



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327513**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 38/13 (2006.01)*

*A61K 9/107 (2006.01)*

*A61P 1/00 (2006.01)*

*A61P 11/00 (2006.01)*

*A61P 17/00 (2006.01)*

*A61P 13/00 (2006.01)*

*A61P 27/02 (2006.01)*

**Patentstyret**

|      |                       |                                                                                                                                                                          |      |                           |                                |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20043001                                                                                                                                                                 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2001.12.14<br>PCT/EP01/14749   |
| (22) | Inng.dag              | 2004.07.13                                                                                                                                                               | (85) | Videreføringsdag          | 2004.07.13                     |
| (24) | Løpedag               | 2001.12.14                                                                                                                                                               | (30) | Prioritet                 | 2001.12.14, WO, PCT/EP01/14749 |
| (41) | Alm.tilgj             | 2004.09.14                                                                                                                                                               |      |                           |                                |
| (45) | Meddelt               | 2009.07.27                                                                                                                                                               |      |                           |                                |
| (73) | Innehaver             | Jagotec AG, Eptingerstrasse 51, 4132 MUTTENZ, CH                                                                                                                         |      |                           |                                |
| (72) | Oppfinner             | Johannes Wohlrab, Farnstrasse 2a, 06120 HALLE/S, DE<br>Reinhard Neubert, Schwuchtstrasse 46b, 06120 HALLE/S, DE<br>Konstanze Jahn, Gärtnerstrasse 5, 39171 BEYENDORF, DE |      |                           |                                |
| (74) | Fullmektig            | JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO                                                                                                           |      |                           |                                |
| (54) | Benevnelse            | <b>Farmasøytisk formulering omfattende cyklosporin og anvendelse derav</b>                                                                                               |      |                           |                                |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO 9408603 A1<br>WO 9408605 A1<br>WO 9939700 A1                                                                                                                          |      |                           |                                |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                          |      |                           |                                |

Oppfinnelsen vedrører et farmasøytisk preparat i kolloidal form for topisk anvendelse, for terapi og profylakse av patologiske forandringer i huden og/eller kutane appendikser og/eller slimhinner, inkluderende slimhinner i fordøyelsessystemet, urogenitalsystemet, bronikalsystemet og/eller konjunktiva. Det nevnte preparat omfatter en lipofil fase i en mengde på 1-10 vekt%, en blanding av surfaktant og ko-surfaktant i en mengde på 1-50 vekt%, en hydrofil fase i en mengde på 40-80 vekt% og cyklosporin eller derivater derav som aktiv bestanddel i en konsentrasjon på 0,1-20 vekt%.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk formulering i kolloidal form, omfattende cyklosporin, for topisk anvendelse på hud og slimhinner, omfattende en surfaktant/kosurfaktantblanding (f.eks. polyoksyetylenglycerolmonooleat/polok-samerer), en hydrofil fase, (f.eks. propylenglykol/vannblandinger), en lipofil fase (f.eks. isopropylpalmitat eller oleinsyre) og penetreringsøkende midler.

Oppfinnelsen vedrører særlig farmasøytiske preparater som omfatter cyklosporin A (CsA) for topisk anvendelse for terapi av patologiske forandringer av huden, av hudens integumentstrukturer eller av slimhinner, særlig atopisk dermatitt og psoriasis vulgaris, og anvendelsen av disse preparater. En fremgangsmåte for fremstilling derav er også beskrevet.

Det er kjent at CsA er et cyklisk peptid omfattende 11 aminosyrer med en molar masse på 1202 g/mol, som fremstilles fra jord-soppen tolypocladium inflatum. CsA er tungt oppløselig i vann ( $< 0,04$  mg/ml ved  $25^{\circ}\text{C}$ ), mens det er lett oppløselig i oljer og alkoholer. Dets immunmodulerende effekt er basert på inhibering av frigivelse av interleukin-1 fra makrofager og av interleukin-2 fra T-hjelperceller, som i sin tur aktiverer cytotoksiske T-forløperceller, hvorfra cytotoksiske T-celler oppstår. Transkripsjonen av genene som koder for de nevnte cytokiner er herved inhibert. CsA påvirker derved kun det naturlig forekommende kroppsforvar i liten grad. Sett ut fra et galenisk synspunkt, er det farmasøytiske middel en substans som er særlig upassende for topisk terapi fordi den høye lipofilitet gjør penetrering gjennom epidermal-fettbarrieren praktisk talt umulig. Som en årsak til tidligere mislykkede forsøk i fremstilling og anvendelse av forskjellige lipofile, hydrofile og liposomale preparater for topisk anvendelse, er der generelt indikert utilstrekkelig penetrering av det farmasøytiske middel.

Innen dermatologi har CsA vist seg å være særlig anvendbart i systemisk anvendelse for behandling av alvorlig psoriasis og atopisk dermatitt. I tillegg finnes rapporter og studier med hensyn til effektiviteten etter systemisk anvendelse i til-

fellet av en multiplisitet av ytterligere inflammatoriske dermatoser (f.eks. dermatitis ulcerosa, lichen ruber, aktinisk retikuloid, disseminert granuloma anulare).

5 I WO 9302664, er vann/olje mikroemulsjoner beskrevet som inneholder en lipofil fase (medium-kjede triglycerider og en surfaktant med en lav HLB-verdi i forholdet 5 : 1 til 1,5 : 1), en vandig hydrofil fase, en surfaktant med en høy HLB-verdi og et vannoppløselig terapeutisk middel.

10

GB 2222770 omfatter mikroemulsjons-prekonsentrater omfattende CsA, en hydrofil fase (propylenglykol eller delvis eter av lavmolekylære mono- eller polyoksyalkandioler) (traskutol/glykofurol), en lipofil fase (medium-kjede triglycerider og  
15 en surfaktant) (Cremophor RH 40). Systemene er egnet for peroral anvendelse og forbedrer biotilgjengeligheten sammenlignet med eksisterende systemer.

EP 760237 beskriver olje/vann mikroemulsjoner for vannuoppløselige farmasøytisk aktive substanser slik som CsA som er  
20 fullstendig oppløst i de dispergerte oljedråper. Systemet omfatter et C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> substituert plantetriglycerid, lecitin og en annen surfaktant og en hydrofil fase inneholdende propylenglykol.

25

WO 9722358 inkluderer mikroemulsjons-prekonsentrater med CsA, hvor det farmasøytiske middel er oppløst i et system, omfattende hydrofobe (tokoferoler eller tokoferolderivater) og hydrofile komponenter (propylenkarbonat og polyetylenglykol  
30 med en molekylvekt < 1000) og også surfaktant.

I WO 94/08603, WO 94/08605 og WO 99/39700 er det beskrevet farmasøytiske preparater som anfører cyklosporin og derivater derav som mulig aktiv bestanddel i det kolloidale system.

35

De tidligere beskrevne systemer har imidlertid enkelte vesentlige ufordelaktigheter. For solubilisering, anvendes delvis organiske løsningsmidler som deretter må fjernes igjen fra formuleringen uten å etterlate noen rester. Ofte anvend-

es surfaktant/ko-surfaktant kombinasjoner for å forbedre oppløseligheten av det farmasøytiske middel i alt for høye konsentrasjoner (mer enn 20% m/m). Enkelte publikasjoner nevner systemer som ikke utelukkende er satt sammen av hudkompatible bestanddeler. Enkelte mikroemulsjons-prekonsentrater er beskrevet, hvis reelle struktur kun skal dannes in situ etter tilførsel. Videre har de eksisterende systemer mye større partikkeldiametere.

