



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 42 08 258 B4** 2007.07.12

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **P 42 08 258.7**
 (22) Anmeldetag: **14.03.1992**
 (43) Offenlegungstag: **24.09.1992**
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **12.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/13** (2006.01)
C07K 1/00 (2006.01)
C07K 7/52 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
9105705 18.03.1991 GB

(62) Teilung in:
P 42 45 086.1

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

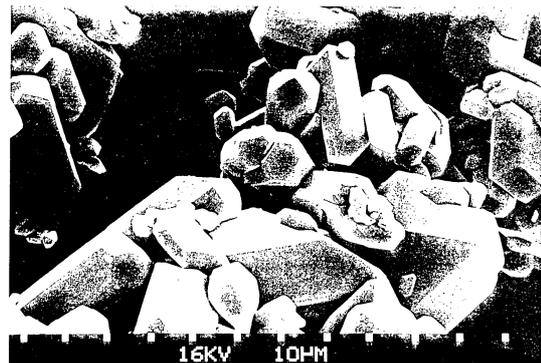
(74) Vertreter:
Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(72) Erfinder:
Morley, John, Dr., Muttenz, CH; Rummelt, Andreas, Dr., 7850 Lörrach, DE; List, Martin, Dr., Basel, CH

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 38 43 054 A1
GB 22 11 848 A
Abstract 1991-0498459PASCAL zu Muggenburg, B.A.
[u.a.]: Administration of cyclosporine by inhalation, a feasibility study in beagle dogs, In: Journal of aerosol medicine, 1990, Vol. 3, No. 1, S. 1-13;
Abstract 1989-46766DDFU zu Burckart, G.J. [u.a.]: Cyclosporine Administration by Aerosol, In: J. Clin. Pharmacol., 1989, Vol. 29, No. 9, S. 860;

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform und seine Verwendung, insbesondere zur pulmonalen Verabreichung**

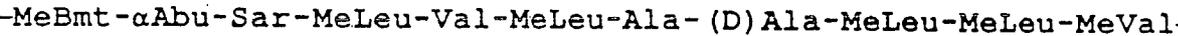
(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform mit einem durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 50 µm, umfassend: Umwandlung von kristallinem Ciclosporin in nicht-kugelartiger Teilchenform bei einer Temperatur, die etwa 20 bis 60°C unterhalb des Schmelzpunktes der kristallinen Modifikation, die umgewandelt wird, liegt, bei Drücken von 101 bis 253 kPa und über einen Zeitraum von 1 bis 5 Minuten in dispenser Phase.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Verwendungen und ein neues Verfahren zur Herstellung von Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform.

[0002] Ciclosporin, das auch als Cyclosporin A bekannt ist, ist eine Arzneimittelsubstanz der Formel



[0003] Ciclosporin ist bekannt und im Handel erhältlich unter dem eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUN^R oder SANDIMMUNE^R.

[0004] In festem Zustand existiert Ciclosporin sowohl in amorpher als auch in kristalliner Form. Im kristallinen Zustand existieren verschiedene Modifikationen. In einer ersten Hinsicht bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Ciclosporin in der Kristallform, das als "CY-A/X-III" bezeichnet wird. Unter dem Ausdruck "CY-A/X-III", wie er hier und in den beigefügten Ansprüchen verwendet wird, wird ein Ciclosporin in nicht-solvatisierter orthorhombischer (P₂,2₁,2₁) Kristallform verstanden.

[0005] CY-A/X-III wird beschrieben und beansprucht in Kombination mit Verfahren zu seiner Herstellung in GB-A 2 211 848 (DE 38 43 054 A1) und korrespondierenden Äquivalenten einschließlich zum Beispiel der Neu Seeland Patentanmeldung Nr. 227384.

[0006] Wie in der britischen Veröffentlichung offenbart, sind die Dimensionen des Kristallgitters von CY-A/X-III wie folgt: a = 1,27 nm, b = 1,57 nm, c = 3,63 nm. Das Volumen pro asymmetrischer Einheit = 1,804 nm³. CY-A/X-III weist die folgenden Pulverröntgenbeugungseigenschaften auf, zum Beispiel bestimmt unter Anwendung einer Guinier-DeWolff II-Kamera unter Verwendung der CuK α -Strahlung, 0,1542 nm:

<u>Linie Nr.</u>	<u>d (nm)</u>	<u>Intensität</u>
1.	1,20	M
2.	1,04	VS
3.	0,96	S
4.	0,87	S
5.	0,79	M
6.	0,77	S
7.	0,67	M
8.	0,60	M
9.	0,583	S
10.	0,53	M
11.	0,52	M
12.	0,492	S
13.	0,488	S
14.	0,458	M
15.	0,448	M
16.	0,40	M
17.	0,359	M
18.	0,338	M

VS = sehr stark, S = stark, M = mittel

[0007] CY-A/X-III hat einen Schmelzpunkt von ca. 180 bis 195°C. Wie in der oben genannten britischen Schrift diskutiert, wird Ciclosporin verwendet oder zur Verwendung vorgeschlagen als immunsuppressives Mittel für die Behandlung von Empfängern von Organtransplantaten und für die Behandlung einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen. Weitere Gebiete der Forschung schlossen die potentielle Anwendbarkeit als antiparasitisches Mittel ebenso ein wie die Verwendung, um die Tumoresistenz gegenüber Chemotherapeutika, zum Beispiel Cytostatika, und gegenüber einer Arzneimitteltherapie umzukehren und die Förderung von Haarwuchs.

