen hylkimisessä tai hoidettaessa silmän etuosan tautia, niin tähän mennessä ei ole esitetty minkäänlaisia topikaalisia formulaatioita, jotka mahdollistaisivat välittömän, turvallisen tai tehokkaan taudin tai tilan hoidon, joka tauti tai tila vallitsee syvemmillä silmässä, esim. silmän keskikalvontulehduksen yleisen hoidon, kuten posterior uveitoksen hoidon.

Samansuuntaisia vaikeuksia on esiintynyt kehiteltäessä muita siklosporiinia vapauttavia järjestelmiä, esim. injektoitavia muotoja, jotka sopivat esim. intra-artikulaariseen injektioon hoidettaessa paikallisesti esim. edellämainittuja artriittisia tauteja, tai intraleesionaaliseen injektioon, esim. hoidettaessa vakavia psoriaattisia vaurioita, tai vaihtoehtoisia oraalisia luovutusjärjestelmiä, joilla on esim. modifioituja biosaatavuus- tai lääkeainetta vapauttavia ominaisuuksia.

Tähän mennessä yritykset formuloida siklosporiinia ovat keskittyneet liuoksessa olevan yhdisteen käyttöön tai, harvemmin, amorfiseen tai CY-A/X-I-muotoon jälkimmäisen ollessa esim. sellainen kiteinen muoto, joka on identifioitu esim. lääkkeen rekisteröintitarkoituksia varten. Huolimatta hyvin huomattavista yrityksistä löytää uusia tai parempia vaihtoehtoja edellä mainitut oraallinen liuos ja infuusiokonsentraatit ovat pysyneet ainoina laajasti käytettyinä siklosporiinin luovutusjärjestelminä.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti nyt on yllättäen havaittu, että siklosporiinin ortotrombiset kidemuodot, esim. CY-A/X-II ja, erityisesti, CY-A/X-III, ovat erityisen hyödyllisiä erilaisten siklosporiinin galeenisten formulaatioiden valmistuksessa.

Erityisesti on havaittu, että tällaisia kide-modifikaatioita voidaan käyttää sellaisten siklosporiinia sisältävien galeenisten formulaatioiden valmistukseen, jotka ovat stabiilissa, hienojakoisessa muodossa ja/tai joilla on parempia stabiilisuus- tai vapautumis-

ominaisuuksia. Tämä keksintö mahdollistaa uusien ja parempien siklosporiinia vapauttavien järjestelmien valmistamisen, esim. valmisteiden, joilla on hidas-
tunutta tai viivästynyttä siklosporiinia vapauttavaa
5 ominaisuutta ja/tai jotka on sovitettu tai jotka ovat sopivia sellaisten tautien tai tilojen hoitoon, joihin siklosporiinihoitoa on ollut tähän mennessä vaikea toteuttaa tai joihin konventionaalinen siklosporiinihoito on ollut luonnostaan huonosti sopiva. Erityisesti on
10 havaittu, että käyttämällä tällaisia kidemodifikaatioita, esim. edellä mainittua hienojakoista muotoa, saadaan galeenisia muotoja, jotka sopivat topikaaliseen tai dermaaliseen antoon tai topikaaliseen silmään antoon, ihoon tai silmään vaikuttavien tautien tai tilojen, esim. kuten edellä on esitetty, hoitoon ja erityisesti psoriasiksen, atooppisen ihotaudin, kontakti-
15 ihotaudin, Behchetin taudin okulaaristen oireiden, silmän keskikalvontulehduksen ja keratoconjunctivitis siccan hoitoon. Tällaisten kidemodifikaatioiden käyttö
20 mahdollistaa myös siklosporiinin sellaisten injektioitavien muotojen valmistuksen, joilla on hitaasti tai viivästyneesti vapauttavia ominaisuuksia ja siten erityistä hyödynnettävyyttä esim. sellaisten tautien tai tilojen hoidossa, joissa vaadittu antotiheys voisi
25 muutoin olla esteenä käytölle, esim. hoidettaessa arttriittisiä tai vastaavia nivelsairauksia intra-artikulaarisella injeksiolla tai hoidettaessa psoriasista tai vastaavaa ihotautia intraleesionaalisella injeksiolla.

Ortotrombiset kidemuodot, erityisesti CY-A/X-
30 III, on havaittu sopivan tähän tarkoitukseen oleellisesti paremmin kuin muut saatavilla olevat muodot kuten amorfinen siklosporiini tai CY-A/X-I, kun tarkastellaan esim. ortotrombisten kidemuotojen fysikokemiallisia ominaisuuksia, erityisesti stabiilisuutta, vapautumis-
35 ominaisuuksia, so. siklosporiinin vapautumista kidehilasta, ja soveltuvuutta galeenisille formulaatioille välttämättömiin menetelmävaiheisiin. CY-A/X-III on uusi

ja edullinen ortotrombinen kidemuoto, joka soveltuu galeeniseen ja/tai terapeuttiseen käyttöön. Esillä oleva keksintö liittyy:

- 5 A. CY-A/X-III:een, so. ei-solvaattisessa ortotrombises-
sa kidemuodossa olevaan siklosporiiniin; erityises-
ti:
- A¹ CY-A/X-III:een, jonka kidehila tai muut fysikaaliset
ominaisuudet ovat oleellisesti edellä esitetyn mu-
kaisia, ja/tai
- 10 A² CY-A/X-III:een, jonka röntgensädediffraktio-ominai-
suudet ovat oleellisesti taulukon III tai kuvassa IV
esitetyn mukaisia.

Esillä oleva keksintö tuo esiin menetelmän CY-
A/X-III valmistamiseksi, jossa menetelmässä siklospo-
15 riini kiteytetään CY-A/X-III muodostavasta väliainees-
ta, jolle on ominaista, että sen kidehiladimensiot
ovat: kidehila $\equiv a = 12.7 \text{ \AA}$, $b = 15.7 \text{ \AA}$, $c = 36.3 \text{ \AA}$,
tilavuus per asymmetrinen yksikkö $= 1804 \text{ \AA}^3$; ja/tai sen
röntgendiffraktioparametrit ovat:

20

	Viiva No.	d (Å)	Intensiteetti
	1.	12.0	M
	2.	10.4	VS
25	3.	9.6	S
	4.	8.7	S
	5.	7.9	M
	6.	7.7	S
	7.	6.7	M
30	8.	6.0	M
	9.	5.83	S
	10.	5.3	M
	11.	5.2	M
	12.	4.92	S
35	13.	4.88	S
	14.	4.58	M
	15.	4.48	M

16.	4.0	M
17.	3.59	M
18.	3.38	M

5 VS = erittäin voimakas

S = voimakas

M = keskivoimakas

ja otetaan talteen näin saatu CY-A/X-III.

Erityisen sopivia väliaineita ovat esim. poly-
 10 alkyylieetterit, esim. polyetyleen- ja polypropy-
 leeniglykolit. Esimerkkejä havaituista sopivista poly-
 meerieettereistä ovat polyetyleen- ja polypropyleenig-
 lykolit, joiden molekyylipaino on esim. yli 200; glyse-
 riini-polyetyleeniglykoliesterit, esim. glyseriini-polyety-
 15 etyleeniglykolirisiiniioleaatit ja glyseriini-polyety-
 leeniglykolioksisitearaatit, joita on saatavissa esim.
 tavaramerkillä "Cremophor EL" ja "Cremophor GH" (ks.
 Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe" 2. painos, vol. 1 ss.
 257 ja 258); polyoksietyleenisorbitaaniesterit, joita
 20 on saatavissa esim. tavaramerkillä "Tween" (kts. Fied-
 ler, 2, ss. 972 - 975); polyoksietyleeniestarit, kuten
 polyoksietyleenisteariinihapon esterit, joita on saata-
 vissa esim. tavaramerkillä "Myrj" (kts. Fiedler, 2, s.
 636); ja luonnon öljytriglyseridien ja polyalkyleenipo-
 25 lyolien transesterifikaatiotuotteet, joihin kuuluu
 maissiöljyn, jyväöljyn (kernel oil), manteliöljyn,
 jauhetun pähkinäöljyn, oliiviöljyn, palmuöljyn ja näi-
 den seosten transesterifikaatiotuotteet polyetyleenig-
 lykolisten kanssa, erityisesti sellaiset polyetyleenig-
 30 lykolit, joiden molekyylipaino on 200 - 800, joita on
 saatavissa esim. rekisteröidyllä tavaramerkillä "Labra-
 fil" (kts. Fiedler, s. 539). Erityisen sopivia ovat
 väliaineet, jotka sisältävät n. 200 - n. 600, erityi-
 sesti n. 300 -n. 400, molekyylipainon omaavia polyety-
 35 leeniglykoleita.

CY-A/X-III muodostava väliaine voi tarvittaessa
 sisältää yhtä tai useampaa muuta komponenttia edellä

mainittujen lisäksi, esim. alemman molekyyllipainon omaavia alkoholeja ja/tai vettä, liuotin/kiteytymisominaisuuksien muuntamiseksi. Erityisen sopivaksi CY-A/X-III muodostavaksi väliaineeksi on havaittu sellainen väliaine, joka sisältää n. 0.5 tilavuusosaa etanolia, n. 8.0 tilavuusosaa polyetyleeniglykolia (300) ja n. 1.0 tilavuusosaa H₂O.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä esim. amorfinen tai tetragonaalinen syklosporiinimuoto liuotetaan ensin valittuun CY-A/X-III muodostavaan väliaineeseen kohotetussa lämpötilassa. Liukenemislämpötila vaihtelee luonnollisesti valitun väliaineen mukaan. Se on kuitenkin tavallisesti suurempi kuin 40 °C, tavallisemmin suurempi kuin 50 °C. Polyetyleeniglykolipohjaisen väliaineen tapauksessa liukenemislämpötila on tavallisesti suurempi kuin 70 °C, esim. n. 75 - 130 °C. Saatu liuos sisältää sopivasti yli 5 p-%, edullisesti yli 10 p-%, esim. n. 40 - 60 p-% saakka, edullisemmin maksimi 20 p-% saakka, syklosporiinia liuoksen koko painosta. Siklosporiinin kiteytys suoritetaan tämän jälkeen jäädytyksen avulla, edullisesti suhteellisen pitkän ajanjakson aikana, esim. 10 - 35 min tai pidemmän ajanjakson aikana riippuen, kuinka paljon kiteitä halutaan kasvattaa.

Haluttaessa ytimen muodostus voidaan aloittaa esim. sonikoinnilla tai ympppäämällä. Käytettäessä esim. edellä kuvattua etanoli/polyetyleeniglykoli/H₂O-kiteidenmuodostusväliainetta on esim. havaittu, että ytimen muodostus voidaan aloittaa helposti lämpötiloissa n. 60 - 90 °C, esim. n. 65 - 85 °C käyttämällä n. 20,000 c.p.c. äänivärähtelyä. Kuten on myöhemmin esitetty esimerkissä 2, jatkamalla sonikointia tähän tapaan kiteytysvaiheen ajan voidaan saada mikrokiteitä, jotka ovat hienojakoisia ja joiden partikkelikoko on suhteellisen vakio.

Kiteiden kasvunopeus ja saatu kidekoko vaihtelee luonnollisesti riippuen valitusta väliaineesta ja

kiteytysolosuhteista, esim. siitä, käytetäänkö sonikointia ja mikä on tällöin taajuus. Esim. valmistettaessa myöhemmin kuvattuja galeenisia formulaatioita, käytetty CY-A/X-III on edullisesti hienojakoisessa muodossa, esim. keskimääräinen partikkelikoko on pienempi kuin 200 μM , esim. 0.5 - 200 μM . Kun saadut kiteet ovat suhteellisen suurikokoisia, voidaan luonnollisesti saada partikkelivalmisteita, joilla on halutut koko-ominaisuudet, konventionaalisten jauhatusmenetelmien avulla, esim. jauhamalla, valssaamalla, pulveroimalla, mikronoimalla tai muutoin fragmentoimalla partikkelit pienempikokoiseksi. Vaikka näin saadut partikkelimaiset valmisteet voivat olla täysin käyttökelpoisia useisiin tarkoituksiin, esim. valmistettaessa topikaalisia iholle saatettavia ainekokoomuksia, jauhamis- tai valssaus- tai vastaavien menetelmien käyttö ei useissa tapauksissa ole edullista. Tämä johtuu siitä, että tällaisista menetelmistä saaduilla tuotteilla on suhteellisen suuri partikkelikokojakauma ja niillä on suhteellisen karkea tai ärsyttävä rakenne kiteiden murtumisen johdosta. Lisäksi jauhatuksella on taipumusta hävittää fysikaaliset ominaisuudet luonnonkidepinnasta ja jauhatus on joka tapauksessa vaikeaa tai kallista toteuttaa, sillä samalla on säilytettävä vaadittavat steriilisyyolosuhteet, esim. valmistettaessa intra-artikulaariseen antoon tarkoitettuja galeenisia formulaatioita. Tämä vuoksi on tavallisesti edullisempaa suorittaa keksinnön mukainen menetelmä siten, että saadaan kiteitä, esim. mikrokiteitä, joiden dimensiot ovat halutulla loppupartikkelikokovälillä. Siten valmistettaessa esim. intra-artikulaaliseen tai muuhun parenteraaliseen käyttöön tarkoitettuja ainekokoomuksia, niin ei-jauhettujen mikrokiteisten CY-A/X-III partikkelivalmisteiden (so. CY-A/X-III mikrokiteet ovat natiivissa ei-murretussa muodossa, esim. niitä ei ole jauhettu, valssattu, mikronoitu tai muuten pienennetty) käyttö on edullista.