10 Det er derfor et formål med den foreliggende oppfinnelse å foreslå et nytt kolloidalt farmasøytisk bærersystem som i det vesentlige omfatter dermatologisk tolererbare bestanddeler, idet dette farmasøytiske bærersystem samtidig er ment til å ha relativt lave innhold av surfaktant/ko-surfaktant.

15

Dette formål er oppnådd ved de karakteristiske trekkene i patentkrav 1. Oppfinnelsen oppnås ved trekkene i krav 13 til 19 når det gjelder anvendelse.

20 Ifølge oppfinnelsen er det derfor foreslått at den farmasøytiske formulering i kolloidal form omfatter fire vesentlige komponenter. Den farmasøytiske formulering ifølge oppfinnelsen omfatter følgelig en lipofil fase, en blanding av surfaktant og ko-surfaktant, en hydrofil fase og cyklosporin  
25 som aktiv bestanddel i den konsentrasjon som er indikert i krav 1.

Fordelen med de kolloidale farmasøytiske bærersystemer ifølge oppfinnelsen kan man spesielt se i sammensetningen av utelukkende dermatologisk tolererbare bestanddeler, i de relativt  
30 lave innhold av surfaktant/ko-surfaktant og også i den lille partikkelstørrelsen til de dispergerte partikler.

Når det gjelder material, er spesielt oljer, vokser eller  
35 fettstoffer særlig egnet for den lipofile fase for den farmasøytiske formulering ifølge oppfinnelsen. Når det gjelder den lipofile fase, kan alle lipofile faser som er kjent per se til denne dag innen teknikken anvendes. Særlig foretrukket er triglycider, isopropylmyristat, 2-oktyldode-

kanol, isopropylpalmitat eller oleinsyre. Den lipofile fase er inneholdt i preparatet i 1 til 10 vekt%.

Et vesentlig element i den farmasøytiske formulering ifølge  
5 oppfinnelsen er blandingen av surfaktant og ko-surfaktant som  
anvendes i en mengde på 1 - 50 vekt%, foretrukket 20 - 30  
vekt%. Surfaktanter valgt fra polyoksyetylenglycerolfett-  
syreestere og polyoksyetylsorbitanfettsyreestere er særlig  
foretrukket. Eksempler på ko-surfaktanten er polyoksamerer,  
10 blokk-kopolymerer av polyoksyetylen og polyoksypropylen.

Et særlig foretrukket blandingsforhold er et masseforhold på  
1,5 til 2,5 for surfaktanten og fra 2,5 til 3,5 for ko-sur-  
faktanten. Oppfinnerne var i stand til å bevise at opprett-  
15 holdelse av dette surfaktant/ko-surfaktant blandeforhold er  
særlig viktig for stabiliteten og anvendbarheten av den farma-  
søytiske formulering.

Dersom surfaktant/ko-surfaktantblandingen omfatter polyoksy-  
20 etylenglycerolfettsyreestere og polyoksamerer i et masse-  
forhold på 2 : 3, kan spesielt gode resultater oppnås.

Formuleringen ifølge oppfinnelsen inneholder i tillegg en  
hydrofil fase som, som kjent per se fra den kjente teknikk,  
25 kan omfatte polyoler, vann eller en polyol eller en polyol-  
bufferblanding eller kun buffer. Konsentrasjonen av denne  
komponent er 40 - 80 vekt%, foretrukket fra 60 - 75 vekt%.

En ytterligere fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen  
30 tilveiebringer, i tilfellet av den hydrofile fase, anvendelse  
av en blanding av propylenglykol og vann i forholdet 1 : 10  
til 10 : 1. Et særlig foretrukket blandeforhold er 2 : 1.

Ifølge oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske formulering  
35 som aktiv bestanddel cyklosporin og/eller derivater derav i  
en konsentrasjon på 0,1 - 20 vekt%. Det er særlig  
foretrukket dersom den farmasøytiske formulering omfatter  
cyklosporin A og/ eller derivater derav. Den foretrukne

konsentrasjon er herved i området fra 0,01 - 10 vekt%, særlig foretrukket fra 0,5 - 5 vekt%.

Det er selvfølgelig også mulig at en ytterligere aktiv bestanddel er inneholdt i den farmasøytiske formulering i tillegg til cyklosporin A og/eller derivater derav. Eksempler på aktive bestanddeler av denne type er kortikosteroider, antibiotika, antimycotika og/eller virustatika.

Som kjent per se fra teknikkens stand kan også normale tilsetningsstoffer, slik som penetreringsøkende midler, tilsettes til den farmasøytiske formulering ifølge oppfinnelsen. Dersom penetreringsøkende midler tilsettes, er dimetylsulfoksyd eller alkoholer med kort kjede i en konsentrasjon på 5 - 10 vekt% foretrukne.

Den farmasøytiske formulering ifølge oppfinnelsen forekommer i kolloidal form. Det er foretrukket at den disperse fase har partikkeldiametere i størrelsesorden 5 til 200 nm. Særlig foretrukket er partikkeldiametere i størrelsesområdet fra 5 til 100 nm.

Den farmasøytiske formulering ifølge oppfinnelsen er særlig egnet for profylakse av inflammatoriske hudsykdommer og slimhinnesykdommer, for terapi og profylakse av atopisk dermatitt og for terapi og profylakse av psoriasis vulgaris.

Andre passende anvendelser er terapi og profylakse av kollagenose, kroniske sår, brannsår og/eller kroniske inflammatoriske hudsykdommer og slimhinnesykdommer, og også for terapi og profylakse av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer og for terapi og profylakse av inflammatoriske sykdommer i øyet og etter transplantasjoner.

Oppfinnelsen skal nå beskrives mere detaljert ved hjelp av forskjellige sammensetninger og forsøksresultater.

### Sammensetning og fremstilling av vehikkelsystemene

Tre kolloidale farmasøytiske bærersystemer ble utviklet, hvis sammensetning klart fremgår fra tabell 1.

|    |                                           |                     |              |                      |
|----|-------------------------------------------|---------------------|--------------|----------------------|
| 5  | <b>IPP-system</b>                         |                     | <b>m[g]</b>  | <b>% [vekt/vekt]</b> |
|    | Cyklosporin A 2,0% (vekt/vekt)            | Cyklosporin A       | 0,2          | 2,0                  |
|    | Tagat 02/Synperonic PE/L 101 2:3          | Tagat 02            | 0,8          | 8,0                  |
|    | 20,0% (vekt/vekt)                         | Synperonic PE/L 101 | 1,2          | 12,0                 |
|    | Isopropylpalmitat (IPP) 5,0% (vekt/vekt)  | Isopropylpalmitat   | 0,5          | 5,0                  |
| 10 | Propylenglykol/vann 2:1 73,0% (vekt/vekt) | Propylenglykol vann | 4,87 ad 10,0 | 48,7 24,3            |
|    | <b>DMSO-system</b>                        |                     |              |                      |
|    | Cyklosporin A 2,0% (vekt/vekt)            | Cyklosporin A       | 0,2          | 2,0                  |
|    | Tagat 02/Synperonic PE/L 121 2:3          | Tagat 02            | 0,8          | 8,0                  |
| 15 | 20,0% (vekt/vekt)                         | Synperonic PE/L 121 | 1,2          | 12,0                 |
|    | Oleinsyre 5,0% (vekt/vekt)                | Oleinsyre           | 0,5          | 5,0                  |
|    | Dimetylsulfoksid (DMSO) 5,0% (vekt/vekt)  | Dimetylsulfoksid    | 0,5          | 5,0                  |
| 20 | Propylenglykol/vann 2:1 68,0% (vekt/vekt) | Propylenglykol vann | 4,53 ad 10,0 | 45,3 22,7            |
|    | <b>OA-system</b>                          |                     |              |                      |
|    | Cyklosporin A 1,5% (vekt/vekt)            | Cyklosporin A       | 0,15         | 1,5                  |
|    | Tagat 02/Synperonic PE/L 121 2:3          | Tagat 02            | 0,8          | 8,0                  |
|    | 20,0% (vekt/vekt)                         | Synperonic PE/L 121 | 1,2          | 12,0                 |
| 25 | Oleinsyre 5,0% (vekt/vekt)                | Oleinsyre           | 0,5          | 5,0                  |
|    | Propylenglykol/vann 2:1 73,5% (vekt/vekt) | Propylenglykol vann | 4,9 ad 10,0  | 49,0 24,5            |