[0008] Kürzlich wurde weiterhin gefunden, daß Ciclosporin wirksam ist bei der Behandlung obstruktiver oder entzündlicher Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma. Es wurden kontrollierte klinische Versuche, die die orale Verabreichung von Ciclosporin an Asthmatiker, zum Beispiel Asthmatiker, die resistent sind gegenüber einer Steroidasthmathherapie oder davon abhängig sind, einschließen, vorgeschlagen und es wurde nun in der Literatur darüber berichtet, siehe zum Beispiel Czczecklik et al., *Allergy*, 46 Art. 072, (1991), und Alexander et al., *Lancet* 339 (8. Febr. 1992), Seite 324, und weitere darin zitierte Literaturstellen.

[0009] Es erschienen auch Berichte in der Literatur, die die Verabreichung von Ciclosporin, insbesondere bei Lungentransplantationsmodellen bei Tieren, über den pulmonalen Weg beschreiben: siehe zum Beispiel Dowling et al., *Surgery (St. Louis)* 108, (2), 198–205 (1990); Zenati et al., *J. Heart Transplant* 9, (1), 64 (1990); Muggerburg et al., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 139 (4/Pt 2), A 267 (1989); und Burckart et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 29, (9), 860 (1989). Die Suppression der Eosinophileninfiltration der Atemwege im Anschluß an die pulmonale Verabreichung von pulverisiertem Ciclosporin bei experimentellen Asthma-Tiermodellen wurde auch beschrieben: siehe zum Beispiel Boubeckeur et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 183 (4), 1187–1188 (1990).

[0010] Gemäß der Lehre der oben erwähnten GB-A 2 211 848 wird CY-A/X-III vorgeschlagen zur Verwendung als aktives Prinzip in Ciclosporin enthaltenden galenischen Formulierungen. Spezifische Präparate, die vorgeschlagen werden, schließen topische Formen für die dermale oder ophthalmische Anwendung und injizierbare Formen für die Infusion, die intraläsionale Injektion (zum Beispiel bei der Behandlung von Psoriasis) und die intraartikuläre Injektion (zum Beispiel bei der Behandlung von entzündlichen/Autoimmunkrankheiten der Gelenke, zum Beispiel Polyarthrit) ein. Galenische Formulierungen für die enterale Verabreichung werden auch vorgeschlagen.

[0011] Die vorliegende Erfindung basiert in einer Hinsicht auf der Erkenntnis, daß insbesondere CY-A/X-III in kugelförmiger Teilchenform einen überraschenden und unerwarteten Nutzen hat, wenn es über den pulmonalen Weg verabreicht wird.

[0012] Wie bereits diskutiert, ist die Verwendung von oral verabreichtem Ciclosporin zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, zum Beispiel Asthma, bekannt. Für die Behandlung pulmonaler Erkrankungen, zum Beispiel Asthma, hat die orale Verabreichung von Ciclosporin jedoch offensichtliche Nachteile. Ciclosporin ist ein wirksames immunsuppressives Arzneimittel und kann als solches eine allgemeine Verminderung der Immunantwort des Körpers aufgrund der systemischen Resorption verursachen. Eine solche Wirkung ist natürlich für Patienten, wie zum Beispiel Asthmatiker, unerwünscht, deren Zustand auf eine Infektion, zum Beispiel eine Lungentraktinfektion, zurückzuführen sein kann oder ausgelöst werden kann oder verschlimmert werden kann. Außerdem bringt die orale Verabreichung von Ciclosporin das bekannte Risiko einer unerwünschten systemischen Nebenwirkung, zum Beispiel einer Nierenfunktionsstörung bei Langzeitverwendung mit sich.

[0013] Um diesen Schwierigkeiten zu begegnen, wäre ein Mittel zur lokalen Verabreichung in die Atemwege und Lungen unter Vermeidung der systemischen Arzneimittelresorption, soweit als möglich, offensichtlich sehr wünschenswert. Jedoch bereitet die lokale Verabreichung von Ciclosporin in die Atemwege und Lungen zahlreiche Probleme.