Sellaisten CY-A/X-III mikrokiteiden saamiseksi, joita voidaan käyttää suoraan ilman jauhatusta edellä kuvatulla tavalla, keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan sopivasti sekoittaen esim. sekoittimen avulla, 5 esim. kierrosnopeudella 200 - 300 r.p.m., joka voi nousta esim. 700 r.p.m. saakka kiteytyksen aikana, ja erityisesti käyttäen ultraäänivärähtelyä, esim. välillä 10,000 - 30,000 jaksoa/s, sopivasti n. 20,000 jaksoa/s.

Vaihtelemalla CY-A/X-III muodostavaa väliainetta ja sovittamalla jäähdytysnopeutta sekä sekoitusasetta uudelleenkiteytyksen aikana tunnettujen menetelmien mukaisesti ja kuten myöhemmin on esimerkinomaisesti esitetty voidaan valmistaa vaihtelevan keskimääräisen partikkelikoon omaavia CY-A/X-III mikrokiteitä, 10 jotka ovat esim. edellä esitetyn tai myöhemmin esitetyn mukaisia ja jotka sopivat käytettäväksi galeenisten formulaatiotyyppien yhteydessä.

Kuten edellä on esitetty keksinnön mukainen kiteytysmenetelmä suoritetaan edullisesti steriileissä olosuhteissa. Saadun CY-A/X-III puhdistus voidaan toteuttaa konventionaaliseen tapaan, esim. huuhtelemalla poletyleeniglykoli (300): vedellä esim. suhteessa 3-4:1 paino-osaa/pesemällä lämpimällä vedellä, kuten on kuvattu esimerkissä. Saatu CY-A/X-III otetaan talteen 25 muita siklosporiinimuotoja sisältämättömänä tai oleellisesti muita siklosporiinimuotoja sisältämättömänä, edullisesti puhtaassa tai oleellisesti puhtaassa muodossa. Edellä esitetty huuhteluvaihe auttaa estämään amorfisen siklosporiinin muodostumista.

30 Edellä esitetyn mukaisesti esillä oleva keksintö liittyy siklosporiiniin, joka on valmistettavissa millä tahansa edellä esitetyllä keksinnön mukaisella menetelmällä, kuin myös:

35 A^3 minkä tahansa edellä esitetyn kohdan A - A^2 mukaiseen CY-A/X-III:een, joka ei sisällä tai ei sisällä oleellisesti mitään muuta siklosporiinimuotoa, esim. ei sisällä tai ei sisällä olleellisesti siklosporiini-

- nin amorfista muotoa, CY-A/X-I:ta tai CY-A/X-II:ta;
- A⁴ minkä tahansa edellä esitetyn kohdan A - A³ mukaiseen CY-A/X-III:een puhtaassa tai oleellisesti puhtaassa muodossa;
- 5 A⁵ minkä tahansa edellä esitetyn kohdan A - A⁴ mukaiseen CY-A/X-III:een hienojakoisessa muodossa, jonka partikkelikoko-ominaisuudet ovat esim. edellä esitetyn tai myöhemmin esim. CY-A/X-III sisältävien galleenisten muotojen yhteydessä esitetyn mukaisia ;
- 10 A⁶ minkä tahansa edellä esitetyn kohdan A - A⁵ mukaiseen CY-A/X-III:een, joka on pääasiassa tai joka on täysin tai oleellisesti täysin jauhamatonta kidemateriaalia, esim. edellä kohdassa A⁵ esitetyn mukainen CY-A/X-III, jossa komponenttipartikkelit ovat
- 15 pääasiassa tai täysin tai oleellisesti täysin jauhamattomia mikrokiteitä; ja
- A⁷ minkä tahansa edellä esitetyn kohdan A - A⁶ mukaiseen CY-A/X-III:een steriilissä tai oleellisesti steriilissä tilassa, esim. farmaseuttiseen käyttöön sopivassa tilassa, erityisesti parenteraaliseen
- 20 käyttöön sopivassa tilassa, kuten tarkoitettuna annettavaksi parenteraalisena injektiona, esim. intra-artikulaarisena injektiona.
- Lisäksi esillä oleva keksintö liittyy:
- 25 C farmaseuttiseen ainekokoomukseen, joka sisältää
- a) aktiivisena aineena ortotrombisessa kidemuodossa olevaa siklosporiinia, sekä
- b) yhteensopivaa farmaseuttisesti hyväksyttävää laimennusainetta tai kantajaa.
- 30 Vaikka siklosporiini voi esiintyä ainekokoomuksissa kiinteässä (kiteinen) muodossa, ainekokoomukset voivat itsessään olla mitä tahansa sopivaa muotoa. Tällaiset ainekokoomukset voivat siten olla kiinteässä muodossa, kuten kapsелеina, tabletteina, pastilleina,
- 35 jauheena ja rakeina; puolikiinteässä muodossa kuten voiteina, geeleinä, emulsiovoiteina ja pastoina; kuin

myös nestemäisessä muodossa, joka esim. sisältää määritellyn, hienojakoisessa muodossa olevan siklosporiinikomponentin (esim. mikronoidussa tai mikropartikkelimaisessa muodossa), suspendoituna tai dispergoituna
5 sellaiseen nestemäiseen farmaseuttiseen laimennusaineeseen tai kantajaan, jossa valittu kidemuoto säilyy.

Edellä mainittuihin ainekokoomuksiin kuuluu sekä sellaiset järjestelmät, jotka sisältävät yhden siklosporiinia sisältävän faasin tai osaston, kuten
10 emulsiovoiteet, geelit, voiteet jne. edellä mainitun mukaisesti tai yksinkertaiset yhden osaston kapselit tai ampullit, esim. kovat tai pehmeät gelatiinikapselit tai injektioon tarkoitettut ampullit; kuin myös sellaiset järjestelmät, jotka sisältävät useita faaseja tai
15 osastoja. Siten keksintö liittyy esim. ainekokoomuksiin, jotka sisältävät siklosporiinia sisältävän faasin tai osaston sekä yhden tai useamman ei-siklosporiinia sisältävän faasin tai osaston, kuten päällyste-, kantaja-, hidastaja- tai plasebofaasin, ja/tai yhden tai
20 useamman ei-siklosporiinia sisältävän faasin tai osaston, joka sisältää muita lääkeaineita tai adjuvanttimateriaaleja. Tällaisia ovat esim. päällysteyt tabletit, joiden ydin koostuu ortotrombisessa kidemuodossa olevasta siklosporiinista, jota ympäröi esim. muut
25 siklosporiinia sisältämättömät päällystefaasit tai vastaavat; kuoritabletit (mantle tabletit), jotka sisältävät ortotrombisessa muodossa olevasta siklosporiinista koostuvan ytimen tai kuoren ja jotka on varustettu siklosporiinia sisältämättömällä kuorella tai
30 ytimellä; raeseokset, jotka sisältävät yhden ortotrombisessa kidemuodossa olevan raefaasin ja toisen siklosporiinia sisältämättömän raefaasin; ja jaetut kapselit, joissa on kaksi tai useampia osastoja, esim. sisäisellä seinällä jaetut kapselit, joista yksi osasto sisältää
35 ortotrombisessa muodossa olevaa siklosporiinia ja yksi osasto ei sisällä. Muut vaihtoehdot ja muunnelmat ovat ilmeisiä alan ammattilaiselle. Ainekokoomukset

sisältävät siklosporiinin edullisesti pääasiassa tai, edullisemmin täysin tai olleellisesti täysin ortotrombisessa kidemuodossa, CY-A/X-III.

Tällaiset ainekokoomukset sisältävät sopivasti
5 ainakin yhden ortotrombisessa kidemuodossa, CY-A/X-III, olevan siklosporiinifaasin tai osaston, jossa mainittu kidemuoto on tasaisesti jakautunut tai tasaisesti jaettavissa. Tällaisiin järjestelmiin kuuluu esim. homogeeniset emulsiovoiteet, voiteet, geelit ja vastaavat,
10 kuin myös nestemäiset järjestelmät, joiden sisältämä kiteinen siklosporiini on jakautunut homogeenisesti tai voidaan jakaa homogeenisesti esim. käsisekoituksella.

Edellä esitettyihin ainekokoomuksiin voi kuulua: topikaaliseen antoon, esim. dermaaliseen antoon
15 tai topikaaliseen silmään antoon, sopivat muodot; parenteraaliseen antoon, esim. infuusioon tai injektioon, sopivat muodot, johon kuuluu subkutaaninen tai intramuskulaarinen injektio ja, erityisesti, intraleesionalinen tai intra-artikulaarinen injektio; kuin myös
20 enteraaliseen antoon sopivat muodot, esim. peräpuikot, pessaarit ja vastaavat sekä oraaliset annosmuodot. Enteraaliset muodot, esim. oraaliset annosmuodot, ovat kuitenkin tavallisesti vähemmän edullisia.

Ototrombinen kiteinen siklosporiini, CY-A/X-
25 III, on edullisesti keksinnön mukaisissa ainekokoomuksissa hienojakoisessa muodossa, esim. mikronoituna-, mikropartikkelimaisena- tai jauhamattomana mikrokide-
muotona, edellä esitetyn mukaisesti. Sopiva partikkelikoko vaihtelee luonnollisesti riippuen kyseessä olevan
30 ainekokoomuksen luonteesta, sen käyttötarkoituksesta, antotavasta ja halutusta vaikutuksesta. Kuitenkin tavallisesti keskimääräinen partikkelikoko on sopivasti luokkaa 0.5 - 200 μm . Erityiset kokovälit, jotka liittyvät esim. oraalisen, topikaalisen tai injektioitavan
35 muodon valmistamiseen, on esitetty myöhemmin.

Topikaaliset muodot esim. dermaalista antoa tai topikaalista silmäänantoa varten, jotka on tarkoitettu esim. psoriasiksen tai atooppisen ihotaudin hoitoon tai sellaista silmän tautien tai tilojen hoitoon, jotka
5 vaativat immunosuppressiivista hoitoa, kuten silmän keskikalvontulehdus, konjuktiviitti, johon kuuluu keratoconjunctivitis sicca tai vernaalinen keratokonjuktiviitti, tai sarveiskalvosiirränäinen

Topikaalista tai dermaalista antoa varten tar-
10 koitetut geelit, emulsiovoiteet, voiteet ja vastaavat voidaan valmistaa millä tahansa tunnetulla ja yleisesti käytetyllä menetelmällä, esim. sekoittamalla ortotrombisessa kidemuodossa oleva siklosporiini sopivaan juoksevaan pohjamateriaaliin, esim. vesipitoiseen geeliin,
15 esim. vesipitoiseen selluloosaeetteripohjaiseen geeliin, yhdessä sopivien pinta-aktiivisten aineiden, sakeuttavien aineiden jne., kuten aerosiilin, kanssa.

Siklosporiinikomponentti on edullisesti hienojakoisessa muodossa, esim. sen keskimääräinen partikkelikoko on 0.5 - 200 μM . Edullisesti keskimääräinen partikkelikoko alle 60 - 80 μM , edullisemmin alle 40 μM , vielä edullisemmin alle 30 μM ja kaikkein edullisimmin alle 20 μM . Partikkelikokojakauma on edullisesti niin pieni kuin mahdollista. Edullisesti pääasiassa
20 kaikki partikkelit ovat kooltaan pienempiä kuin 60 - 80 μM .

Topikaaliseen silmäkäyttöön tarkoitettuihin, so. silmään saatettaviin, keksinnön mukaisiin ainekokoomuksiin kuuluu esim. sopivat sakeutetut suspensiot
30 tai dispersiot, jotka ovat esim. viskoosin silmätippavalmisteen tai silmäänsaatettavan rasvan tai geelin muodossa. Silmäänannettavien ainekokoomusten tapauksessa kiteisen siklosporiinimateriaalin keskimääräinen partikkelikoko on sopivasti alle 25 μM . Edullisemmin
35 pääasiassa kaikkien partikkeleiden koko on alle 25 μM . Tällaisten silmätippavalmisteiden keskimääräinen partikkelikoko on sopivasti välillä n. 0.1, tai edullisesti

n. 0.5, - n. 20 μM , tai edullisesti - n. 10 μM saakka.

Sellaisten kantajajärjestelmien, jotka on tarkoitettu dermaalisiin antomuotoihin tai käytettäväksi silmään saatettavissa valmisteissa, hydrofiilinen/lipofiilinen pitoisuus vaihtelee riippuen esim. kyseessä olevasta pinnasta, johon ainekokoomus saatetaan, kuten esim. riippuen kyseessä olevan käsiteltävän ihoalueen ominaisuuksista.

Topikaaliseen, erityisesti dermaaliseen antoon tarkoitettut ainekokoomukset sisältävät sopivasti sellaista kantajaväliainetta, johon aktiivinen aineosa (siklosporiinikomponentti) liukenee vain hieman. Tällaisissa ainekokoomuksissa siklosporiinikomponentin (CY-A/X-III) sopiva liukoisuus on alle 10 p-%, edullisesti alle 1.0 p-%. Edullisemmin liukoisuus on alle 0.1 p-%, edullisimmin alle 0.001 p-%.