Tabell 1: Utviklede kolloidale farmasøytiske bærersystemer

30

Fremstilling av systemene ble gjennomført ved den nøyaktige sekvens av de etterfølgende trinn:

- veiing av det farmasøytiske middel
- 35 - tilsetning av surfaktant/ko-surfaktantblandingen
- inngående pulverisering
- tilsetning av nødvendig mengde IPP
- inngående blanding
- tilsetning av den fremstilte blanding av propylenglykol og
- 40 vann
- omrøring inntil systemet blir klart, eventuelt kort behandling av det kolloidale system med ultralyd.

Som emulgeringsmidler ble polyoksyetylenglycerolmonooleat (Tagat 02) og poloksamerer (Synperonic PE/L 101 eller 121) valgt. For fremstilling av vehikkelsystemene, viste en kombinasjon av begge i et masseforhold på 2:3 seg å være særlig  
5 egnet.

Blandinger av de to surfaktanter og av propylenglykol/vann ble fremstilt på forhånd. Først ble det pulveriserte farmasøytika malt forsiktig med surfaktantblandingen og deretter  
10 ble den lipofile fase (isopropylpalmitat eller oleinsyre) tilsatt. Deretter ble tilsetning av den hydrofile fase (propylenglykol/vann-blanding) og omrøring inntil klarhet, gjennomført. DMSO ble til slutt innlemmet. Om nødvendig fikk systemene stå i noen få minutter i ultralydbadet.

15 Isopropylpalmitat eller oleinsyre, som begge virker som løsningsmidler for CsA, ble anvendt som lipofile komponenter. I tillegg tilfredsstiller oleinsyren funksjonen av et penetre-  
ringsøkende middel for å forenkle permeasjonen av CsA gjennom stratum corneum. Dimetylsulfoksyd ble tilsatt for å forbedre  
20 solubiliteten av CsA i vehikkelen og på grunn av dets penetrerings-fremmende egenskaper. Polyoksyetylenglycerolmono-  
oleat, som tolereres av human hud uten reaksjon i en 100% konsentrasjon og som tolereres godt av slimhinnene, og også  
25 poloksamerer, som er tillatt for intravenøs administrering, ble valgt som surfaktant/ko-surfaktantblanding.

#### **Karakterisering av vehikkelsystemene**

De farmasøytiske bærersystemer ble blant annet karakterisert  
30 ved hjelp av dynamisk laserlysspredning. Denne metode er egnet for å bestemme størrelsen av kolloidale partikler i flytende medier. Partikkeldiametere på omtrent 20 nm kunne bestemmes for de legemiddel-frie formuleringer.

#### **35 Analyse**

Bestemmelsen av CsA ble gjennomført ved hjelp av en HPLC metode (modifisert i henhold til Merck KgaA - Darmstadt). De tekniske data fremgår klart i tabell 2.

|                |                                                                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPLC enhet     | Merck-Hitachi<br>L-4250 UV-VIS Detektor<br>AS-4000A Intelligent Auto-prøvetaker<br>D-6000A Interface<br>L-6200A Intelligent pumpe |
| stasjonær fase | Lichrosper RP velg B<br>(Merck), 125 x 4 mm ID, 5 µm                                                                              |
| mobil fase     | Acetonitril/vann 70/30 (volum/volum)                                                                                              |
| strømning      | 1 ml/min., isokratisk                                                                                                             |
| temperatur     | 60°C                                                                                                                              |
| deteksjon      | UV 210 nm                                                                                                                         |

Tabell 2: Analytiske data

### Frigivelsestester

Ved hjelp av et flerlagsmembran-modellsystem ble in vitro-frigivelsen av det farmasøytiske middel fra de ovennevnte formuleringer testet som en funksjon av tid.

De individuelle celler i modellen omfatter henholdsvis en grunnplate og dekkplate, mellom hvilke membranlagene ble anbrakt. Via en åpning i dekkplaten (4 cm<sup>2</sup>), ble en definert mengde formulering (10 - 20 mg) tilført til membranene. Som akseptor ble der anvendt dodekanolkollodiummembraner med et innholdt på 2% dodekanol, som fremstilles ved hjelp av en filmtrekkingsanordning. Via bestemmelsen av metningssolubiliteten av CsA i dodekanol, var det mulig å bestemme absorpsjonskapasiteten til akseptoren. Dette er viktig for å sikre at oppnåelse av metningssolubiliteten av det farmasøytiske middel i membranene ikke er den begrensende faktor for frigivelsen. Ved å anvende tre membraner som er plassert den ene over den andre, ble synkebetingelser i akseptoren sikret.

Under varigheten av testen (30, 100, 300 og 1000 minutter), ble modellen innstilt ved en temperatur på 32 ± 1°C. Etter at forsøks tiden var avsluttet, ble overskuddformulering forsiktig fjernet, membranene ble separert, ekstrahert med en etanol-vannblanding (80/20; volum/volum) og underkastet en

innholdsbestemmelse ved hjelp av HPLC. En bestemmelse ble gjennomført fem ganger per forsøks tid.

Fra figur 1 kan det ses at alle tre formuleringer frigir  
5 ~25% av inneholdt CsA etter allerede 30 minutter. Den frigitte farmasøytiske mengde øker i tilfellet av lengre forsøks tider. I figur 2, for bedre sammenligning av de forskjellige konsentrerte vehikler, er de frigitte farmasøytiske mengder representert per 10 mg av tilført formulering.

10

Disse forsøk ble gjennomført for å sikre at tilstrekkelig frigivelse av CsA fra vehiklene gjennomføres og følgelig at forutsetningen for penetrering inn i human hud er oppfylt.

#### 15 **Penetreringsforsøk**

Human hud fra brystet ble anvendt som var oppnådd ved plastisk kirurgi i forbindelse med brystreduksjon. Hudbitene, som ble kuttet til størrelse, ble lagret ved -3°C. Etter tining, ble væsken som festet til overflaten fjernet  
20 med en bomullspute og den definerte overflate på 3,14 cm<sup>2</sup> ble utstanset. På overflaten ble omtrent 6 mg av det radioaktivt merkede forsøkspreparat tilført per cm<sup>2</sup> slik at en så jevn film som mulig ble dannet på hudoverflaten. Deretter ble hudbiten som ligger på en gas strukket i Franz-diffusjonscellen  
25 som var innstilt ved en temperatur på 32°C. Den samme var før forsøkets begynnelse i den fylte tilstand underkastet en tretti minutters ekvilibreringfase. Akseptormediet, som ble konstant omrørt for å redusere diffusjonslagtykkelsen, grenset direkte opp mot undersiden av huden eller gasen. For  
30 å simulere fysiologiske forhold, ble isotonisk NaCl oppløsning anvendt som akseptorvæske. Forsøkene ble henholdsvis gjennomført på tre forskjellige preparater som trippel-bestemmelse. Etter utløpet av virkningstiden, ble hudbitene fjernet og festet på en isoporboks dekket med aluminiumsfolie  
35 ved hjelp av nåler. Deretter ble forsøkspreparatet tørket vekk med en gaskompress.