[0014] Als erstes ist Cyclosporin sehr stark hydrophob und Trägermedien, die für seine galenische Formulierung erhältlich sind, zum Beispiel Pflanzenöle und dergleichen, sind nicht geeignet für die Verwendung zum Inhalieren. Zweitens ist jedem Pulmonal/Inhalier-Zuführsystem das Problem inhärent, daß ein großer Anteil der verabreichten Arzneimittelsubstanz die Atemwege und die Lungen nicht erreicht, sondern in der Mundhöhle oder auf den Membranoberflächen des Rachens bleibt und anschließend in den Magen hinunter geschluckt wird. Bei Patienten mit komprimierter Lungenfunktion, zum Beispiel Asthmatikern, ist dieses Problem besonders akut. Kontrollierte Versuche haben gezeigt, daß dann, wenn trockene Substanzen an solche Patienten durch Inhalation verabreicht werden, der größere Teil des verabreichten Arzneimittels, bis zu 80% oder mehr, tatsächlich in den Gastrointestinaltrakt gelangt, Das Risiko der regulären systemischen Resorption und der Nebenwirkungen im Anschluß an die pulmonale Verabreichung von Ciclosporin bleibt somit erhalten. Drittens be-

steht ein Problem darin, eine Form zur Verfügung zu stellen, die wirksam ist bei der zu behandelnden Krankheit in den Atemwegen und der Lunge, d.h. die an der vorgesehenen Stelle aktiv ist.

[0015] Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise gefunden, daß insbesondere CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform ein Mittel liefert für die lokale Zuführung von Ciclosporin zu den Atemwegen und Lungen, das die obigen Schwierigkeiten überwindet und in vorteilhafter Weise wirksam und nützlich für diese Verwendung ist.

[0016] Insbesondere liefert CY-A/X-III ein Ciclosporin in einer Form, die für eine pulmonale Verabreichung inhärent angepaßt ist oder anpaßbar ist und die sehr wirksam ist bei der Behandlung von Erkrankungen oder anderen negativen Zuständen der Lungen oder Atemwege, sowohl bezüglich der Wirksamkeit als auch der Dauer der Wirkung. Insbesondere liefert CY-A/X-III eine Form von Ciclosporin, die unerwarteterweise besser geeignet ist für die pulmonale Verabreichung und Verteilung auf den Lungenoberflächen verglichen mit anderen Formen von Ciclosporin. Noch überraschender wurde gefunden, daß die Verwendung von insbesondere CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform für die pulmonale Verabreichung das Risiko der systemischen Resorption und der daraus folgenden Nebenwirkungen, zum Beispiel im Anschluß an eine unvermeidbare oder unabweisbare systemische Zuführung, zum Beispiel durch Hinunterschlucken, einschränkt, verglichen mit der Verwendung von Ciclosporin in anderer Form.

[0017] Die pulmonale Verabreichung von insbesondere CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform ebenso wie die Behandlung von Erkrankungen oder Zuständen der Atemwege oder Lungen durch pulmonale Verabreichung von CY-A/C-III ist nützlich.

[0018] Die Erfindung umfaßt die pulmonale Verabreichung von insbesondere CY-A/X-III, d.h. die Verabreichung von CY-A/X-III über den pulmonalen Weg, zum Beispiel durch Inhalation. Das CY-A/X-III wird dadurch in die Atemwege und die Lunge geführt, um eine topische Verabreichung innerhalb der Atemwege oder der Lunge zu bewirken.

[0019] Die Erfindung liefert somit eine Möglichkeit zur Durchführung einer Ciclosporintherapie der Atemwege oder der Lunge. Die Erfindung kann für die Behandlung irgendeines Patienten, der ihrer bedarf, angewendet werden, zum Beispiel für Patienten, für die eine solche Behandlung geeignet oder indiziert ist. Die Erfindung kann angewendet werden zur Behandlung von irgendeiner Erkrankung oder einem Zustand der Atemwege oder der Lunge, der für eine Ciclosporintherapie empfänglich ist oder für den eine Ciclosporintherapie geeignet oder indiziert ist, einschließlich einer parasitischen und/oder mykotischen Erkrankung wie Kokzidiomykose und die Umkehr der Tumoresistenz gegenüber chemotherapeutischer Arzneimitteltherapie.

[0020] Insbesondere kann die Erfindung angewendet werden zur Behandlung von irgendeiner Erkrankung oder irgendeinem Zustand der Atemwege oder der Lunge, die eine immunsuppressive oder entzündungshemmende Therapie erfordern, zum Beispiel Autoimmunerkrankungen oder entzündliche Erkrankungen der Lunge, insbesondere entzündliche Erkrankungen der Lunge, an deren Entstehung eine Autoimmunkomponente beteiligt war oder dazu beigetragen hat. Beispiele solcher Erkrankungen schließen zum Beispiel Sarkoidose und interstitielle Lungenfibrose ein. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch angewendet werden, um ein Lungentransplantat bei Patienten von Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantationen zu erhalten.

[0021] Insbesondere ist die Erfindung jedoch anwendbar für die Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen und Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die entzündliche Ereignisse betreffen und von einer Ansammlung von Eosinophilen und/oder Neutrophilen begleitet werden, insbesondere Asthma und Bronchitis.