Sopivia kantajaväliaineita ovat hydrofiiliset, veteen sekoittuvat kantajat, kuin myös hydrofobiset kantajat.

Hydrofiiliset, veteen sekoittuvat kantajakomponentit ovat sopivasti suhteellisen vähän haihtuvia. Tällaisia sopivia kantajakomponentteja ovat esim. nestemäiset polalkyleeniglykolit, propyleeniglykoli, glyseroli ja etyleeniglykoli. Sopivia polyalkyleeniglykoleita ovat erityisesti nestemäiset polyetyleeniglykolit, joiden molekyylipaino on esim. aina n. 600 saakka, kuten n. 250 - 450, erityisesti n. 300.

Esim. topikaaliseen antoon tarkoitettut tyyppilliset ainekokoomukset sisältävät:

- 30 C¹ a) ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa olevaa siklosporiinia, CY-A/X-III, joka on esim. jonkin edellä esitetyistä kohdista A - A⁷ mukaista;
b) hydrofiilistä veteen sekoittuvaa kantajaa, joka on esim. edellä kuvatun mukaista; ja valinnaisesti
35 c) farmaseuttista laatua olevaa vettä.

Komponentin (a) määrä on sopivasti luokkaa n. 0.1 - n. 30.0 p-%, edullisesti n. 0.5 tai 1.0 - 20 p-%,

esim. n. 1.0, 2.0, 5.0 tai 10.0 p-% koko ainekokoomuksen painosta. Komponenttien (b) ja (c) suhde on sopivasti 1:0 - 1:20 paino-osaa. Komponenttien (b) ja (c) suhde on edullisesti 1:0.5 - 1:5, esim. 1:1 - 1:3, edullisimmin 1:1.5 - 1:2.5, paino-osaa.

Tällaiset ainekokoomukset sisältävät edullisesti lisäksi:

d) pinta-aktiivista ainetta.

Sopivia komponentteja (d) ovat mm.

d¹) luonnon kasviöljytriglyseridien ja polyalkyleenipolyolien trans-esteröintituotteet. Tällaiset trans-esteröidyt tuotteet ovat ennestään tunnettuja ja ne voidaan saada esim. US patenttijulkaisussa 3,288,824 kuvattujen yleisten menetelmien mukaisesti. Näihin kuuluu erilaisten luonnon (esim. ei-hydrattujen) kasviöljyjen, kuten maissiöljyn, ydinöljyn (kernel oil), manteliöljyn, jauhetun pähkinäöljyn, oliiviöljyn ja palmuöljyn ja näiden seosten sekä polyetyleeniglykolien, erityisesti 200 - 800 keskimääräisen molekyylipainon omaavien polyetyleeniglykolien, transesteröintituotteita. Sellaiset tuotteet ovat edullisia, jotka saadaan 2 mol-osan luonnon kasviöljytriglyseridin ja 1 mol-osan polyetyleeniglykolin (jonka keskimääräinen molekyylipaino on esim. 200 - 800) transesteröinnillä. Edellä määritellyt transesteröintimuodot ovat tunnettuja ja niitä on kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä "Labrafil" [kts. Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe", 2. korjattu ja laajennettu painos (1981), vol., s. 539]. Erityisen hyödyllisiä ainekokoomusten komponentteja ovat: Labrafil M 1944 CS, joka on ydinöljyn (kernel oil) ja polyetyleeniglykolin transesteröintituote, jonka happoluku on n. 2, saippuoitumisluku 145 - 175 ja jodiluku 60 - 90; ja Labrafil M 2130 CS, joka on C₁₂-C₁₈-glyseridin ja polyetyleeniglykolin transesteröintituote, jonka sp. on n. 35 - 40 °C, happoluku alle 2, saippuoitumisarvo n.

185 - 200 ja jodiluku alle 3.

- d²) Luonnon tai hydratun risiiniöljyn ja etyleenioksidin reaktiotuotteet. Tällaiset tuotteet voidaan saada tunnetulla tavalla, esim. antamalla luonnon tai hydratun riisiniöljyn reagoida etyleenioksidin kanssa esim. molaarisessa suhteessa n. 1:35 - n. 1:60, ja mahdollisesti poistamalla polyetyleeniglykolikomponentti tuotteesta, esim. DE patenttijulkaisuissa 1,182,388 ja 1,518,819 esitettyjen menetelmien mukaisesti. Erityisen sopivia ovat erilaiset pinta-aktiiviset aineet, jotka ovat saatavilla tavaramerkillä Cremophor. Hyvin sopivia ovat Cremophor RH 40, jonka saippuoitumisluku on n. 50 - 60, happoluku alle 1, jodiluku alle 1, vesipitoisuus (Fischer) alle 2 %, n_d^{60} n. 1,453 - 1,4578 ja HLB n. 14 - 16; Cremophor RH60, jonka saippuoitumisluku on n. 40 - 50, happoluku alle 1, jodiluku alle 1, vesipitoisuus (Fischer) 4.5 - 5.5 %, n_d^{25} n. 1,453 - 1,57 ja HLB n. 15 - 17, ja Cremophor EL, jonka molekyypaino (höyryosmometri) on n. 1630, saippuoitumisluku n. 65 - 70, happoluku n. 2, jodiluku n. 28 - 32 ja n_d^{25} n. 1,471. Tähän tarkoitukseen ovat lisäksi sopivia erilaiset pinta-aktiiviset aineet, jotka ovat saatavilla tavaramerkillä Nikkol, esim. Nikkol HCO-60. Mainittu Nikkol HCO-60 tuote on hydratun riisiniöljyn ja etyleenioksidin reaktiotuote, jolla on seuraavat ominaisuudet: happoluku 0.3; saippuoitumisluku 47.4; hydroksiarvo 42.5; pH (5 %) 4.6; väri APHA = 40; sp. = 36.0 °C; jäätymispiste = 32.4 °C; H₂O-pitoisuus (% KF) = 0.03.
- d³) polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoesterit tai polysorbaatit, esim. jotka ovat tunnettuja ja jotka ovat kaupallisesti saatavilla esim. tavaramerkillä Tween ja Armotan (kts. Fiedler, 2 ss. 745 - 746 ja 972 - 975) sisältäen Tween-tuotteet ja 20 [polyoksietylenei(20)sorbitaanimonolauraatti], 40 [polyoksietylenei(20)sorbitaanimonopalmitaatti],

- 60 [polyoksietylenei(20)sorbitaanimonostearaatti],
65 [polyoksietylenei(20)sorbitaanitristearaatti],
80 [polyoksietylenei(20)sorbitaanimono-oleaatti],
85 [polyoksietylenei(20)sorbitaanitrioleaatti],
5 21 [polyoksietylenei(4)sorbitaanimonolauraatti],
61 [polyoksietylenei(4)sorbitaanimonostearaatti], ja
81 [polyoksietylenei(5)sorbitaanimono-oleaatti].
d⁴) polyoksietyleenirasvahappoesterit, esim. polyok-
sietyleenisteariinihapon esterit, jotka ovat tunnet-
10 tuja ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Myrj
(kts. Fiedler, 2 s. 636), kuin myös polyoksiety-
leenirasvahappoesterit, jotka ovat tunnettuja ja
kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Cetiol HE
(kts. Fiedler, 1, s. 228), ja polyoksietyleenin
15 rasva-alkoholieetterit, esim. poly-oksietyleenis-
tearyylieetteri, -oleyyлиеetteri, tai -setyyлиеette-
ri, esim. jotka ovat tunnettuja tavaramerkillä Brij
(kts. Fiedler, 1, 184 - 186) esim. Brij 78 ja 96, ja
Cetomacrogel 1000 (kts. Fiedler, 1, 229).
20 d⁵) Polyoksietylenei-polyoksipropyleenikopolymeerit,
esim. jotka ovat tunnettuja ja kaupallisesti saata-
villa tavaramerkillä Pluronic ja Emkalyx (kts. Fied-
ler, 2, ss. 720 - 722).
d⁶) Sorbitaanirasvahapon esterit, esim. jotka ovat
25 tunnettuja ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkil-
lä Span, esim. sisältäen sorbitaanimonolayryyli, -
monopalmityyli-, -monostearyyli-, -tristearyyli-, -
mono-oleyyli- ja -trioleyyliesterit - kts. Fiedler
2, ss. 850 - 851.
30 d⁷) Osittaiset glyseridit, esim. tuotteet, jotka
sisältävät mono- ja/tai di-glyseridikomponentteja,
kuten mono-/di-/tri-glyseridi/vapaa-glyserolipoh-
jaisten pinta-aktiivisten aineiden seoksia, kuin
myös esim. glyserolimonostearaatteja ja glyserolimo-
35 no-oleaatteja. Esimerkkeinä tällaisista tuotteista
ovat tuotteet, jotka ovat tunnettuja ja kaupallises-
ti saatavilla tavaramerkillä Imwitor (kts. Fiedler,

1, s. 491) esim. Imwitor 191 ja Imwitor 780[<] ja Softigen (kts. Fiedler, 2, s. 833), esim. Softigen 701.

5 d⁸) Ioniset pinta-aktiiviset aineet tai emulgoivat aineet, kuten natriumlauryylisulfaatti ja natriumsetostearyylisulfaatti.

Komponenttien (d) sisältyessä ainekokoomukseen niiden määrä on sopivasti maksimiin 30 p-%, edullisesti maksimiin 15 p-% saakka ainekokoomuksen koko painosta.

10 Sopivimmin komponentteja (d) on n. 0.5 - n. 10 p-%, esim. n. 1.0 p-% ainekokoomuksen koko painosta.

Tällaiset ainekokoomukset sisältävät edullisesti myös:

e) sakeuttavaa ainetta.

15 Sopivia komponentteja (e) ovat esim.:

e¹) polymetyyliakrylaattihartsit, esim. jotka ovat tunnettuja ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Eudispert (kts. Fiedler, 1, 371 - 372).

20 e²) Selluloosajohdannaiset, kuten etyyli-, propyyli-, metyyli-, hydroksipropyyli- ja karboksimeetyyliselluloosat.

e³) polyvinyylihartsit, kuten polyvinyylialkoholit ja polyvinyylipyrrolidonit, kuin myös muut polymeeriset materiaalit kuten gelatiini, alginaatit, pektiinit, traganttikumi, arabikumi, ksantaanikumi, sekä polyakryylihapot, esim., jotka ovat tunnettuja ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Carbopol (kts. Fiedler, 1, 206 - 207).

30 e⁴) Materiaalit, kuten silikageeli, bentoniitti ja magnesiumalumiinisilikaatti.

Komponenttien (e) sisältyessä ainekokoomukseen niitä on sopivasti aina 20 p-%, edullisesti aina 10 p-% saakka ainekokoomuksen koko painosta. Edullisimmin komponentteja (e) on läsnä n. 0.5 - n. 15 %, esim. n.

35 1.0 - n. 3.0 p-% ainekokoomuksen koko painosta.

Tällaiset ainekokoomukset sisältävät lisäksi antimikrobiainetta, kuten metyyli-*paraben*ia, propyyli-

parabenia, bentsalkoniumkloridia tai bentsyylialkoholia, esim. 0.05 - 0.5 p-% suuruisena määränä tai, bentsyylialkoholitapauksessa, aina 2.0 p-%, esim. n. 0.1 p-%, tai bentsyylialkoholin tapauksessa n. 1.0 p-% ainekokoomuksen koko painosta.

Vaihtoehtoisiin kantajaväliaineisiin kuuluu hydrofobiset materiaalit, jotka esim. täyttävät edellä mainitun liukenemiskriteerin aktiiviseen aineosaan nähden. Muut edulliset esim. topikaaliseen antoon tarkoitetut ainekokoomukset sisältävät

C² a) ei-solvaattisessa ortotrombisessa kiteisessä muodossa olevaa siklosporiinia, CY-A/X-III, joka on esim. jonkin edellä esitetyn kohdan A - A⁷ mukaista; ja f) hydrofobista kantajaa, joka on esim. edellä esitetyn mukaista.

Ainekokoomuksessa olevan komponentin (a) määrä on edullisesti kohdassa C¹ kuvatun mukainen. Sopivia komponentteja (f) ovat esim. petrolijohdannaiset, kuten mineraaliöljy, rasvat ja hyytelöt, esim. vaseliini (mineraalirasva tai petrolihyytelö), nestemäinen vaseliini (valkoinen mineraaliöljy tai nesteparaffiini), tai tunnetut tuotteet, jotka ovat kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä vaseliini [kts. Fiedler, loc. cit. 2, 986], kuin myös ei-ioniset lanoliinipohjaiset johdannaiset, jotka ovat esim. saatavilla tavaramerkillä Amerchol, esim. Amerchol CAB [Fiedler, 1, 119 - 120].

Muita sopivia komponentteja (f) ovat esim. luonnon ja tyydytetyt kasviöljyt ja -rasvat, esim. fraktioidut kookosöljyt, jotka ovat tunnettuja ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Miglyol, esim. Miglyol 812 (kts. Fiedler, 2, 616) ja maapähkinä- ja tyydytetyt maapähkinäöljyt, kuin myös korkeammat rasvat tai haaroittuneet ketjualkoholit sekä rasvaesterit, kuten steariinialkoholi, setyylipalmitaatti ja 2-oktyylidodekanoli, joka on tunnettu ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Eutanol G (kts. Fiedler, 1,

375).