Fjerningen av stratum corneum ble gjennomført gjennom et templat som inneholdt en sirkulær åpning (d = 16 mm). Gjen-

nom denne åpning ble 20 Tesa filmbånd (Tesa Film 4 204, 33 m x 19 mm; Co. Beiersdorf AG, Hamburg) fjernet fra en 2,0106 cm<sup>2</sup> hudoverflate. To påfølgende oppnådde bånd ble henholdsvis målt sammen.

5

Fra resten av hudbiten ble det ved hjelp av en Kromayer stansemaskin (diameter 6 mm; Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach) utstanset tre sylindere med en total overflate på 0,848 cm<sup>2</sup> omtrent fra midten av hudområdet. Med en fryse-  
mikrotom, ble de således oppnådde sylindere av vev dypfrost  
påfølgende til -40°C og kuttet horisontalt i forhold til hud-  
overflaten. 10 x 20 µm snitt ble derved fjernet for å fjerne  
de vitale epidermiskomponenter og 15 x 80 µm snitt for pro-  
sessering av corium. Deretter ble det igjen en coriumrest  
(stump) og akseptormediet.

Fra figurene 3 - 5 fremgår det klart at, i tilfellet av alle tre formuleringer, penetrerte > 25% (IPP 35%, OA 32%, DMSO 27%) av det inneholdte CsA inn i akseptoren etter kun 30  
minutter. I tilfellet av lengre forsøksdager, økes den penetrerte farmasøytiske mengde lett. I figurene 6 - 8, for bedre sammenligning av de forskjellige konsentrerte vehikler, er de penetrerte farmasøytiske mengder representert i µg.

De tidligere publiserte galeniske data for cyklosporinholdige preparater for topisk anvendelse viste en utilstrekkelig frigivelse og/eller penetrering av den effektive substans. Hydrofile og lipofile standardsystemer eller liposomale formuleringer ble derved testet. I mange tilfeller er der ingen  
nøyaktige indikasjoner i publikasjonene med hensyn til innholdene av de anvendte preparater, produksjonstypen eller de galeniske data. To årsaker er indikert for den ikke-forekommende kliniske effekt. Først, på grunn av den sterke lipofili av CsA, antas en for lav frigivelse og/eller penetrering  
av den aktive bestanddel inn i corial-lagene av huden. For det andre, observeres en signifikant penetreringsinhiberende faktor i den høye molare masse. De nåværende resultater viser for det første frigivelses- og penetreringshastigheter på omtrent 25 - 30% av den anvendte konsentrasjon av aktiv

bestanddel i de første 30 til 100 minuttene på frisk, dvs. barriere-intakt hud ex vivo. Prinsipielt, på en hudlesjon (f.eks. psoriasis plakk) kan mere gunstige penetreringsforhold forventes sammenlignet med frisk hud.

5

Topisk tilførsel av CsA, sammenlignet med systemisk terapi, gir signifikante fordeler. I tilfellet av topisk tilførsel, selv i tilfellet av behandling av et stort område, må man ta hensyn til minimale og ikke-klinisk relevante systemiske bivirkninger. De kjente uønskede farmasøytiske effekter, særlig forstyrrelse av nyrefunksjon og arteriell hypertoni, bør ikke forventes eller kun i mindre grad. Anvendelse kan således være mulig selv for pasienter som allerede har utviklet bivirkninger som skyldes en systemisk terapi og som derfor ikke lengre behandles med CsA. I tillegg, på grunn av topisk tilførsel, dannes et økt spekter av effektivitet. I en rekke inflammatoriske dermatoser, er dannelsen og effekten av nitrogenmonoksyd (NO), som dannes fra L-arginin ved hjelp av enzymet NO syntase, sentralt for patogenesen. De seneste forskningsresultater viser at årsaken til og opprettholdelsen av inflammasjonen i tilfellet av psoriasis i alt vesentlig forårsakes av NO. CsA er, som kjent, en tilstrekkelig blokkerer av NOS som også er tilstede i dermale mikrovaskulære endotelceller på grunn av isoenzymene eNOS og iNOS og inhiberes ved en høy vevskonsentrasjon av CsA etter topisk tilførsel i større grad enn etter systemisk tilførsel. I tillegg har CsA også en proliferasjonsinhiberende effekt på keratinocytter som synergistisk innvirker på effekten på hudpsoriasis i tilfellet av topisk tilførsel. En kostnadsreduksjon per tilfelle på grunn av den mindre nødvendige mengde CsA vil også være gunstig.

Ufordelaktigheter med topisk tilførsel og med den dermed forbundne reduserte systemkonsentrasjon er fremfor alt observert i den ikke-forekommende effekt på lymfeknutene hvori vesentlige aktiveringsprosesser finner sted på et T-cellenivå. I tillegg bør en terapeutisk effekt på psoriasis arthropathica ikke forventes.

De foreliggende forsøk viser for det første at det er mulig å utvikle et galenisk system som oppfyller de nødvendige forutsetninger for penetrering av CsA i tilstrekkelig konsentrasjon inn i de øvre coriumlag. Stabile vehikkelsystemer er  
5 tilstede inn i hvilke CsA passende kan innlemmes. Lastingen av systemet er med hensikt blitt valgt til å være svært høy for å uttømme de galeniske egenskapene til systemene og for å produsere gunstige nødvendige forutsetninger for klinisk anvendelse. Mindre CsA konsentrasjoner kan oppnås uten problemer med tilstrekkelig klinisk effektivitet. Frigivelsesforsøkene viser at, innen et relevant tidsrom, er farmasøytiske mengder på mellom 25 og 40% frigitt og er tilgjengelige for penetrering inn i huden.

15 Penetreringsforsøkene under ex vivo-betingelser har vist seg å ha avgjørende betydning for preklinisk utvikling. De gjør det klart at, etter en relevant applikasjonsvarighet (30 - 100 min.), oppnås penetrering av omtrent 25 - 30% av konsentrasjon av aktiv bestanddel inn i eller henholdsvis gjennom  
20 coriallagene og er følgelig tilgjengelig i det ønskede virkningssted.

Innholdene av preparatene ble valgt i henhold til dermatologiske synspunkter. Ingen høypotente sensibiliserende substans er inneholdt og selv-tester har vist god tolererbarhet,  
25 som gjør at en irriterende eller toksisk effekt synes svært usannsynlig selv i tilfellet av barrierefunksjonslidelser ved forskjellige dermatoser. Som de viktigste indikasjonsområder, har man psoriasis vulgaris av den kroniske stasjonære type eller atopisk dermatitt. I tillegg er en multiplisitet  
30 av mulige indikasjoner skapt i forbindelse med systemisk terapi. Anvendelse ved kollagenoser, brannsåre, hud- eller slimhinnetransplantater og kroniske sår er spesielt betraktet som mulig.

35

Anvendelsen av systemene vil ikke bare gjelde for ytterhuden. I realiteten eksisterer også muligheter for anvendelse på øyet etter hornhinnetransplantasjon eller for terapi av cikatrisiell slimhinne-membran-pemfigoid eller anvendelse i det

orale slimhinneområdet i tilfellet av lichen ruber mucosae eller som klyster i tilfellet av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer (f.eks. M. Chronn, ulcerøs kolitt) om nødvendig også ved intraluminal skumming.