[0022] Die Erfindung ist anwendbar auf die Behandlung von Asthma jeden Typs und jeder Genese. Sie ist anwendbar sowohl auf endogenes Asthma als auch insbesondere auf exogenes Asthma. Sie ist insbesondere anwendbar für die Behandlung von allergischem oder atopischem (d.h. IgE-vermitteltem) Asthma oder nicht-topischem Asthma, ebenso wie zum Beispiel von Asthma bronchiale, Belastungsasthma, berufsspezifischem Asthma, Asthma, das durch eine bakterielle Infektion induziert wurde, und andere nicht-allergische Asthmaformen. Unter der Behandlung von Asthma ist auch zu verstehen die Behandlung von Patienten, zum Beispiel in einem Alter von weniger als 4 oder 5 Jahren, die, insbesondere in der Nacht, Stenoseatmungssymptome aufweisen, und als "keuchende Kinder" diagnostiziert werden oder diagnostizierbar sind, eine bestehende Patientenkategorie von größerem medizinischen Interesse, die jetzt korrekter als Asthmatiker in der Anfangsphase oder in der Frühphase identifiziert wird. Dieser besondere asthmatische Zustand wird nun im allgemeinen als "keuchendes-Kind-Syndrom" bezeichnet.

[0023] In einer spezifischen Ausführungsform ist die Erfindung anwendbar auf die Behandlung von Asthma, zum Beispiel Asthma irgendeiner Art oder Genese, wie vorher ausgeführt, bei Patienten, deren asthmatischer Zustand entweder steroidabhängig oder steroidresistent ist.

[0024] Die vorliegende Erfindung ist auch anwendbar auf die Behandlung von Bronchitis oder insbesondere die Behandlung von chronischer oder akuter Atemwegsobstruktion, die damit einhergeht. In dieser Hinsicht ist die Erfindung anwendbar auf die Behandlung von Bronchitis welcher Art oder welcher Genese auch immer, einschließlich zum Beispiel akuter Bronchitis, arachidischer Bronchitis, Bronchialkatarrh, chronischer Bronchitis, kruppöser Bronchitis, tuberkuloseähnlicher Bronchitis usw..

[0025] Die vorliegende Erfindung ist zusätzlich anwendbar auf die Behandlung von Staublung (eine entzündliche allgemein berufsbedingte Erkrankung der Lungen, die häufig von Atemwegsobstruktionen, chronischen oder akuten, begleitet wird und durch wiederholte Inhalation von Stäuben verursacht wird) welcher Art oder Genese auch immer, einschließlich zum Beispiel Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Kalkstaublunge, Ptilosis, Siderose, Silicose, Tabakstaublunge und insbesondere Byssinose.

[0026] Die vorliegende Erfindung kann auch angewendet werden bei der Behandlung von Störungen der Atemwege, die mit Eosinophilen in Zusammenhang stehen (zum Beispiel einschließlich einer krankhaften Eosinophileninfiltration der Lungengewebe), einschließlich Hypereosinophilie, wenn sie die Atemwege oder Lungen beeinflusst, ebenso wie zum Beispiel mit Eosinophilen in Beziehung stehenden Störungen der Atemwege im Anschluß von oder zusammenfallend mit Löffler's Syndrom, einer eosinophilen Pneumonie, einem parasitischen (insbesondere durch Metazoen) Befall (einschließlich tropischer Eosinophilie), bronchopulmonaler Aspergillose, Periarteritis nodosa (einschließlich Churg-Strauß Syndrom) und von mit Eosinophilen in Beziehung stehenden Störungen, die die Atemwege beeinflussen und durch eine Arzneimittelreaktion verursacht werden.

[0027] Im geeigneten Fall, zum Beispiel bei Anwendung auf entzündliche oder obstruktive Atemwegserkrankungen, wie oben ausgeführt, soll die vorliegende Erfindung sowohl symptombezogene als auch prophylaktische Arten der Therapie umfassen, d.h. die Behandlung der Krankheitssymptome, zum Beispiel der Entzündung, wenn sie auftreten (symptomatische Therapie) ebenso wie eine vorhergehende Behandlung, um das Auftreten solcher Symptome zu verhindern oder zu verbessern oder eine Langzeitsymptomatologie einzuschränken (prophylaktische Therapie). Der Ausdruck "Behandlung", wie er in der vorliegenden Anmeldung und den Ansprüchen verwendet wird, soll somit so interpretiert werden, daß er sowohl die symptomatische Behandlung als auch die prophylaktische Behandlung einschließt, zum Beispiel im Fall von Asthma die symptomatische Behandlung, um akute entzündliche Ereignisse und eine damit verbundene Verschlimmerung der Bronchien zu verbessern, und eine prophylaktische Behandlung, um einen beginnenden entzündlichen Zustand einzuschränken und eine weitere Verschlimmerung zu verbessern.

[0028] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird Ciclosporin insbesondere in der Form von CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform verabreicht. Zur Durchführung wird geeigneterweise das gesamte oder im wesentlichen das gesamte, zum Beispiel mindestens 75%, vorzugsweise mindestens 85 oder 90%, am meisten bevorzugt 95% oder mehr, Ciclosporin als CY-A/X-III verabreicht. Zusammensetzungen zur Verwendung für die Durchführung, wie hier beschrieben, sind somit geeigneterweise auch Zusammensetzungen, in denen das gesamte oder praktisch das gesamte Ciclosporin als CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform vorhanden ist.