Tällaiset ainekokoomukset voivat sisältää myös yhtä tai useampaa edellä kuvattua komponenttia (d) (e) kuten myös yhtä tai useampaa antimikrobista ainetta, esim. edellä kuvatun mukaista.

Erityisesti tällaiset ainekokoomukset voivat lisäksi sisältää yhtä tai useampaa komponenttia (d) sopivasti aina 30 p-%, edullisemmin aina 20 p-% saakka, sopivammin n. 1 - n. 15 p-% ainekokoomuksen koko painosta.

Hydrofobisiin aineisiin pohjautuvat ainekokoomukset, jotka ovat C² mukaisia ja jotka sisältävät emulgoivaa komponenttia (d), voidaan myös valmistaa emulsiovoiteiden tai emulsioiden muotoon lisäämällä vettä. Saadut emulsiovoiteet tai emulsiot voivat olla joko öljy-vedessä- tai vesi-öljyssä-tyyppiä. Tällaisten ainekokoomuksien vesimäärä voi siten vaihdella esim. 5 - 80 p-%, edullisesti 20 - 70 p-% ainekokoomuksen koko painosta.

Yhdistettynä ollessaan komponenttien (e)/antimikrobisen aineen määrät ovat samoja tai samaa luokkaa kuin on esitetty edellä kohdassa C¹ kuvattujen keksinnön mukaisten ainekokoomusten yhteydessä.

Minkä tahansa topikaalisen muodon käytetty määrä vaihtelee luonnollisesti riippuen ainekokoomuksen konsentraatiosta, hoidettavasta tilasta ja halutusta vaikutuksesta, kuin myös, dermaalisen käytön tapuksessa, leivitysalasta. Dermaaliseen antoon tarkoitettujen ainekokoomusten tapauksessa, esim. hoidettaessa psoriasisista tai atooppista ihotautia, käytetyt määrät ovat yleisesti riittäviä tuottamaan siklosporiiniannoksen, joka on luokkaa n. 0.1 - n. 5 mg/cm², esim. n. 0.5 mg/cm² annettaessa esim. kaksi kertaa päivässä haluttuun kohtaan. Silmävalmisteiden tapauksessa anto voidaan sopivasti suorittaa käyttämällä valmisteita, jotka sisältävät n. 0.1 - n. 10 p-%, esim. 1.0 tai 2.0 p-% siklosporiinia annettuna tippoina kumpaankin silmään 1

- 3 kertaa päivässä.

INJEKTOITAVAT MUODOT, jotka on tarkoitettu esim. subkutaaniseen, intramuskulaariseen tai muuhun parenteraaliseen injektioon, kuten erityisesti intra-artikulaariseen injektioon esim. hoidettaessa arttiittisia tauteja, kuten nivelreumaa; tai intraleesionaaliseen injektioon, esim. hoidettaessa psoriasista

Dispersiot, suspensiot, emulsiot ja muut vastaavat ainekokoomukset, jotka sopivat injektoivaksi, voidaan valmistaa millä tahansa tunnetulla ja yleisesti käytetyllä menetelmällä, esim. dispergoimalla, suspendoimalla tai muulla tavoin jakamalla hienojakoisessa onrtotrombisessa kidemuodossa oleva siklosporiini sopivaan nestemäiseen kantajaväliaineeseen ja lisäämällä asianmukaisia emulgoivia, pinta-aktiivisia stabiloivia tai flokkuloivia aineita jne. Tällaisissa ainekokoomuksissa siklosporiinikomponentin keskimääräinen partikkelikoko on edullisesti alle $100\ \mu\text{M}$, edullisemmin alle $50\ \mu\text{M}$, edullisimmin alle $20\ \mu\text{M}$. Keskimääräinen partikkelikoko on sopivasti luokkaa 0.1 tai 0.5 aina 20 , 50 tai $100\ \mu\text{M}$ maksimiin saakka.

Kun injektoitavat muodot on tarkoitettu käytettäväksi esim. subkutaanisena tai intramuskulaarisena injektiona, esim. pitkäaikaisen vaikutuksen aikaansaamiseksi, niin suuremman partikkelikoon käyttö on tällöin mahdollista. Kun tällaisia muotoja on tarkoitettu intraleesionaalisesti käytettäväksi tai, erityisesti, intra-artikulaarisesti käytettäväksi, niin tällöin voidaan käyttää hienompijakoisia partikkelivalmisteita. Tällaiseen käyttöön sopiva keskimääräinen partikkelikoko on esim. luokkaa n. 0.1 tai n. 0.5 - n. $20\ \mu\text{M}$, kuten n. 5 - $15\ \mu\text{M}$.

Injektoitavien muotojen sisältämien partikkelien stabiilisuuden saavuttamiseksi, esim. suurempien kidepartikkelien koon kasvun pienempien partikkeleiden kustannuksella estämiseksi, partikkelit ovat kooltaan edullisesti niin yhdenmukaisia kuin mahdollis-

ta. Maksimi- ja minimipartikkelikoon vaihtelu on edullisesti alle n. 50 μM , edullisemmin n. 20 μM .

Vaikka haluttu partikkelikoko voidaan saavuttaa käyttämällä sopivia jauhatusmenetelmiä, esim. mikronointia, niin, partikkelikokovaihtelun minimoimiseksi, fragmentoituneiden partikkeleiden läsnäolon välttämiseksi, kidepinnan modifikaatioiden estämiseksi, esim. kostumisominaisuuksien säilyttämiseksi, ja vaadittujen steriilisyyksvaatimusten toteuttamisen helpottamiseksi on tavallisesti edullisempaa käyttää jauhamattomia mikrokiteitä, so. kiteitä, jotka on kasvatettu halutun kokoisiksi edellä esitetyn mukaisesti.

Edellä esiteyt injektoivat ainekokoomukset sisältävät siten edullisesti:

- 15 C³ a) hienojakoisessa, ei-solvaattisessa ortotrombises-
sa, kiteisessä muodossa olevaa siklosporiinia,
CY-A/X-III, joka on esim. jonkin edellä esitettyjen
kohtien A - A⁷, erityisesti A⁶ ja A⁷, mukaista, jakaantuneena tai jaettavissa olevana,
20 b) injektoitavaa kantajaväliainetta.

Sopiva kantaja-väliaine on erityisesti farmaseuttista laatua oleva vesi.

Kohdan C³ mukaisesti määritellyt ainekokoomukset sisältävät lisäksi edullisesti

- 25 g) pinta-aktiivista ainetta dispergoivana tai emulgoivana aineena ja/tai flokkuloivaa ainetta partikkeleiden jakautumisen helpottamiseksi tai säilyttämiseksi koko kantajafaasin alueella.

Sopivia pinta-aktiivisia komponentteja (g) ovat
30 polyoksietyleenisorbitaanirasvahappojen esterit tai polysorbaatit, esim. jotka on kuvattu kohdassa (d³) edellä, kuten Tween 80 tai Polysorbaatti 80 (kts. Fiedler, 2, s. 746). Sopivia flokkuloivia aineita (g) ovat etyleenidiamiinitetra-asetatti ja sen suolat, esim. kal-
35 sium EDTA ja natrium EDTA, kuin myös muut vastaavat gelatoivat aineet, sekä peptisoivat aineet, kuten sukkiini- tai sitruunahappo.

Partikkelikokojakautumisen säilyttämiseksi on edullista lisätä myös stabiloivaa ainetta. Sopivia stabiloivia aineita ovat esim. gelatiinit tai modifioidut gelatiinit, kuten plasmalaajentaja (plasma expander), joka on tunnettu ja kaupallisesti saatavilla tavaramerkillä Gelafundin ja Haemaccel, tai erittäin puhtaiden kollageenihydrolysaattien kylmään veteen liukenevat gelatiinit.

10 C³ mukaiset ainekokoomukset voivat sisältää myös yhtä tai useampaa antimikrobiainetta, esim. edellä kuvattua ainetta, kuin myös peptisoivia aineita, kuten sukkiini- tai sitruunahappoa.

C³ mukaisten ainekokoomusten komponenttisuhte (a):(b) on sopivasti luokkaa 1:10 - 1:1000, edullisesti luokkaa 1:50 - 1:200, esim. n. 1.100 paino-osaa.

Jotta partikkeleiden stabiilisuus ei kohtuuttomasti muuttuisi, komponenttina (g) olevia pinta-aineita käytetään edullisesti vain pieninä pitoisuuksina, esim. luokkaa 0.1 - 2.0 p-%, sopivasti n. 1 p-% komponentin (a) painosta. Ainekokoomuksen sisältäessä flokkuloivaa ainetta flokkuloivan aineen ja komponentin (a) suhde on edullisesti luokkaa 1:3 - 1:8 paino-osaa, esim. n. 1:5 paino-osaa. Ainekokoomuksen sisältäessä stabiloivaa ainetta suhde komponentti (a):stabiloiva ainesuhde on edullisesti luokkaa 1:5 - 1:30, edullisemmin 1:10 - 1:30, esim. n. 1:20 paino-osaa. Ainekokoomuksen sisältäessä peptisoivaa ainetta peptisoivan aineen ja komponentin (a) suhde on sopivasti luokkaa 1:1 - 1:10, esim. n. 1:15 paino-osaa.

30 Injektoita varten tarkoitetuissa yksikköannosmuodoissa oleva siklosporiinimäärä vaihtelee luonnollisesti riippuen esim. hoidettavasta tilasta, injektointikohdasta ja halutusta vaikutuksesta, esim. halutaanko pitkäaikainen vaikutus vai suhteellisen nopea vapautuminen ympäröiviin kudoksiin. Yksittäiset annosmuodot sisältävät edullisesti n. 10 - 500 mg, erityisesti n. 20 - 100 mg siklosporiinia/annos.

Käyttökelpoiset yksikköannosmuodot voivat luonnollisesti olla paljon monimutkaisempia järjestelmiä, esim. kaksoiskammioruiskuja tai ruiskusäiliötä, joissa partikkelimainen siklosporiini ja muut sopivat komponentit, esim. stabiloiva tai antimikrobinen aine, on yhdessä säiliössä ja kantajaväliaine on toisessa säiliössä, jolloin molempien säiliöiden komponentit saataan seokseksi, esim. ruiskun mäntää painettaessa. Tällaiset kaksoiskammioruiskujärjestelmät ovat ennestään hyvin tunnettuja.

ORAALISET ANNOSMUODOT, jotka on tarkoitettu esim. edellä mainittujen autoimmuuni- ja muiden tautien ja tilojen hoitoon, kuten estettäessä siirrännäisten hylkimisreaktiota

Vaikkakin edellä esitetyn mukaisesti oraaliset annosmuodot ovat tavallisesti vähemmän mielenkiintoisia ja siten vähemmän edullisia, nämä muodot kuuluvat myös keksinnön yhteyteen.

Oraaliset annosmuodot voidaan valmistaa käyttäen mitä tahansa sopivaa tekniikan tasosta tunnettua kantajaa tai kantajaväliainetta. Nestemäiset tai puolikiinteät oraaliset annosmuodot voivat esim. sisältää ortotrombisessa kidemuodossa olevaa siklosporiinia, CY-A/X-III, sekä farmaseuttisesti hyväksyttäviä laimennusaineita tai kantajia, joihin kidemuoto on liukenematon tai oleellisesti liukenematon. Tällaisiin kantajiin ja laimennusaineisiin kuuluu esim. luonnon kasviöljytriglyseridien ja polyalkyleenipolyolien transesteröintituotteet, joita on kuvattu kohdassa (d¹), kuten Labrafil, kuin myös luonnon tai hydratun risiiniöljyn ja etyleenioksidin reaktiotuotteet, jotka on kuvattu kohdassa (d²), erityisesti nestemäiset cremophore-tuotteet, kuten Cremophore EL.

Siklosporiini on edullisesti hienojakoisessa muodossa, jonka keskimääräinen partikkelikoko on esim. 0.5 - 200 μM , sopivasti luokkaa esim. 0.5 - 30 μM ,

edullisesti vähemmän kuin 20 μM , kuten 0.5 - 10 μM .

Annon helpottamiseksi edellä mainitut ainekokoomukset on edullisesti saatettu koviin tai pehmeisiin gelatiinikapseleihin.

5 Yksikköannosmuodot oraalista antoa varten sisältävät sopivasti n. 25 - n. 75, tai aina 200 saakka, esim. n. 50 tai 100 mg siklosporiinia/yksikköannos. Tällaiset muodot annetaan esim. 1 - 4 kertaa päivässä yksittäisten potilaiden seerumisiklosporiinipitoisuuksien saavuttamiseksi (esim. määritettynä RIA avulla),
10 jotka pitoisuudet ovat samoja tai samaa luokkaa kuin konventionaalisella siklosporiinihoidolla, esim. kun käytetään saatavilla olevaa siklosporiinin oraalista liuosta, saavutetut pitoisuudet.

15 Aineosat, joihin on tässä yhteydessä viitattu tai jotka on määriteltty esitettyjen farmaseuttisten ainekokoomusten komponentteina, katsotaan sopiviksi vaadittuun farmaseuttiseen käyttöön. Esim. oraaliseen antoon tarkoitettujen ainekokoomusten aineosien tapauksessa aineosat ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä; tai
20 topikaaliseen antoon tarkoitettujen ainekokoomusten aineosien tapauksessa aineosat ovat topikaalisesti, esim. dermaalisesti tai okulaarisesti, käytettäviä, hyväksyttäviä tai siedettäviä.