**PATENTKRAV**

1. Farmasøytisk formulering i kolloidal form for topisk anvendelse for terapi og profylakse av patologiske forandringer  
5 i huden og/eller integument-strukturer av huden og/eller slimhinnene, inkluderende slimhinner i fordøyelseskanalen, urogenitalsystemet og bronkialsystemet og/eller konjunktiva, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder
  - a) en lipofil fase i en mengde av på 1 - 10 vekt%,
  - 10 b) en blanding av surfaktant og ko-surfaktant i en mengde på 1 - 50 vekt%, idet surfaktant/ko-surfaktantblandingen anvendes i et masseforhold på 1,5 til 2,5 for surfaktanten og på 2,5 til 3,5 for ko-surfaktanten,
  - c) en hydrofil fase i en mengde på 40 - 80 vekt%, og
  - 15 d) som aktiv bestanddel, cyklosporin og/eller derivater derav i en konsentrasjon på 0,1 - 20 vekt%.
2. Farmasøytisk formulering som angitt i krav 1, hvor den lipofile fase er valgt fra farmasøytiske oljer, vokser eller  
20 fettstoffer.
3. Farmasøytisk formulering som angitt i krav 2, hvor den lipofile fase er valgt fra triglycerider, isopropylmyristat, 2-oktyldodekanol, isopropylpalmitat eller oleinsyre.  
25
4. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 3, hvor surfaktanten er valgt fra polyoksyetylenglycerolfettsyreestere og polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreestere.  
30
5. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 4, hvor ko-surfaktanten er valgt fra poloksamerer, blokk-kopolymerer av polyoksyetylen og polyoksypropylen.  
35
6. Farmasøytisk formulering som angitt ett eller flere av kravene 1 til 5, hvor surfaktant/ko-surfaktantblandingen omfatter polyoksyetylenglycerolfettsyreester og poloksamerer i et materialforhold på 2 : 3.

7. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 6, hvor den hydrofile fase er valgt fra polyoler, vann eller polyol-buffer-blandinger.
- 5 8. Farmasøytisk formulering som angitt i krav 7, hvor den hydrofile fase er en blanding av propylenglykol og vann i et forhold på 1 : 10 til 10 : 1, foretrukket 2 : 1.
9. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av  
10 kravene 1 til 8, hvor cyklosporin A og/eller derivater derav er inneholdt i en konsentrasjon på 0,1 - 10 vekt%, foretrukket 0,5 - 5 vekt%.
10. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av  
15 kravene 1 til 9, hvor minst en ytterligere aktiv bestanddel, f.eks. kortikosteroid, er inneholdt i tillegg til cyklosporin A og/eller derivater derav.
11. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av  
20 kravene 1 til 10, hvor ved tilsetning av penetreringsøkende midler, slik som f.eks. dimetylsulfoksyd eller alkoholer med kort kjede, er disse inneholdt i en konsentrasjon på 5 - 10 vekt%.
- 25 12. Farmasøytisk formulering som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 11, hvor den disperse fase har partikkeldiameter i størrelsesorden 5 til 200 nm.
13. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i  
30 ett eller flere av kravene 1 til 12, for fremstilling av et medikament for terapi og profylakse av inflammatoriske hudsykdommer og slimhinnesykdommer.
14. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i  
35 krav 13, for terapi og profylakse av atopisk dermatitt.
15. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i krav 13, for terapi og profylakse av psoriasis vulgaris.

16. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i krav 13, for terapi og profylakse av kollagenose, kroniske sår, brannsår og/eller kroniske inflammatoriske hudsykdommer og slimhinnesykdommer.

5

17. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i krav 13, for terapi og profylakse av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer.

10 18. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i krav 13, for terapi og profylakse av inflammatoriske sykdommer i øyet.

15 19. Anvendelse av den farmasøytiske formulering som angitt i krav 13, for terapi og profylakse av transplantasjonsavstøtningsreaksjoner.

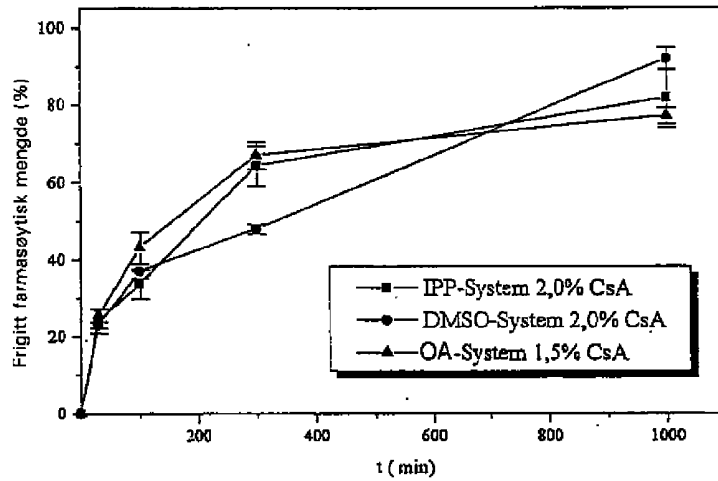


Fig. 1 Frigitt farmasøytisk mengde (i %) som en funksjon av tid,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$

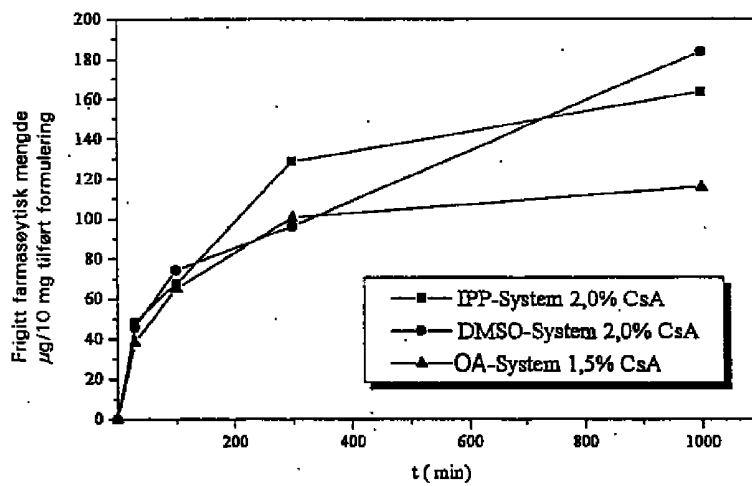


Fig. 2 Frigitt farmasøytisk mengde i  $\mu\text{g}/10 \text{ mg}$  tilført formulering som en funksjon av tid