[0029] Insbesondere wird CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform über den pulmonalen Weg verabreicht, zum Beispiel durch Inhalation aus einer geeigneten Dispensiervorrichtung.

[0030] Für diesen Zweck kann CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform angewendet werden in jeder geeigneten oder ausreichend fein dispergierten oder fein dispergierbaren Form, mit der eine pulmonale Verabreichung, d.h. die Verabreichung in die Atemwege und/oder Lungen, möglich ist, die zum Beispiel dazu angepasst ist oder dazu geeignet ist. Es kann durch orale Inhalation verabreicht werden, zum Beispiel in fein verteilter trockener teilchenförmiger Form oder in Teilchenform, die in irgendeinem geeigneten Feststoff oder irgendeiner geeigneten Flüssigkeit als Verdünnungs- oder Trägermedium dispergiert oder verteilt ist (d.h. die pulmonal verabreichbar ist oder geeignet für die pulmonale Verabreichung), bei der die Integrität des CY-A/X-III aufrechterhalten wird, d.h. worin CY-A/X-III im wesentlichen nicht empfänglich ist für eine Auflösung oder Umwandlung in irgendeine andere Modifikation. Flüssige Medien schließen zum Beispiel flüchtige Medien, zum Beispiel komprimierte Gase ein.

[0031] Zur Verabreichung in trockener Teilchenform kann CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform entweder als solches angewendet werden (d.h. ohne irgendein zugegebenes Material), in Verdünnung mit einem anderen

geeignet fein verteilten inerten festen Träger oder Verdünnungsmittel (zum Beispiel Glucose, Lactose, Mannit, Sorbit, Ribose, Mannose, Arabinose, Saccharose, Galactose, Fructose oder Xylose), in beschichteter Teilchenform (mit oder ohne zusätzlichen inerten Träger oder inertes Verdünnungsmittel, zum Beispiel wie vorher angegeben) oder in irgendeiner anderen geeigneten Form, wie sie auf diesem Gebiet bekannt ist für die Verabreichung fein verteilter Feststoffe.

[0032] Für die pulmonale Verabreichung ist CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform geeigneterweise in Teilchenform mit einer aerodynamischen massenmittleren Teilchengröße ("AMMPS") von $< 10 \mu$, vorzugsweise $< 5 \mu$, vorzugter etwa 3μ oder weniger. Geeigneterweise haben mindestens 70%, vorzugsweise mindestens 80%, bevorzugter mindestens 85 oder 90% der in dem teilchenförmigen CY-A/X-III-Präparat vorhandenen Teilchen, die für die pulmonale Verabreichung vorgesehen sind, eine Teilchengröße von $< 10 \mu$, vorzugsweise $< 5 \mu$, bevorzugter etwa 3μ oder weniger.

[0033] Die minimale Teilchengröße ist im allgemeinen weniger kritisch, obwohl CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform mit einer AMMPS von $< 0,1 \mu$, vorzugsweise $< 0,5 \mu$, bevorzugter $< 1,0 \mu$, normalerweise bevorzugt ist. Geeigneterweise haben mindestens 75%, vorzugsweise mindestens 80 oder 90%, der vorhandenen Teilchen eine Teilchengröße von $< 0,1 \mu$, vorzugsweise $< 0,5 \mu$, bevorzugter $< 1,0 \mu$.

[0034] Für die pulmonale Verabreichung hat CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform eine AMMPS im Bereich von $0,1, 0,5$ oder $1,0 \mu$ bis zu 10μ , vorzugsweise bis zu 5μ . Am meisten bevorzugt liegt die AMMPS im Bereich von $1,0 \mu$ bis 5μ , zum Beispiel ca. $3,0 \mu$.

[0035] Wie im folgenden näher erklärt wird, wurde gemäß der vorliegenden Erfindung überraschenderweise gefunden, daß teilchenförmige kugelartige CY-A/X-III-Systeme, zum Beispiel wie oben beschrieben, überragende pulmonale Zuführeigenschaften haben, zum Beispiel bezüglich der Materialmenge, die den Atemwegen zugeführt wird, verglichen mit teilchenförmigen Systemen, die Ciclosporin in anderer fester Form enthalten. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, daß die spezifischen Eigenschaften bezüglich der Aerosolbildung/pulmonalen Zufuhr des ausgewählten teilchenförmigen kugelartigen CY-A/X-III-Materials, falls erwünscht, durch irgendein bekanntes oder auf diesem Gebiet durchgeführtes Verfahren verändert werden können, zum Beispiel durch Mischung mit inerten respirablen oder nicht respirablen teilchenförmigen Materialien, wie vorher beschrieben, oder mit anderer durchschnittlicher Teilchengröße oder Dichte.