25 Muut galeeniset muodot, jotka on tarkoitettu annettaviksi samoja tai vaihtoehtoisia teitä kuin edellä kuvatut, ovat ilmeisiä alan ammattilaiselle.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksinnön mukaista menetelmää ja menetelmällä valmistetun CY-A/X-III:n käyttökelpoisuutta galeenisisa valmisteissa.

ESIMERKKI 1:

CY-A/X-III valmistus

35 a) 100 g amorfisessa muodossa olevaa siklosporiinia liuotetaan sekoittaen 400 g polyetyleeniglykoli 300 liuokseen 50 °C. CY-A/X-III muodostuminen alkaa pian

- liukenemisen tapahduttua. Liuoksen annetaan seistä 24 - 48 h n. 35 - 40 °C kiteytymisen loppuunsaattamiseksi, jonka jälkeen liuos laimennetaan 1000 ml vedellä samalla voimakkaasti sekoittaen, saatu sakka erotetaan suodattamalla, pestään H₂O jäljelle jääneen polyetyleeniglykolin poistamiseksi ja kuivataan saaden CY-A/X-III oleellisesti puhtaassa muodossa: sp. = 195 °C, partikkelikoko = n. 100 - 200 μM.

- CY-A/X-III muodot voidaan valmistaa analogisesti edellä esitetyn menetelmän kanssa, mutta käyttäen liuottimena seuraavia materiaaleja polyetyleeniglykoli 300 sijasta.

<u>Liuotin</u>		<u>Sp. saadulle</u> <u>CY-A/X-III (°C)</u>
15	b) polyetyleeniglykoli 300/ Cremophore RH 40 (1:1 tilavuutena)	---
	c) Cremophore EL	190
	d) Solutol HS 15	188
20	e) Gelucire 44/14	180
	f) Myrj 52	184
	g) Tween 80	186
	h) Cremophor RH40	190

- 25 Jokaisessa tapauksessa saatu keskimääräinen partikkelikoko on luokkaa n. 50 - n. 200 μM. Määritetty kidehilarakenne vastaa edellä esitettyä. Röntgendifraktiotulokset on esitetty taulukossa III ja kuvassa IV.

30 ESIMERKKI 2:

CY-A/X-III valmistus

- 20 g CY-A/X-I muodossa olevaa siklosporiinia liuotetaan 60 ml etanoliin ja kondensoidaan 1/6 osaan alkuperäisestä tilavuudesta tislamalla alipaineessa yli 60 °C lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään 160 ml polyetyleeniglykolia (MW 300) + 20 ml H₂O hitaasti 50 - 85 °C samalla sekoittaen 300 r.p.m. Utraäänivibraat-

tori/sekoittaja asennetaan operoimaan 20000 c.p.c. Ytimen muodostus alkaa 65 - 75 °C 3 - 5 min aikana. Saatu dispersio jäähdytetään lineaarisesti 10 - 20 min aikana 40 °C lämpötilaan jatkuvalla sekoituksella 700
5 r.p.m. ja ultraäänivärähtelyllä. Saatu paksu pastamainen seos suodatetaan, huuhdellaan polyetyleeniglykolilla (MW 300)/H₂O (3:1 tilavuusosaa), pestään lämpimällä vedellä (30 °C) ja kuivataan 50 °C lämpötilassa korkeapaineessa saaden CY-A/X-III puhtaassa muodossa:
10 sp. = 192 °C. Partikkelikoko = 3 - 15 μM. Määritetty kidehilarakenne vastaa edellä esitettyä. Röntgendifraktiotulokset on esitetty taulukossa III ja kuvassa IV.

Toistokokeet osoittavat, että kidekokoon vaikuttaa ytimenmuodostuslämpötila ja kiteiden kasvunopeus
15 enemmän kuin menetelmän kesto. Siten ytimenmuodostuksen aloitus n. 75 °C ja kiteytyksen jatkaminen samassa lämpötilassa tuottaa keskimääräisen kidepartikkelikoon n. 50 μM.

20 ESIMERKKI 3:

Oraaliseen antoon tarkoitettun galeenisen muodon valmistus.

3.1. Gelatiinikapselivalmisteet I

Suspensio, joka sisältää 20 p-% esimerkin 1
25 mukaisella menetelmällä saatua CY-A/X-III ja Gelucirea 44/14 jauhetaan kolloidimyllyllä kohotetussa lämpötilassa niin kauan, kunnes keskimääräinen CY-A/X-III partikkelikoko on luokkaa 0.5 - 10 μM. Kovaliiivatekapselit koko 2 täytetään 250 mg annoksina saadulla jauhetulla suspensiolla, jolloin jokainen kapseli sisältää
30 50 mg siklosporiinia (CY-A/X-III) aktiivisena aineosana.

3.2. Gelatiinikapselivalmiste II

35 Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti saatu CY-A/X-III jauhetaan kolloidimyllyssä, kunnes keskimääräinen CY-A/X-III partikkelikoko on luokkaa 0.5 - 20 μM.

Tämän jälkeen yksittäiset 50 mg annokset seostetaan 200 g Cremophore EL kanssa ja saatetaan kovaliiivatekapseliin koko 2, jolloin jokainen kapseli sisältää 50 mg siklosporiinia (CY-A/X-III) aktiivisena aineosana.

5

ESIMERKKI 4:

Topikaaliseen käyttöön tarkoitettujen galeenisten muotojen valmistus

4.1. Geelivalmiste I

- 10 Esimerkin 1 mukaisella menetelmällä saatu CY-A/X-III mikronoidaan käyttäen air-jet-myllyä. Mikronoitu tuote, jonka maksimi partikkelikoko on 60 - 70 μM ja keskimääräinen partikkelikoko on 2 - 10 μM , yhdistetään ja seostetaan konventionaaliseen tapaan alla esitetyn
- 15 taulukon aineosiin vesipitoisen geelin saamiseksi, joka sisältää 10 p-% siklosporiinia (CY-A/X-III) ja joka sopii topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon.

20	<u>Aineosa</u>	<u>p-%</u>
	a) Siklosporiini (mikronoitu CY-A/X-III)	10.0
	b) polyakryylihappo (carbopol 934P)	
	0.5	
	c) NaOH-liuos (5 %)	3.0
25	d) metyyliiparaben	
	0.07	
	e) propyyliiparaben	0.03
	f) H ₂ O (farmaseuttista laatua)	100.0 % saakka

4.2. Geelivalmiste II

	<u>Aineosa</u>	<u>p-%</u>	
		Ainekokoomus A	Ainekokoomus B
5	a) siklosporiini (mikronoitu CY-A/X-III)	1.0	10.0
	b) Polyetyleeniglykoli 300	30.0	30.0
	c) Labrafil M 2130 CS	1.0	1.0
	d) Carbopol 934 P	1.0	1.0
10	e) Natriumhydroksidi 5%	6.0	6.0
	f) metyyliiparaben	0.07	0.07
	g) propyyliiparaben	0.03	0.03
	h) H ₂ O (farm. laatua)	51.9	60.9
15		100.0 %	100,0 %

- a) on valmistettu edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti. c), f) ja g) liuotetaan b):hen lämmittämällä ja saatu seos jäädytetään huoneenlämpötilaan. Tämän jälkeen saatu liuos dispergoidaan veteen h). Lisätään d) ja saatu seos homogenisoidaan dispersion aikaansaamiseksi. Lisätään a) ja seos homogenoidaan jälleen. Seoksen neutraloimiseksi lisätään e) sekoittaen ja saatu geeli saatetaan topikaaliseen käyttöön, kuten psoriasiksen hoitoon, tarkoitettuihin puristettaviin putkiin.

4.3. Voidevalmiste

	<u>Aineosa</u>	<u>p-%</u>	
		Ainekokoomus A	Ainekokoomus B
30	a) siklosporiini (mikronoitu CY-A/X-III)	1.0	10.0
	b) Amerchol CAB	2.0	2.0
	c) nestemäinen parafiini	42.0	37.5
35	d) valkoinen vaseliini	55.0	50.5
		100.0 %	100.0 %

- a) valmistetaan edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti. b), c) ja d) ja sulatetaan keskenään ja sekoitetaan sekä listään a) n. 30 °C lämpötilassa. Partikkelit jakautuvat käytettäessä homogenisaattoria.
- 5 Saatu voide jäähdytetään ja saatetaan topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon, tarkoitettuihin puristettaviin putkiin.

4.4 EMULSIOVOIDEVALMISTE

10

<u>Aineosa</u>	<u>p-%</u>
a) siklosporiini (mikronoitu CY-A/X-III)	1.0
b) polysorbaatti 60	5.0
15 c) setyylistearyylialkoholi	10.0
d) glyseroli 85 % 10.0	
e) valkoinen vaseliini	24.0
f) metyyliiparaben	
20 0.07	
g) propyyliiparaben	0.03
h) H ₂ O (farm. laatua)	49.0
	100.0 %

25

- a) valmistetaan edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti, yhdistetään komponentteihin b) - h) edellä esitetyn kohdan 4.3 mukaisesti ja saatu rasva saatetaan topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon,
- 30 tarkoitettuihin puristettaviin putkiin.

4.5 VOIDEVALMISTE

- Suspensio, joka sisältää 20 p-% CY-A/X-III (saatu esimerkin 1 mukaiselle menetelmällä) ja poly-
- 35 etyleeniglykoli 300, märkäjauhetaan, kunnes keskimääräiseksi CY-A/X-III partikkelikooksi saadaan luokka 2 - 10 µm. 10 g saatua jauhettua tuotetta seostetaan kon-

ventionaaliseen tapaan 50 g polyetyleeniglykoli 300 ja 40 g sulatettuun polyetyleeniglykoli 1500 juoksevan pastan saamiseksi, joka sisältää 10 p-% siklosporiinia (CY-A/X-III) ja joka sopii topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon.

4.6 GEELIVALMISTE

	Aineosa	p-%
10	a) siklosporiini (mikronoitu /CY-A/X-III)	1.0
	b) Labrafil M 1944 CS	1.0
	c) polyetyleeniglykoli 300	30.0
	d) bentsyylialkoholi	1.0
15	e) hydroksipropyylimetyyliselluloosa (Methocel E4M)	2.5
	f) H ₂ O (farm. laatua)	64.5
		100.0 %

20

a) valmistetaan edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti. b), c) ja d) sekoitetaan ja f) lisätään ja sekoitetaan. Tämän jälkeen a) suspendoidaan saatuun seokseen homogenoinnin avulla. Tämän jälkeen lisätään

25 e) hitaasti sekoittaen, kunnes geelinmuodostus päättyy. Tämän jälkeen geeli saatetaan topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon, tarkoitettuihin puristettaviin putkiin.

30 4.7 GEELIVALMISTE

	Aineosa	p-%
	a) siklosporiini (mikronoitu (CY-A/X-III)	5.0
35	b) polyetyleeniglykoli 300	30.0
	c) glyseryylimonostearaatti	5.0
	d) metyyliparaben	0.07

e) propyyliparaben	0.03
f) Carbopol 934 P	1.0
g) natriumhydroksidi 5%	6.0
h) H ₂ O (fam. laatua)	52.9

5

100.0 %

- a) valmistetaan edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti. c), d) ja e) liuotetaan komponenttiin b) lämmittämällä. Lämmin seos dispergoidaan komponenttiin h) homogoinnin avulla ja jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Tämän jälkeen lisätään a) ja f) ja koko seos homogenoidaan. Sitten lisätään g) ja geelinmuodostus saatetaan loppuun. Saatu geeli saatetaan topikaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen hoitoon, tarkoitettuihin puristettaviin putkiin.

4.8 EMULSIOVOIDEVALMISTE (VESI ÖLJYSSÄ)

Aineosa	p-%
20 a) siklosporiini	
(mikronoitu /CY-A/X-III)	2.0
b) Amerchol CAB	5.0
c) Miglyol 812	10.0
d) valkoinen vaseliini	53.0
25 e) H ₂ O (farm. laatua)	30.0
	100.0 %

- a) valmistetaan edellä esitetyn kohdan 4.1 mukaisesti ja dispergoidaan b) kanssa komponenttiin e) samalla sekoittaen ja homogenoiden. c) ja d) sulatetaan keskenään, sekoitetaan ja seos lisätään edellä saatuun dispersioon intensiivisesti homogenoimalla ja koko seos jäähdytetään saaden rasvaista valkoista emulsiovoidetta. Tämä saatetaan puristettaviin putkiin topikaalista käyttöä esim. psoriasiksen hoitoa varten.

4.9 GEELI/EMULSIOVOIDEVALMISTEET

Esimerkkien 4.1 - 4.8 menetelmät toistetaan, mutta käyttäen esimerkin 2 kiteistä tuotetta sellaise-
naan siklosporiinikomponenttina.

ESIMERKKI 5:

5.1 Injektoitava muoto, esim. parenteraalista käyttöä varten

10

Valmistetaan CY-A/X-III suspensio steriileissä olosuhteissa konventionaalisin menetelmin käyttäen seuraavia aineosia.