2/7  
DMSO-System

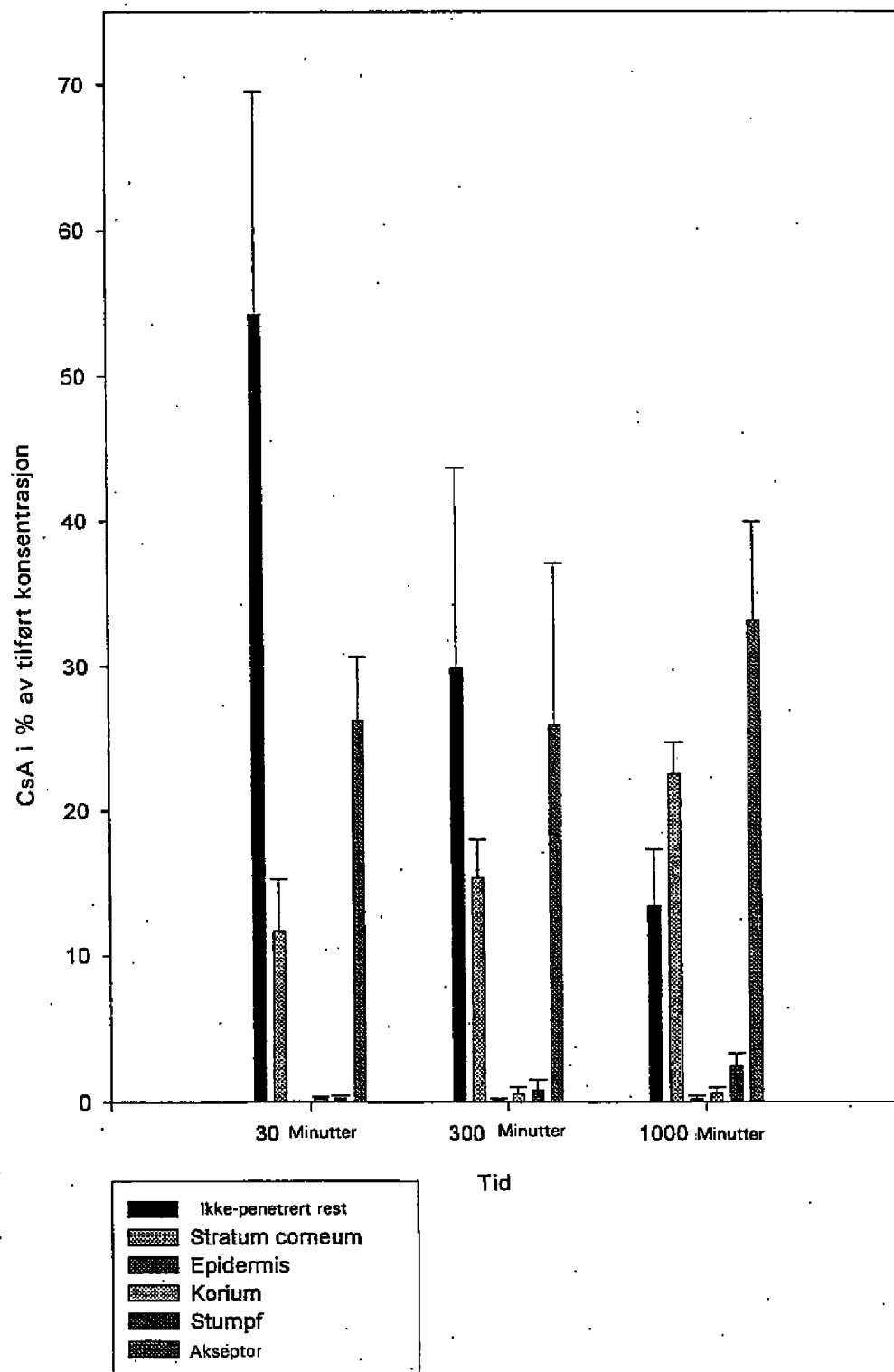


Fig. 3

3/7  
IPP-System

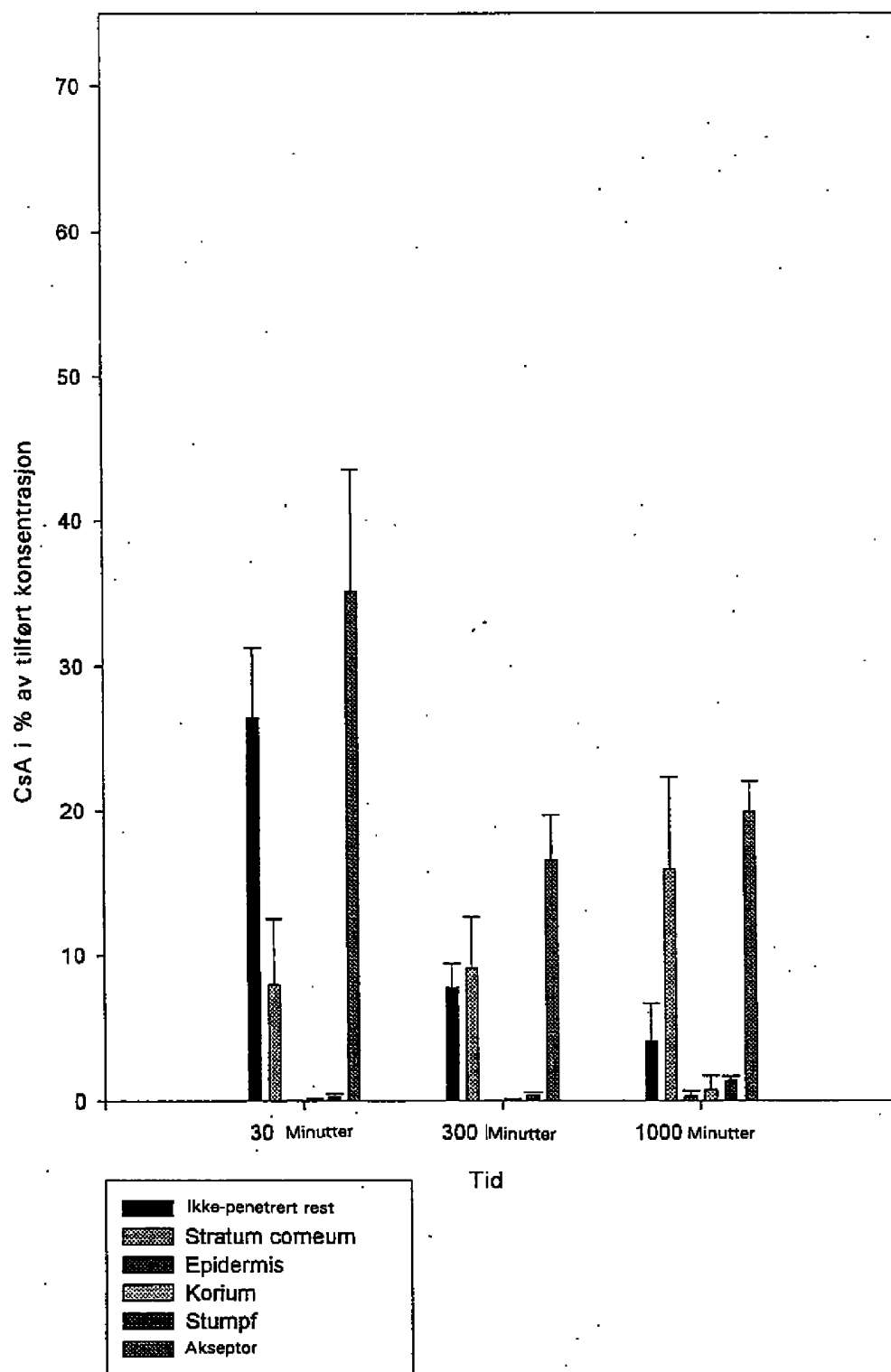