[0036] Wie in der vorher erwähnten GB-A 2 211 848 beschrieben, ist CY-A/X-III sehr gut geeignet für die Herstellung feinteiliger Systeme, die im Einklang stehen mit dem obigen Erfordernis der Teilchengröße, und solche Systeme, die für die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, können mit der darin beschriebenen Technik erhalten werden, zum Beispiel durch direkte Mikrokristallisation und/oder Zerkleinerung, zum Beispiel durch Zermahlen, Schleifen, Ultraschall oder eine andere Feinstvermahlung des anfänglich erhaltenen nativen CY-A/X-III-Kristallprodukts. Es kann jedoch bevorzugt sein, teilchenförmige CY-A/X-III-Präparate anzuwenden, die direkt durch Mikrokristallisationsverfahren, zum Beispiel Ultraschall erhalten wurden (und falls erforderlich, Abfiltrieren größerer erhaltener Kristalle, zum Beispiel durch Filtern durch ein Mikrofilter oder Sieb) statt einer Zerkleinerung. Der Grund dafür ist, wie in der vorher erwähnten GB-Patentanmeldung erklärt, der erreichbare Nutzen, zum Beispiel durch Vermeiden einer Irritation oder Schädigung durch Verwendung von Mikrokristallen in nativem, nicht-gebrochenem/nicht-abgeriebenem Zustand.

[0037] Falls erwünscht, können die Oberflächeneigenschaften des teilchenförmiger CY-A/X-III-Materials physikalisch verändert werden, zum Beispiel, um die Teilchenoberfläche zu modifizieren, zum Beispiel durch Deformation oder eine andere Manipulation. Durch solche Verfahren kann eine Modifikation der Zuführeigenschaften des Ciclosporins des CY-A/X-III-Materials innerhalb der Lunge oder der Benetzbarkeit oder anderer Eigenschaften des CY-A/X-III-Materials erreicht werden. Solche Wirkungen können zum Beispiel erreicht werden, indem CY-A/X-III-Material einer Ultraschallbehandlung oder oberflächlichen chemischen abtragenden Behandlung unterzogen wird. Eine spezielle Form der Modifikation von speziellem Interesse im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung umfaßt die Umwandlung in eine sphäroidische oder kugelartige Teilchenform, wie im folgenden beschrieben. Wie vorher angedeutet, kann kugelartiges teilchenförmiges CY-A/X-III-Material, falls erwünscht, einer Teilchenbeschichtung mit einem geeigneten Beschichtungs- oder Schmiermittel unterzogen werden, um irgendeine mögliche reizende oder abreibende Wirkung auf die Oberflächen der Atemwege oder Lunge einzuschränken.

[0038] Sowohl die trockenen als auch die flüssigen oben beschriebenen galenischen Systeme können irgendetwelche geeigneten Additive oder Inhaltsstoffe, die auf diesem Gebiet bezüglich der pulmonalen Verabreichung bekannt sind, enthalten, zum Beispiel Konservierungsmittel, Antioxidantien, oberflächenaktive Mittel,

Puffermittel, die Tonizität einstellende Mittel, Aromatisierungsmittel und dergleichen ebenso wie Treibmittel oder andere Mittel, die zur Verteilung in inhalierbarer Form beitragen, zum Beispiel zur Atomisierung oder Vernebelung beitragen oder die Adhäsion oder das Verklumpen von Teilchen verhindern.

[0039] Beispiele für galenische Formen, die CY-A/X-III enthalten, werden in Beispiel 3 im folgenden geliefert.

[0040] Die Verabreichung galenischer Formen gemäß der vorliegenden Erfindung kann bewirkt werden unter Verwendung irgendeines geeigneten Systems, wie es auf diesem Gebiet bekannt ist, zur Zuführung von Arzneimittelsubstanzen in trockener oder flüssiger Form durch Inhalation, zum Beispiel mit einem Zerstäuber, Vernebler, Trockeninhalator oder einer ähnlichen Vorrichtung. Vorzugsweise wird ein Inhalator mit abgemessener Dosis ("MDI") angewendet, d.h. der eine vorbestimmte Menge der Arzneimittelsubstanz bei jeder Betätigung zuführen kann. Solche abmessenden Zuführvorrichtungen sind auch auf diesem Gebiet bekannt und schließen zum Beispiel durch Atem gesteuerte MDI's, MDI's mit einer Ausdehnungskammer oder einem Abstandshalter, um die oropharyngeale Ablagerung zu vermindern, und durch den Atem betriebene Trockenpulverzuführungssysteme ein.

[0041] Wie vorher angegeben, besteht ein allgemeines Problem bei der Verabreichung von Arzneimitteln über den pulmonalen Weg, zum Beispiel durch Inhalation, in der Retention des inhalierten Materials innerhalb der Mundhöhle und des Rachenbereichs und schließlich der Zufuhr in den Verdauungstrakt. Das Risiko ist besonders hoch bei Asthmatikern und anderen Patienten, deren Lungenfunktion komprimiert ist, entweder durch Krankheit oder eine andere Ursache.