15	<u>Aineosa</u>	<u>paino(mg)</u>
	a) siklosporiini (CY-A/X-III)	20.0
	b) polysorbaatti 80	4.0
	c) natriumkarboksimeetyliselluloosa	5.0
	d) NaCl	9.0
20	e) bentsyylialkoholi	9.0
	f) H ₂ O (injektiolaatua) lopputilavuuteen	1.0 ml

Saadun formulaation aktiivisen aineosan vapautumisominaisuudet riippuvat komponentin a) keksimääräisestä partikkelikoosta. Siten vaadittaessa pidemmän ajanjakson aktiivisuus valitaan suuremman keskimääräisen partikkelikoon omaava Cy-A/X-III tuote (esim. 100 - 200 μ M, mikä voidaan saada suoraan esimerkin 1 menetelmällä). Vaadittaessa suhteellisen lyhyen ajanjakson aktiivisuutta valitaan suhteellisen pienen keksimääräisen partikkelikoon omaava Cy-A/X-III tuote (esim. saadaan mikronoimalla tai jauhamalla esimerkin 1 tuote, esim. partikkelikokoon 0.5 - 10 μ M). Saatu suspensio saatetaan injektioampulleihin, jotka on tarkoitettu parenteraaliseen antoon tai intraleesionaaliseen injektioon hoidettaessa psoriasista, esim. pitkäaikaisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Eräässä edullisessa sovellutuksessa esimerkki toteutetaan käyttäen edellä esitetyn esimerkin 2 mukaisesti valmistettua Cy-A/X-III, jonka partikkelikoko on 5 - 15 μ M ja joka on valmistettu steriileissä olosuhteissa.

5.2 INJEKTOITAVAT MUODOT, ESIM. INTRA-ARTIKULAARISTA INJEKTIOTA VARTEN

Intra-artikulaariseen antoon sopivat injektotavat muodot valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

Aineosa

<u>Ainekokoomus A</u>		<u>paino (mg)</u>
	a) siklospriini (Cy-A/X-III)	10.0
15	b) natriumkarboksimeetyyliselluloosa	10.0
	c) Na EDTA	2.0
	d) H ₂ O (injektiolaatua) lopputilavuuteen	1.0 ml

Ainekokoomus B

20	a)	siklosporiini (Cy-A/X-III)	10.0
	b)	polysorbaatti 80	0.1
	c)	sitruunahappo	2.0
	d)	H ₂ O (injektiolaatua) lopputilavuuteen	1.0 ml

25 Formulointi suoritetaan standardimenetelmien mukaisesti steriileissä olosuhteissa. Komponentti a) koostuu jauhamattomista mikrokiteistä, jotka on valmistettu steriileissä olosuhteissa esimerkin 2 menetelmien mukaisesti ja joiden partikkelikoko on 3 -15 μ M. Saadut

30 ainekokoomukset saatetaan, jälleen steriileissä olosuhteissa, ampulleihin, jotka on tarkoitettu injeksiota varten, esim. nivelreuman hoitoon tarkoitettua intra-artikulaarista injeksiota varten.

Edellä esitettyjen ainekokoomusten edulliset ominaisuudet voidaan osoittaa sekä eläin-että kliinillä kokeilla. Siten dermaaliseen käyttöön, esim. psoriasiksen tai ihotaudin hoitoon, tarkoitettujen

keksinnön mukaisten ainekokoomusten käyttökelpoisuus voidaan osoittaa seuraavalla koemallilla:

MARSUN ALLERGINEN KONTAKTIDERMATIITTI (DTH-KOE)

- Marsut (Hartley ♂, 400 - 500 g) herkistetään saattamalla 50 μ l 2 % dinitrofluoribentseeniä (DNFB) asetoni/oliiviöljyssä (1:1) oikean korvan sisäpuolelle. 7 päivää myöhemmin eläimiä uudelleenkäsitellään 20 μ l 0.5 % DNFB asetoni/oliiviöljyssä (4:1), joka saatetaan merkityille alueille ajeltuun vasempaan ja oikeaan kylkeen. Tämä toinen altistus aikaansaa allergisen tulehduksen, joka johtaa ihon punertumiseen ja sellulaariseen infiltraatioon (paksuuntuminen). 200 - 250 mg suuruinen määrä koeainekokoomusta saatetaan lastalla oikean kyljen DNFB käsitelylle alueelle. Vasen kylki käsitellään samalla tavoin kontrollina toimivalla plasebolla. Koeainekokoomuksen/plasebon anto suoritetaan 5 kertaa aikana 20 min, 8 h, 24 h, 32 h ja 48 h altistuksesta. Ihon paksuus antokohdassa määritetään ennen jokaista antoa ja jälleen 2 h kuluttua viimeistä annosta nostamalla ihoa poimuksi ja mittaamalla poimun paksuus. Punehtumis- tai tulehdusaste arvioidaan myös visuaalisesti 0 - 4 asteikolla. Koevalmisteen tehokkuus estää tulehdusvastetta määritetään vertaamalla tuloksia plasebolla käsitellyistä kyljistä saatuihin tuloksiin.
- Edellä esitetystä koemallista, jossa käytetään esimerkkien 4.1 ja 4.5 mukaisia ainekokoomuksia, mutta jotka sisältävät 0.1 p-% siklosporiinia Cy-A/X-III-muodossa, saadut tulokset verrattuna plaseboon ja topikaalisesti käytettyyn 0.1 % siklosporiinin konventionaaliseen oraaliseen liuosmuotoon on esitetty esillä olevan hakemuksen liitteinä olevissa kuvissa I, II ja III. [0.1 % Cy-A/X-III pitoisuutta käytetään tässä koemallissa sen suuren herkkyyden vuoksi. Koeainekokoomukset valmistetaan täysin analogisesti esimerkkien 4.1 ja 4.5 kanssa, mutta näiden siklosporiinikomponenttipitoisuus pienennetään arvoon 0.1 g ja tämä kompensoidaan lisäämällä 9.9 g vettä esimerkin 4.1 tapauksessa ja

polyetyleeniglykolikomponentteja esimerkin 4.5 tapauksessa].

Jokaisessa kuvassa mitattu ihonpaksuus on esitetty ajan funktiona. Kuvassa 1 on esitetty tulokset käyttäessä 0.1 % (painosta) siklosporiinia konventionaalisesti käytettynä konventionaalisen, kaupallisesti saatavan oraalisen, juotavan liuoksen muodossa verrattuna plaseboon. Oraalisen liuoksen tapauksessa havaitaan hienoinen, mutta merkityksetön reaktion pieneneminen verrattuna plaseboon. Kuvissa 2 ja 3 on esitetty tulokset, jotka on saatu käyttäen 0.1 % (painosta) siklosporiinia sisältäviä ainekokoomuksia, jotka ovat esimerkkien 4.1 ja 4.5 mukaisia, verrattuna plaseboon. Molemmissa tapauksissa saavutetaan huomattava ihon paksuuntumisen pieneneminen verrattaessa plaseboon heti ensimmäisen annon jälkeen ja jatkuen koko hoidon ajan kokeen loppuun saakka.

Esitettyjen ainekokoomusten käyttökelpoisuus voidaan osoittaa myös kliinisillä kokeilla, esim. seuraavasti:

KLIININEN KOE: PSORIASIKSEN HOITO TOPIKAALISEN (DERMAALISEN) ANNON AVULLA

Koe suoritetaan satunnaisena, plasebokontrollituna, kaksoissokkokokeena. Jokaiselle potilaalle annetaan aktiivista ainekokoomusta ja plaseboa (pelkääntään kantajaa) kahteen symmetriseen vaurioon samanaikaisesti. Aktiivista ja plasebo-ainekokoomusta annetaan satunnaisesti vasempaan ja oikeaan vaurioon.

Valikoidut koehenkilöt on jaettu 12 - 24 potilaan ryhmiin, joiden ikä on 18 - 70 vuotta, koehenkilöiden ollessa miehiä ja naisia, joilla on ollut jo vaihdevuodet, jotka ovat kirurgisesti steriilejä tai jotka käyttävät oraalisia ehkäisyvalmisteita, ja joiden raskaustesti on negatiivinen.

Kokeeseen pääsyvaatimukseen kuului: a) kirjallinen suostumus ja b) kliinisesti määriteltä, stabiili, krooninen täpläpsoriasis. Vähintään kaksi kohtalaisesta

- vaikeaan bilateraalista symmetristä vauriota, kunkin vaurion alueen ollessa 4 - 25 cm² ja vaikeusaste yli 5 0-9-asteikolla. Tämä arvo on yksittäisten arvojen 0 (vähiten vaikea) - 3 (eniten vaikea) yhdistelmä jokai-
- 5 selle kolmelle parametrille: eryteema, kesiminen ja ihon paksuus. Potilaan molemmilla puolilla olevien vaurioiden täytyy olla vertailukelpoisia keskenään (so. eivät eroa enempää kuin 20 % kovuusasteen tai alan suhteen).
- 10 Kokeessa käytetään seuraavia kokeesta poissulkevia syitä:
- a) jokin lääketieteellinen tila, joka tutkijan mielestä voi vaarantaa kokeen.
- b) Systeeminen psoriasis-terapia (PUVA, metotreksaatti, 15 steroidit, retinoidit, siklosporini) viimeisen 2 kk aikana.
- c) spesifinen topikaalinen hoito - lukuunottamatta indifferenttejä aineita (esim. valkoinen vaseliini) tai salisyylihappoa sisältäviä formulaatioita (ei enemmän 20 kuin 10 %) - joka kohdistuu kokeeseen valittuihin vaurioihin ja joka on tapahtunut viimeisen 2 viikon aikana ennen koetta. Näitä pehmittäviä aineita voidaan kuitenkin käyttää niihin vaurioihin, joita ei ole valittu kokeeseen.
- 25 d) Potilaat, joiden psoriasis näyttää paranevan spontaanisti ja silminnähävästi ilman hoitoa tai johon hoidon lopetus ei vaikuta.
- e) Tunnettu yliherkkyys jollekin koelääkityksen aineosalle.
- 30 f) Yhteistyöhaluttomat potilaat, jotka ovat haluttomia seuraamaan lääkitysohjeita tarkasti, potilaat, jotka eivät halua tai eivät voi käydä tarkkailussa säännöllisesti.
- g) Hoito tutkimuksen alaisella lääkkellä 1 kk ennen 35 kokeen aloitusta.
- h) Vaikea samanaikainen sairaus, erityisesti munuaisen toiminnan vajeus seerumin kreatiinin ollessa yli 130

μmol/l.

- i) Verenpaine (diastolinen BP > 95 mm Hg 5 kuluttua istumisesta). Potilaat, joiden verenpainetta kontrolloidaan lääkkeillä, voivat osallistua kokeeseen.
- 5 j) Pahanlaatuisuus tai aikaisempi pahanlaatuisuus, kuten ihosyöpä.
- k) Akuutti bakteeriin, virukseen tai sieneen liittyvä ihovaurio.
- l) Raskaus, imetys.
- 10 m) Potilaat, joilla on alkoholismia, lääkkeiden väärinkäyttöä, psykoosia tai emotionaalisia tai älykkyyteen liittyviä ongelmia.
- n) Potilaat, jotka tarvitsevat jatkuvaa samanaikaista hoitoa muilla immunosuppressanteilla, kemoterapeuttisilla aineilla, nefrotoksista vaikutusta omaavilla yhdisteillä, esim. aminoglykosideilla ja lääkkeillä, joiden tiedetään vaikuttavan siklosporiinin farmakokinetiikkaan (ketokonatsoli, erytromysiini, fenytoiini, fenobarbitoni, rifampisiini, INH, karbamatsepiini, natriumvalproaatti).
- 15 o) Potilaat, jolla on epänormaalit peruslaboratorioarvot yli 15 % koelaboratorion normaalien rajojen yli.
- p) Potilaat, joilla on kliinisesti merkittäviä löytöjä fysikaalisessa tutkimuksessa.
- 25 Käytetyt koeainekokoomukset ovat minkä tahansa edellä esitettyjen esimerkkien 4.1 - 4.9 mukaisia esim.: esimerkin 4.2 mukainen 1 % ainekokoomus B tai esimerkin 4.3 mukainen 10 % ainekokoomus B.
- Jokainen potilas saa 20 g koodatun putkiparin,
- 30 joissa on kaksiosainen etiketti. Etiketti on sinisen aineen tapauksessa, jota käytetään oikealla puolella ja punainen vasemman puolen tapauksessa. Lisäksi käsiteltävä puoli, vasen tai oikea, koenumero, tutkijan nimi, potilaan numero ja kokeen alkupäivä on kirjoitettu kuhunkin etikin osaan. Poisrepäistävä osa etikettiä
- 35 liitetään raporttiin.

Testilääkitys suoritetaan kaksi kertaa päiväs-

sä, aamulla ja illalla, käytetty määrä riippuu vaurion koosta siten, että päivittäiseksi siklosporiiniannokseksi saadaan 0.2 - 2.0 mg siklosporiinia/cm², esim. eräässä koesarjassa n. 0.5 mg siklosporiinia/cm². Plasebo 5 boaa käytetään sama määrä. Sekä koeainekokoomusta että plaseboa ei käytetä yli 25 cm² suuruiselle kehon pinnalle ja enempää kuin 1 g siklosporiinia käytetään viikossa. Jokaisen kliinisen käynnin aikana lääke/plasebo-putket punnitaan ja määritetään topikaalisesti käytetty 10 päiväännos. Koehenkilöt voivat peseytyä hieman ennen lääkitystä. Kertakäyttökäsineitä käytetään ja vaihdetaan jokaista koeainekokoomusta ja plaseboa käytettäessä ristikontaminaation estämiseksi. Annon jälkeen annetaan kulua ainakin 3 h ennenkuin käsiteltyjä alueita 15 pestään. Ensimmäinen käyttökerta on ohjattu ja potilaalle annetaan ohjelehtinen. Kokeen kesto on 4 viikkoa. Mikäli leesioden täydellistä paranemista tapahtuu aikaisemmin, niin koetta jatketaan kuitenkin kaikkiaan 4 viikon ajan. Potilaat tutkitaan ennen kokeen aloitusta (viikko -1), kokeen alussa (viikko 0) ja 1, 2, 3 ja 20 4 viikon kuluttua.