Fig. 4

# OA -System

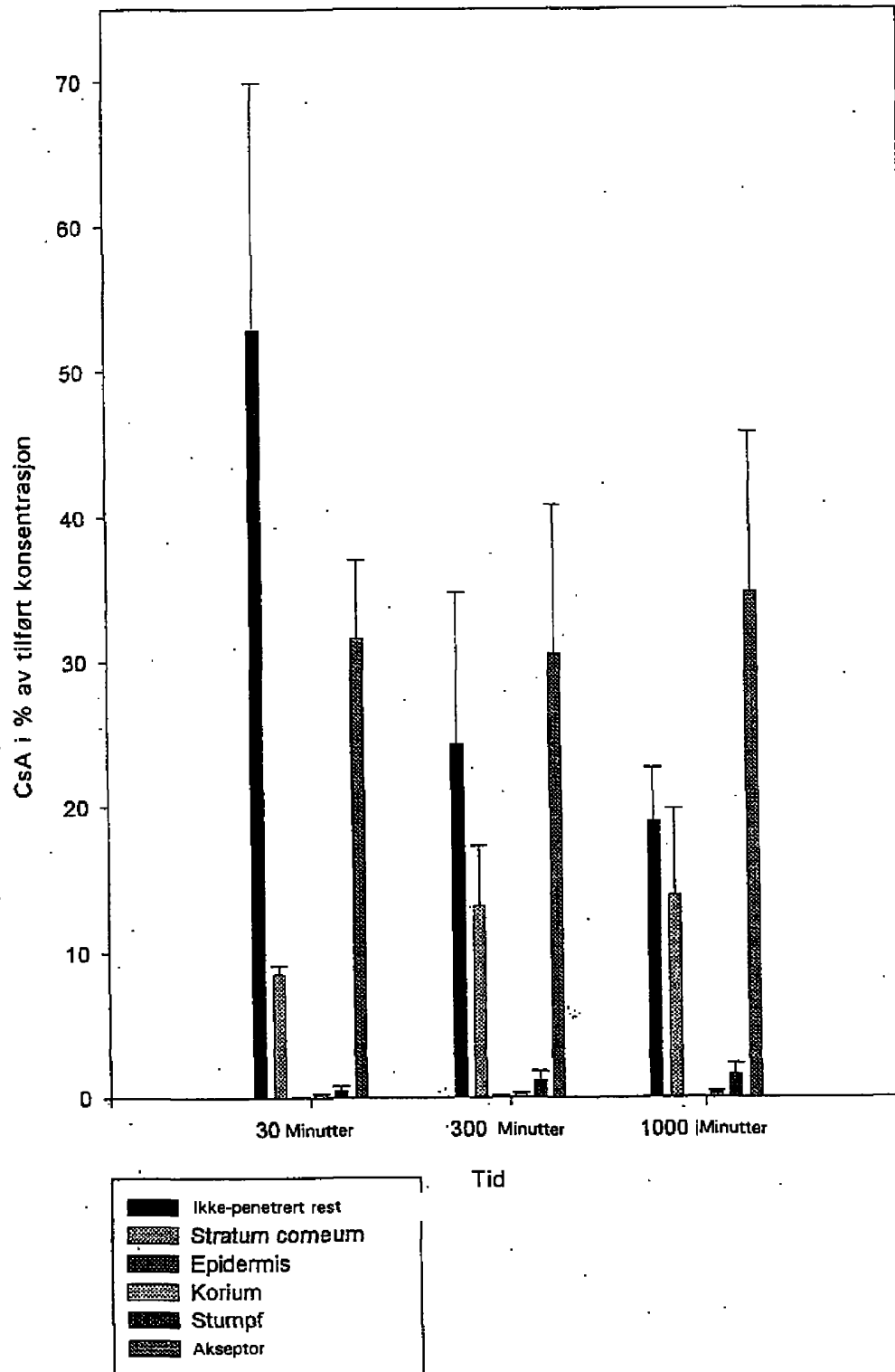


Fig. 5

# DMSO-System

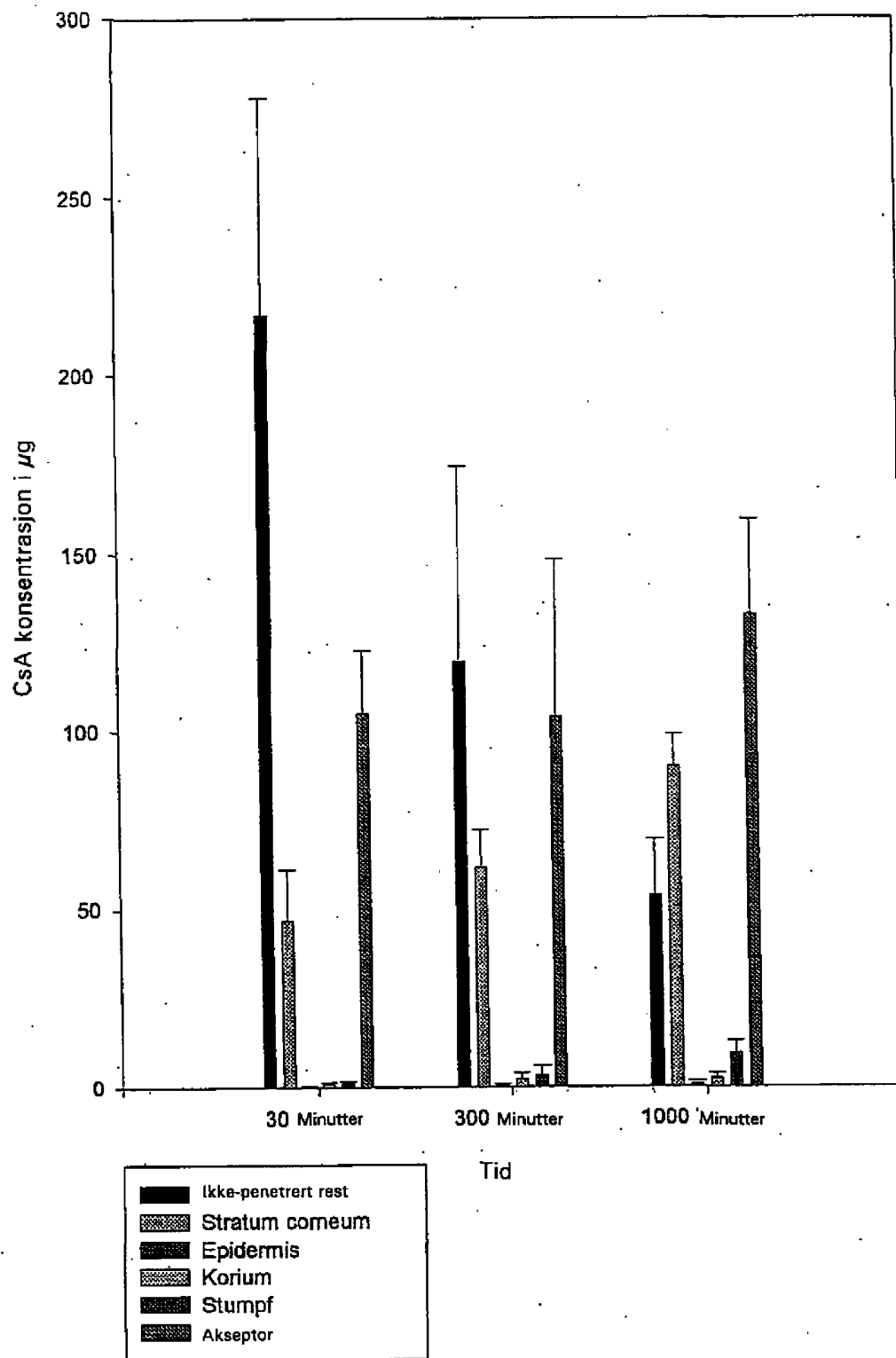