[0042] Es ist das Spezielle und Überraschende an der vorliegenden Erfindung, daß das Risiko der systemischen Resorption, zum Beispiel als Ergebnis des Hinunterschluckens und die daraus sich ergebenden Nebenwirkungen, zum Beispiel eine generalisierte Immunsuppression oder Nierenfunktionsstörung, wesentlich und unerwartet vermindert wird bei der pulmonalen Verabreichung von Ciclosporin, insbesondere als CY-A/X-III in kugelförmiger Teilchenform, zum Beispiel verglichen mit der pulmonalen Verabreichung von Ciclosporin in Lösung, in amorpher Form oder in einer anderen kristallinen Form. Die vorliegende Erfindung liefert somit eine wirksame Therapie für Erkrankungen der Atemwege und der Lungen und erniedrigt oder vermeidet gleichzeitig die systemische Arzneimittelresorption/das Risiko von durch Ciclosporin induzierten Nebenwirkungen. Durch die damit verbundenen Vorteile kann die vorliegende Erfindung dazu führen, die pulmonale, d.h. inhalierte, Ciclosporintherapie für Patienten zugänglich zu machen, für die der Nutzen der Therapie ansonsten wegen Überlegungen bezüglich Risiko/Nutzen ausgeschlossen sein könnte. Die Erfindung dehnt somit die Vorteile der Ciclosporintherapie auf einen größeren Patientenkreis aus, für den die orale Ciclosporintherapie nicht geeignet ist oder für den die Ciclosporintherapie durch Inhalation aus anderen Gründen ausgeschlossen ist oder bestenfalls beschränkt ist.

[0043] Die Verwendung von CY-A/X-III gemäß der vorliegenden Erfindung liefert auch eine hohe lokale Arzneimittelleffizienz innerhalb der Atemwege und Lungen, d.h. einen hohen therapeutischen Nutzen, wiederum unter Vermeidung der wesentlichen systemischen Resorption.

[0044] Die Verwendung von CY-A/X-III erwies sich auch als überraschend vorteilhaft bezüglich des Vorgehens oder der Mechanik der pulmonalen Verabreichung. Somit zeigt CY-A/X-III ausgezeichnete Zuführeigenschaften, wenn es inhaliert wird, wie es mit Standardtestmodellen bestimmt werden kann, zum Beispiel wie im folgenden in Beispiel 4 beschrieben. So sind Ergebnisse mit CY-A/X-III erzielbar, die nicht nur überragend erscheinen gegenüber solchen, die mit Ciclosporin zum Beispiel in amorpher oder tetragonaler Kristallform erreichbar sind, sondern überragend gegenüber Ergebnissen, die erhältlich sind in Experimenten mit Staubteilchenzähler für inhalierbare Arzneimittelsubstanzen in Form von trockenem Pulver oder Teilchenform allgemein. Die vorliegende Erfindung hat somit den wesentlichen Nutzen, daß die erforderliche zu inhalierende Ciclosporindosis reduziert werden kann.

[0045] Tierversuche unter Verwendung von inhaliertem CY-A/X-III deuten auch auf eine verminderte Tendenz zur Akkumulierung innerhalb der kleineren Atemwegspassagen und einer Blockierung dieser kleineren Atemwegspassagen verglichen zum Beispiel mit inhaliertem amorphem Ciclosporin/Ciclosporin in tetragonaler Kristallform.

[0046] Die Dosierungen von CY-A/X-III hängen natürlich ab von dem jeweiligen zu behandelnden Zustand, der Schwere des Zustandes, dem zu behandelnden Patienten (zum Beispiel bezüglich Körpergewicht, Alter usw.) ebenso wie der gewünschten Wirkung. Im allgemeinen werden bei der Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung, zum Beispiel bei der Verwendung zur Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atem-

wegserkrankungen, zum Beispiel Asthma, befriedigende Ergebnisse erhalten bei Verabreichung von CY-A/X-III in die Lungen in einer einzigen Dosis im Bereich von 3 bis 10 mg/kg. Eine geeignete Dosis für größere Tiere, zum Beispiel Menschen, liegt somit im Bereich von 210 bis 700 mg. Für eine regelmäßige Dosierung liegt eine geeignete tägliche Dosis für Menschen im Bereich von 25 oder 50 bis 400 mg/Tag, geeigneter 50 bis 300, zum Beispiel 100 bis 200 mg/Tag.

[0047] Die Dosierungen werden geeigneterweise verabreicht über ein abmessendes Zufuhrsystem in einer Reihe von 1 bis 5, zum Beispiel 1 oder 2, Stößen, verabreicht ein- bis viermal täglich. Die Dosierungen bei jeder Verabreichung liegen somit im Bereich von etwa 6 oder 12,5 bis 100 mg, geeigneter 25 oder 50 bis 100 mg, zum Beispiel ein- bis viermal täglich verabreicht mit einer abmessenden Zufuhrvorrichtung, die zum Beispiel ca. 6 bis 25 mg CY-A/X-III pro Betätigung zuführen kann und ein- oder viermal bei jeder Verabreichung betätigt wird.