Dermatologisen arvioinnin (paikallinen psoriasis-
siksi vaikeusindeksi, local psoriasis severity index,
LPSI) suorittaa aina sama tutkija, joka ei ole tekemi-
25 sissä lääkityksen kanssa, käyttäen seuraavia 0 - 3
numeerisia asteikkoja.

	<u>Eryteema</u>	<u>Kesiminen</u>	<u>Ihon paksuus</u>
30	0=ei mitään	0=ei mitään	0=ei mitään
	1=minimaalinen: heikosti havaitta- vissasa oleva	1=minimaalinen: heikosti havaitta- va kesiminen	1=minimaali: tuskin huo- mattavasti
35	eryteema; hyvin vaaleanpunainen		kohonnut

	2=kohtuullinen, hieman punainen, huomattava	2=kohtalainen; hyvin määriteltä- vä kesiminen, joka alkaa kuoriutua	2=kohtalainen: kohoaminen selvästi ha- vaintavissa
5	3=voimakas: syvän/kirkkaan punainen	3=vaikea:hyvin määritettävissä oleva kesiminen; kuoriutunut tii- viiksi	3=vaikea: erittäin ko- honnut
10			

Kokonais LPSI väli = eryteeman plus kesimisen plus paksuuden arvot = 0 - 9 arvioidaan. Kokeeseen pääsemiseksi täytyy olla ainakin kaksi ominaisuutta
 15 kohtuullista - vaikeaa molemmissa valituissa vaurioissa (LPSI > 5).

Alussa ja jokaisen klinikkakäynnin yhteydessä arvioidaan käsiteltyjen varioiden ala (alku koko: 4 - 25 cm² kunkin täplän tapauksessa). Alueeseen kuuluu yksi
 20 tai useampi kolmesta kriteeristä, eryteema, kesiminen, paksuuntuminen. Vaurioalueen pigmentointia ei huomioida arviossa.

Täplät rekisteröidään valokuvoin ennen (viikko -1) ja jälkeen käsittelyn (viikko 4). Otetaan 3 kuvaa:
 25 yksi, josta näkyy molemmat vauriot yhdessä ja yksi kustakin vauriosta.

Kutina arvioidaan potilashaastattelun perusteella käyttäen seuraavaa asteikkoa:

0 = ei lainkaan,
 30 1 = minimaalinen: ajoittainen raapimisen tarve,
 2 = kohtalainen tarve raapia usein,
 3 = vaikea: tarve raapia hyvin usein, voi häiritä unta.

Kokeen lopussa suoritetaan globaalinen terapiavasteen arviointi seuraavin perustein:

35 - parantunut = 100 % resoluutio
 - huomattavaa paranemista = ainakin 66 % LPSI pienene-
 minen ja/tai ainakin 66 % täpläalueen pieneneminen

- kohtalaista parantumista: 65 % - 33 LPSI pieneneminen ja/tai 65 % - 33 % täpläalan pieneneminen
- heikko: vähemmän kuin 32 % LPSI pieneneminen ja/tai vähemmän kuin 32 % täpläalan pieneneminen
- 5 - huonontunut: taudin pahentuminen.

Terapeuttisena menestyksenä pidetään tapausta, jolloin jokin vaurio on "parantunut" tai jossa on tapahtunut "huomattavaa parantumista". Lääkäri ja potilas esittävät myös mielipiteensä vasemman tai oikean puolen

10 lääkityksen paremmuudesta seuraavin perustein:

- . vasen puoli selvästi parempi
- . vasen puoli hieman parempi
- . eroa ei havaittavissa
- . oikea puoli hieman parempi
- 15 . oikea puoli selvästi parempi

Kokeen tehoa hoidon lopussa, koehenkilön LPSI arvoja ja vaurioalueita verrataan Wilcoxon-Sign Rank-kokeen avulla siklosporiinilla käsiteltyjen puolien ja plasebolla käsiteltyjen puolien värikokeessa peruslinjan ja 4 hoitoviikon jälkeisten arvojen muutoksen suhteen.

20

Kaikkia muita vertailuja (eri ajankohtina ja jäljelle jääneiden vaikutusparametrien osalta) sisältäen niihin liitetty p-arvot on otettu kuvaamaan kokeen

25 kehitystä.

Edellä olleessa kokeessa koehenkilöiden psoriaattisissa vaurioissa tapahtui merkittävää paranemista, esim. eryteema, kesimisen ja ihon paksuuntumisen LPSI arvoissa, niillä puolilla, joita oli käsitely siklosporiinia sisältävällä ainekokoomuksella verrattuna puoleen, johon oli käytetty plaseboa. Havaittiin myös subjektiivista paranemista yhdessä kutiamisen suhteen havaittujen parantuneiden arvojen kanssa siklosporiinikäsittelyllä verrattuna plasebolla käsiteltyihin puoliin.

30

35

Positiivisia tuloksia saatiin myös parallellikokeissa koehenkilöillä, joilla oli kosketusihotuleh-

dus, jota diagnosoidaan kolmella tai useammalla seuraavalla kriteerillä:

- kutina
- tyyppillinen morfologi ja jakaantuminen: aikuisilla
- 5 fleksuraalinen jäkälöityminen tai lineaarisuus
vauvoilla ja lapsilla ilmenee kasvoissa ja ojentajali-
lihaksissa
- krooninen tai kroonisesti uusiutuva ihotulehdus
- henkilökohtainen tai periytyvä atopia (astma, aller-
10 ginen nuha, atooppinen ihotulehdus);
sekä kolmella tai useammalla vähäisemmällä ilmiöllä,
kuten:
kseroosis, iktyosis/kämmenen hyperlineaarisuus/keratoo-
sipilaris, välitön (tyyppi I) ihokoereaktiivisuus,
- 15 kohonnut seerumin IgE, varhaisessa iässä alkaminen
(alle 5 vuotta), taipumus kutaanisiin infektioihin
(erityisesti Staph. aureus ja Herpes simplex)/huonontu-
nut soluvälitteinen immuunisuus, taipumus ei-spesifi-
seen käsi- tai jalkaihotulehdukseen, nänni-ihottuma,
- 20 huulirohtuma, uusiutuva sidekalvontulehdus, Dennie-
Morgan infraorbitaalinen laskos, keratokonus, etupuole-
leinen subkapsulaarinen harmaakaihi, orbitaalinen tum-
muminen, kasvojen kalpeus/kasvojen eryteema, pityriasis
alba, etummainen kaulataive, kutina hikoillessa, ei
- 25 siedä villaa ja rasvaliuottimia, perifollikulaarinen
akkentuaatio, ruoka-intoleranssi, taudin kulku, johon
vaikuttaa ympäristö/tunnetekijät, sekä valkoinen dermo-
grafismi/viivästynyt kalpeus. Koeaika on kolme viikkoa.
Arviointi on asteikolla 0 - 3 seuraavien parametrien
- 30 suhteen: kutina, eryteema, eksudaatio, naarmuuntuminen
ja ihon jäkälöityminen.

Edellä esimerkeissä 4.1 - 4.9 kuvatut topikaaliset formulaatit, jotka sisältävät 1 - 10 % siklosporiinia, esim. esimerkin 4.7 mukainen 5.0 % ainekokoomus, on myös havaittu tehokkaaksi hoidettaessa allergista kosketus-ihotulehdusta, kuin myös hiustenlähtöä.

Edellä olevan perusteella esillä oleva keksin-

tö liittyy:

- D. Menetelmään siklosporiinin antamiseksi tai siklosporiinihoidon toteuttamiseksi kohteelle, jolla on meneillään tällainen hoito tai joka tarvitsee tällaista hoitoa, jossa menetelmässä mainitulle kohteelle annetaan vaikuttava määrä ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa olevaa siklosporiinia, Cy-A/X-III, esim. joka on jonkin edellä esitetyistä kohdista A - A⁷ mukaisesti.
- 10 D¹ Menetelmään immunosuppressiivista tai anti-inflammatorista hoitoa tarvitsevan kohteen immunosuppressiivisen tai anti-inflammatorisen hoidon toteuttamiseksi, jossa menetelmässä mainitulle kohteelle annetaan vaikuttava määrä ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa
- 15 olevaa siklosporiinia, Cy-A/X-III, joka on määriteltä esim. jonkin edellä mainituista kohdista A - A⁷ mukaisesti.

- Kohteisiin, joihin edellä mainitut menetelmät ovat käyttökelpoisia, kuuluu minkä tahansa edellä kuvattun taudin tai tilan hoito, johon liittyy siklosporiinin käyttö, esim. siirännäisten hylkimisen esto, autoimmuuni- tai reumaattisten tautien hoito, mikä tahansa muun taudin tai tilan hoito, johon liittyy ei-toivottava korkea immuunijärjestelmän vaste, parasiittisten infektioiden hoito, kemoterapeuttisen resistenssin hoito, esim. kasvainresistenssin muuttaminen antineoplastiseksi kemoterapiaksi, kuin myös hiustenlähdön hoito. Edellä mainitut menetelmät ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa topikaalisesti ihon tai silmän
- 20 sairauksia tai tiloja, esim. psoriasista, atooppista tai kosketusihotulehdusta, sarveiskalvon siirännästä, sidekalvon tulehdusta ja silmän keskikalvon tulehdusta, kuin myös hoidettaessa intra-artikulaarisesti nivelreumaa tai muuta niveltautia tai tilaa.

- 35 Keksintö liittyy edelleen:

E. Ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa olevaan siklosporiiniin, Cy-A/X-III, joka on määriteltä

esim. jonkin edellä esitetyn kohdan A - A⁷ mukaisesti, käytettäväksi farmaseuttisena aineena, esim. käytettäväksi jonkin edellä mainittujen sairauksien tai tilojen, jotka ovat yhteydessä edellä esitettyihin kohtiin

5 D tai D¹, hoitoon, esim. käytettäväksi immunosuppressiivisena tai anti-inflammatorisena aineena; kuin myös F. ortotrombisessa kidemuodossa olevaan siklorsporiiniin, Cy-A/X-III, joka on määritelty esim. jonkin edellä esitettyistä kohdista A - A⁷ mukaisesti, käytettäväksi edellä olevan kohdan E mukaisesti käytettävän

10 farmaseuttisen ainekokoomuksen valmistuksessa.

Syklosporiinin ortotrombisen kidemuodon, Cy-A/X-III, osoittamiseksi taulukoissa I - III on esitetty Cy-A/X-III ja tässä yhteydessä myös viitattujen kahden

15 muodon, Cy-A/X-I ja Cy-A/X-II, röntgensädediffraktiotiedot. Kuvassa 4 on esitetty röntgensädediffraktiokuvaaja, josta on otettu tiedot taulukkoihin I - III. Diffraktiokuvaaja saatiin käyttäen Guinier-DeWolff II kameraa, CuK α -säteilystä, $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$.

TAULUKKO I

CY-A/X-I:n RÖNTGENDIAGRAMMI

Viiva no.	d (Å)	Intensiteetti
1.	13.0	VS
2.	11.4	VS
3.	10.3	VS
4.	9.7	VS
5.	9.4	VS
6.	8.25	VS
7.	7.1	S
8.	6.1	M
9.	5.85	S
10.	5.6	S
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

TAULUKKO II

CY-A/X-II:n RÖNTGENDIAGRAMMI

Viiva no.	d (Å)	Intensiteetti
1.	17.9	S
2.	11.4	VS
3.	11.0	S
4.	10.6	M
5.	10.2	S
6.	8.9	M
7.	8.7	M
8.	8.1	M
9.	7.2	VS
10.	6.3	M
11.	5.95	M
12.	5.7	M
13.	5.35	M
14.	5.1	S
15.	4.85	S
16.	4.8	M
17.	4.55	M
18.	4.4	M

TAULUKKO III

CY-A/X- III:n RÖNTGENDIAGRAMMI

Viiva no.	d (Å)	Intensiteetti
1.	12.0	M
2.	10.4	VS
3.	9.6	S
4.	8.7	S
5.	7.9	M
6.	7.7	S
7.	6.7	M
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
15.	4.48	M
16.	4.0	M
17.	3.59	M
18.	3.38	M

VS = erittäin voimakas

S = voimakas

M = keskivoimakas

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisen, ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa olevan siklosporiinin valmistamiseksi, jolle on ominaista, että sen kidehiladimensiot ovat: kidehila $\equiv a = 12.7 \text{ \AA}$, $b = 15.7 \text{ \AA}$, $c = 36.3 \text{ \AA}$, tilavuus per asymmetrinen yksikkö $= 1804 \text{ \AA}^3$; ja/tai sen röntgendiffraktioparametrit ovat:

10	Viiva No.	d (Å)	Intensiteetti
	1.	12.0	M
	2.	10.4	VS
15	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
25	13.	4.88	S
	14.	4.58	M
	15.	4.48	M
	16.	4.0	M
	17.	3.59	M
30	18.	3.38	M