Fig. 6

## IPP-System

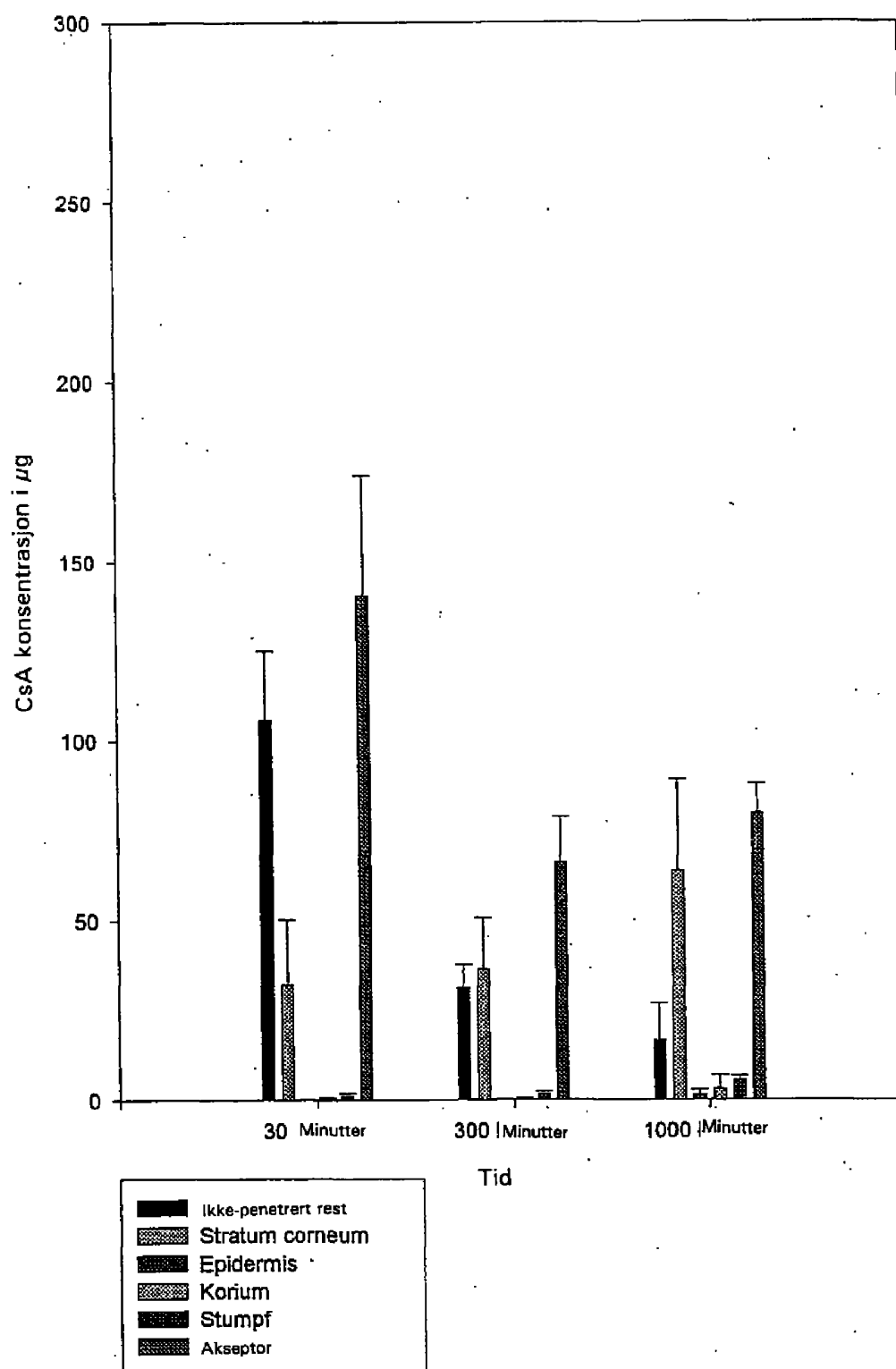


Fig. 7

## OA-System

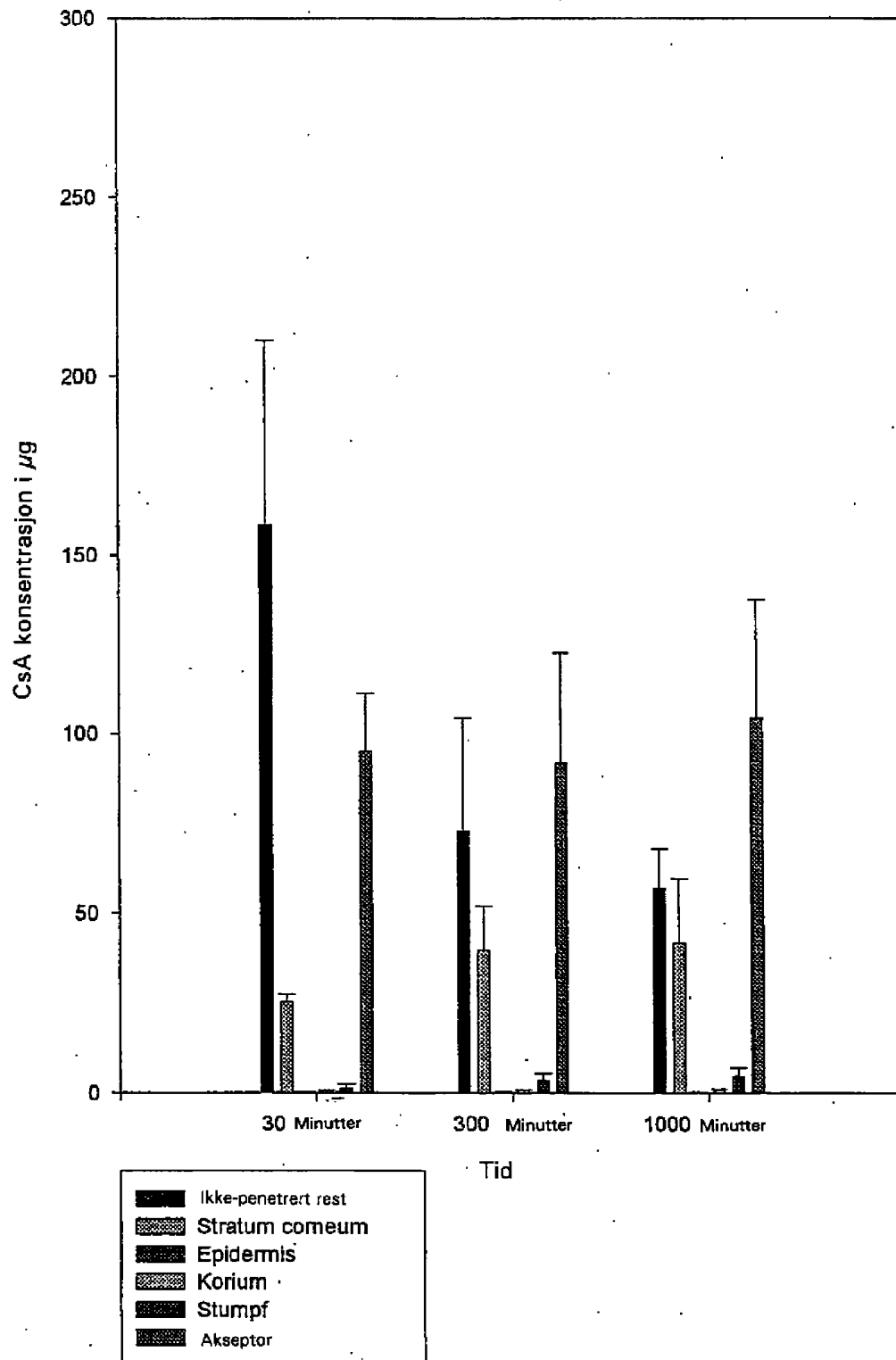


Fig. 8