VS = erittäin voimakas

S = voimakas

M = keskivoimakas

35

t u n n e t t u siitä, että siklosporiini kiteytetään siklosporiinin ei-solvaattisia ortotrombisia kiteitä

muodostavasta liuotinväliaineesta, joka koostuu pääasiallisesti yhdestä tai useammasta polymeerisestä eetteristä, jonka molekyylipaino on vähintään 200, ja otetaan talteen näin saadut siklosporiinin ei-solvaattiset ortotrombiset kiteet.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liuotinväliaine sisältää polyetyleeni- tai polypropyleeniglykolia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että siklosporiini liuotetaan mainittuun liuotinväliaineeseen yli 40 °C lämpötilassa.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt användbar, i icke-solvatisk ortotrombisk kristallform varande ciklosporin, för vilken det är kännetecknande, att dess kristallgitterdimensioner är: kristallgitter $\equiv a = 12.7 \text{ \AA}$, $b = 15.7 \text{ \AA}$, $c = 36.3 \text{ \AA}$, volym per assymmetrisk enhet $= 1804 \text{ \AA}^3$; och/eller dess röntgendiffraktionsparametrar är:

	Linje nr.	d(Å)	Intensitet
	1.	12.0	M
	2.	10.4	VS
15	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
25	13.	4.88	S
	14.	4.58	M
	15.	4.48	M
	16.	4.0	M
	17.	3.59	M
30	18.	3.38	M

VS = ytterst stark

S = stark

M = medelstark

35

k ä n n e t e c k n a t därav, att ciklosporin kristalliseras ur ett icke-solvatiska ortotrombiska kris-

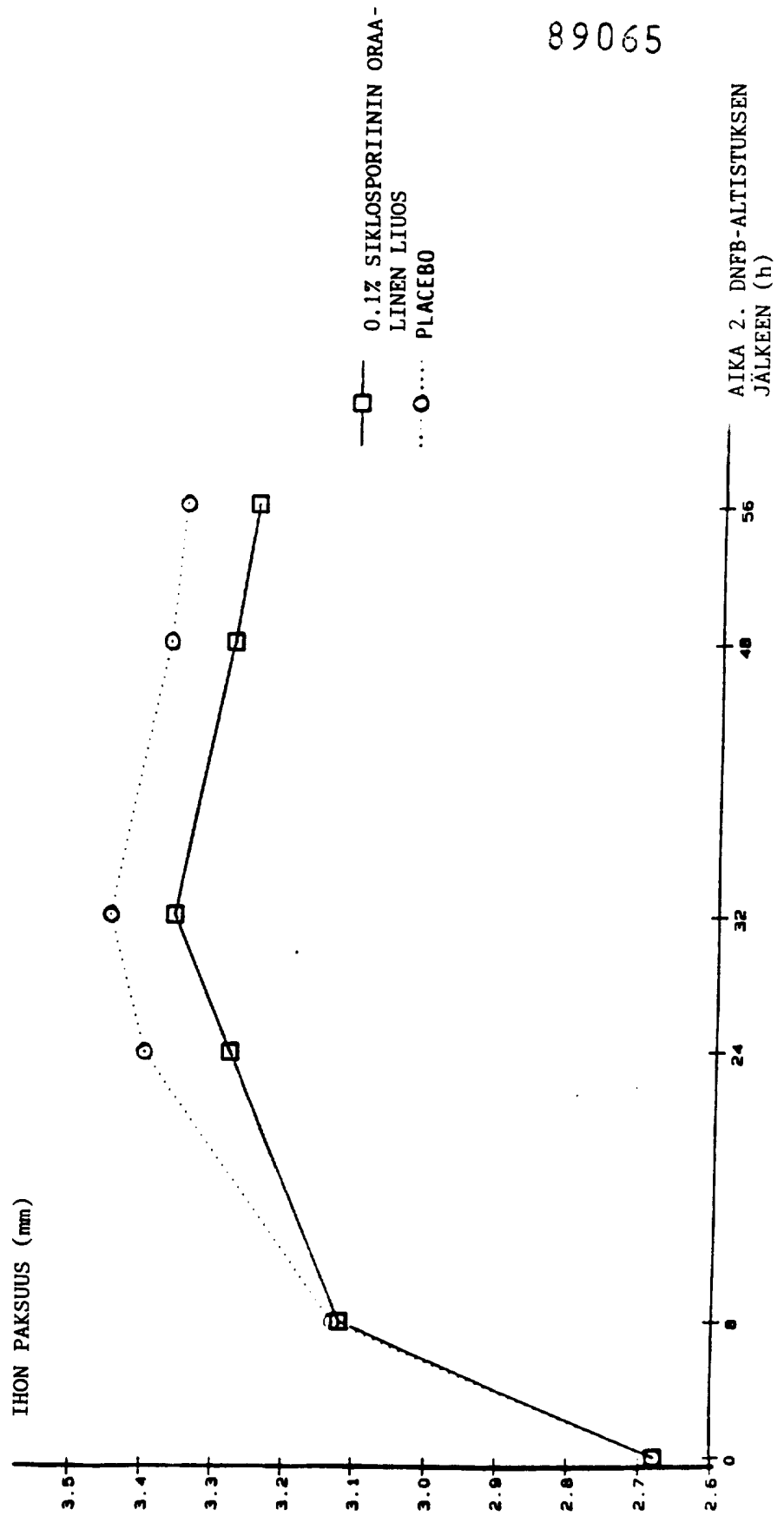
taller bildande lösningsmedelsmedium, vilket huvudsakligen består av en eller flera polymeriska etrar, vars molekylvikt är minst 200, och de på detta sätt erhållna icke-solvatiska ortotrombiska kristallerna av ciklosporin tas tillvara.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n - n e t e c k n a t därav, att lösningsmedelsmediet innehåller polyetylen- eller polypropylenglykol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att ciklosporin löses i nämnda lösningsmedelsmedium vid en temperatur, som är över 40°C.

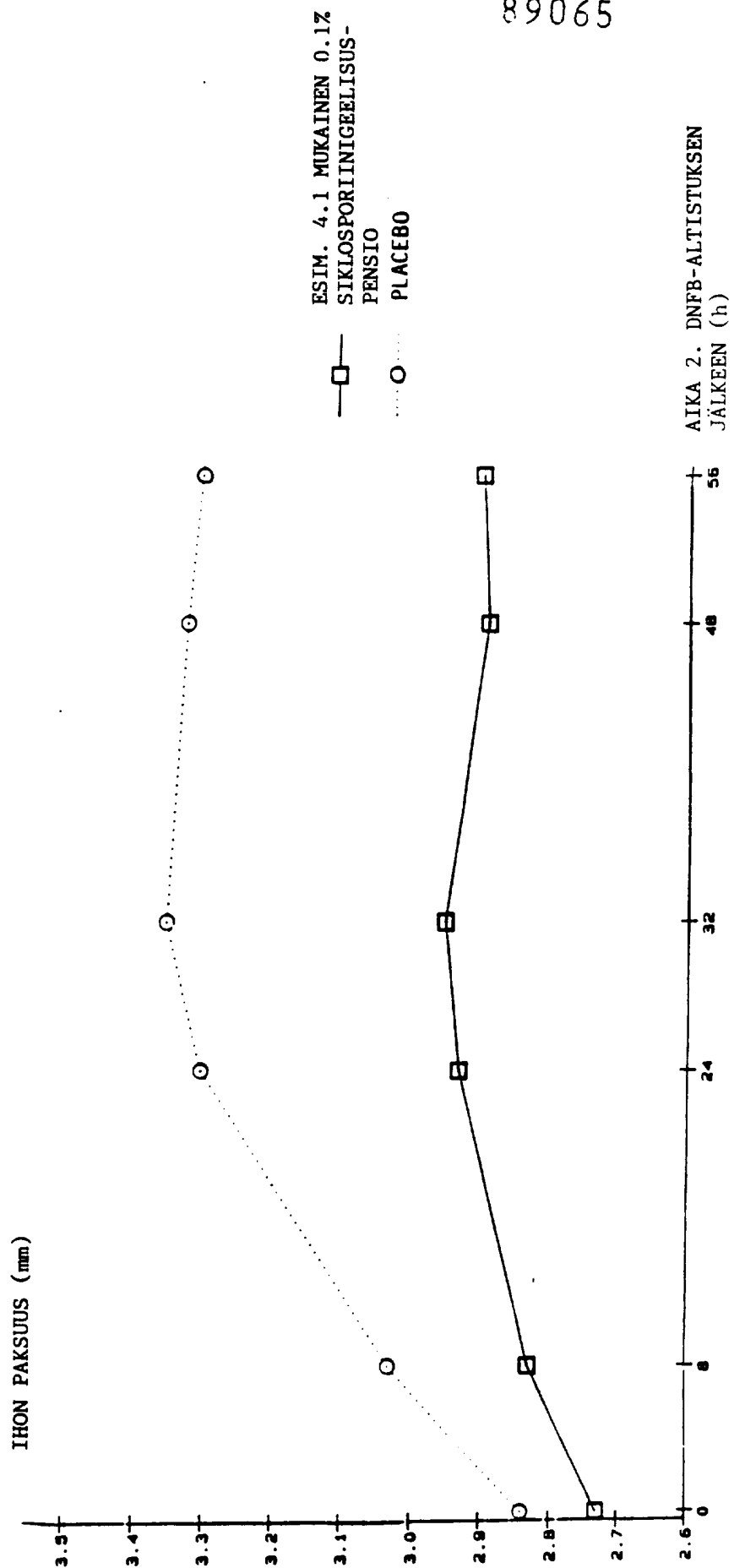
89065

Kuvio I



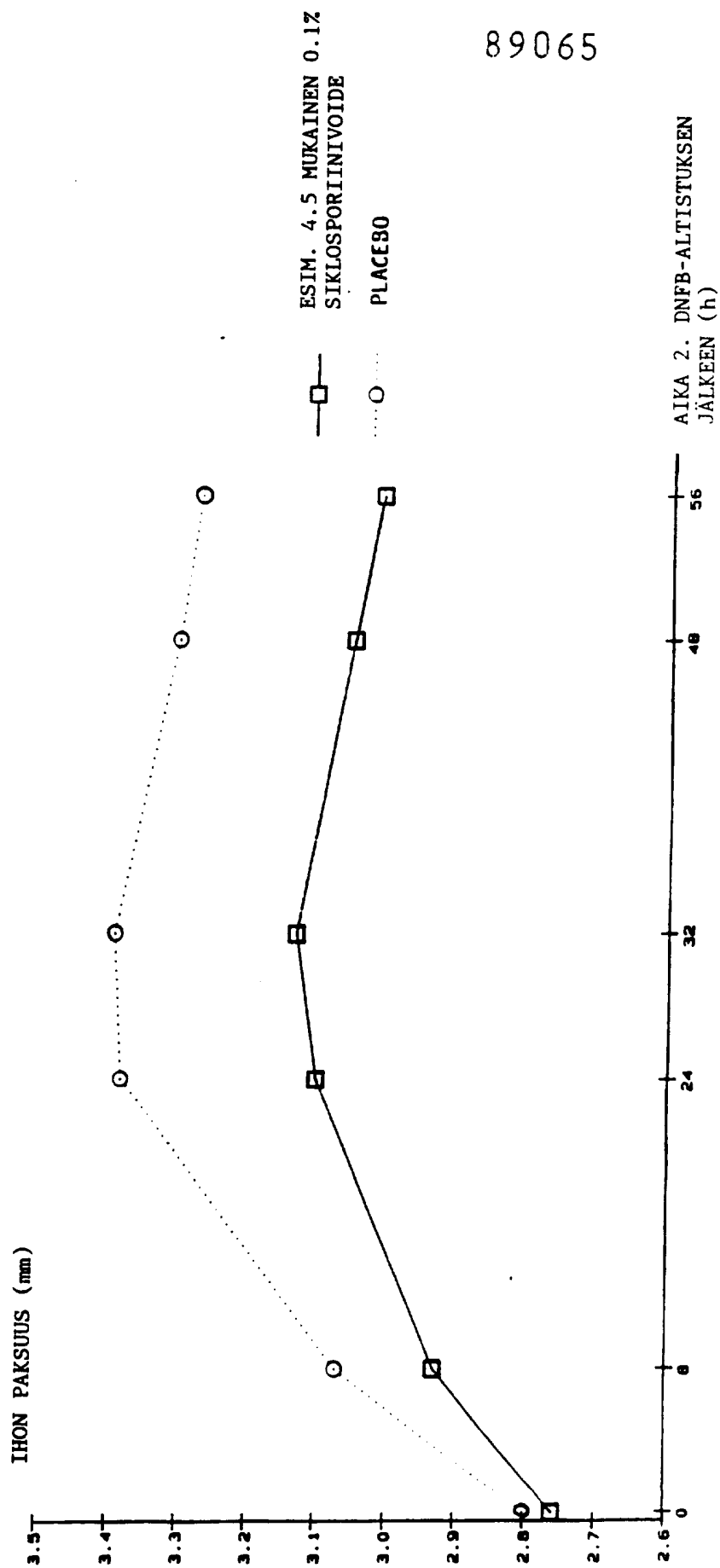
89065

Kuvio II



89065

Kuvio III



Kuvio IV



Cy-A/X-I



Cy-A/X-II

89065



Cy-A/X-III