[0048] Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun auch sehr überraschend gefunden, daß kristallines Ciclosporin einschließlich CY-A/X-III dazu gebracht werden kann, eine kugelartige Form anzunehmen ohne Verlust der Kristallidentität. Genauer wurde gefunden, daß das Äußere zum Beispiel von nativen Ciclosporinkristallen oder Kristallteilchen oder -fragmenten umgewandelt werden kann, um ein kristallines teilchenförmiges Produkt zu liefern, dessen einzelne Teilchen kugelartig sind. Diese Umwandlung kann zum Beispiel bewirkt werden, indem kristallines Ciclosporin in nicht-kugelartiger Teilchenform in disperser Phase den Bedingungen erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck unterzogen wird.

[0049] Das kristalline Ciclosporinausgangsmaterial kann Ciclosporin in irgendeiner Kristallmodifikation enthalten. Das erhaltene kugelartige Produkt enthält Ciclosporin in derselben Modifikation wie das Ausgangsmaterial. Insbesondere kann das Ausgangsmaterial CY-A/X-III oder Ciclosporin in der als CY-A/X-I bezeichneten Form sein. Unter dem Ausdruck "CY-A/X-I", wie er hier verwendet wird, wird Ciclosporin mit tetragonaler (P4₁) Kristallform verstanden.

[0050] [CY-A/X-I ist in der vorher erwähnten GB-A 2 211 848 beschrieben und es werden Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben und beansprucht, zum Beispiel in der österreichischen Patentschrift Nr. 353 961. CY-A/X-I hat ein Gitter $a = b = 1,38 \text{ nm}$, $c = 4,12 \text{ nm}$. Volumen pro asymmetrischer Einheit = $1,974 \text{ nm}^3$. CY-A/X-I umfaßt ca. 2 Moleküle H₂O pro Ciclosporinmolekül und hat einen Schmelzpunkt von ca. 140 bis 150°C. CY-A/X-I weist die folgenden Röntgenpulverbeugungsdaten auf, zum Beispiel bestimmt unter Anwendung einer Guinier-DeWolff II-Kamera unter Verwendung der CuK α -Strahlung, $X = 0,1542 \text{ nm}$.

<u>Linie Nr.</u>	<u>d (nm)</u>	<u>Intensität</u>
1.	1,30	VS
2.	1,14	VS
3.	1,03	VS
4.	0,97	VS
5.	0,94	VS
6.	0,825	VS
7.	0,71	S
8.	0,61	M
9.	0,585	S
10.	0,56	S
11.	0,525	VS
12.	0,481	S
13.	0,458	S
14.	0,425	M
15.	0,40	M
16.	0,367	M
17.	0,345	M

VS = sehr stark S = stark M = mittel

[0051] CY-A/X-I kann geeigneterweise hergestellt werden durch Umkristallisierung aus Aceton, zum Beispiel, indem amorphes Ciclosporin in ca. der dreifachen Menge Aceton gelöst wird (zum Beispiel 20 g Ciclosporin pro 50 ml Aceton) unter Erwärmen auf 40 bis 50°C und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt wird und die Kristallisation bei 5°C 4 Stunden lang und bei -15°C 17 Stunden lang abgeschlossen wird. Die gesammelten Kristalle werden in geeigneter Weise mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.]

[0052] Das teilchenförmige Ausgangsmaterial für das Umwandlungsverfahren kann native Ciclosporinkristalle, zum Beispiel CY-Y/X-I oder CY-A/X-III Mikrokristalle oder fragmentiertes oder pulverförmiges, zum Beispiel zerkleinertes, kristallines Material enthalten. Die Umwandlung wird in der dispersen Phase bewirkt, d.h. ausgehend von Materialteilchen dispergiert oder verteilt in einem größeren Volumen. Wenn das Ausgangsmaterial ungenügend dispergiert ist, können einzelne Teilchen zusammenfließen während des Umwandlungsverfahrens und schließlich eine größere zusammengebackene Masse statt des erwünschten kugelartigen teilchenförmigen Produktes liefern.

[0053] Die Dispersion wird geeigneterweise in einem flüssigen Medium bewirkt, in dem das ausgewählte kristalline Material nicht löslich ist. Am besten wird das Ausgangsmaterial in einem wäßrigen Medium, zum Beispiel Wasser, dispergiert. Um die Koaleszenz während des Umwandlungsverfahrens weiter zu vermindern, können oberflächenaktive Mittel zugegeben werden. Im allgemeinen wurden befriedigende Ergebnisse erreicht unter Vermeiden einer wesentlichen Koaleszenz bei Anwendung einer Dispersion von ca. 5% oder weniger, vorzugsweise 1% oder weniger, kristallinem Ausgangsmaterial in Wasser. Alternativen zu einer Dispersion, zum Beispiel Gasphase oder Bedingungen einer verminderten Schwerkraft sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt.

[0054] Die Umwandlung selbst wird bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck durchgeführt. Die genauen Bedingungen, die angewendet werden, können variieren abhängig zum Beispiel von den relativen Temperaturen und/oder Drücken, die angewendet werden, der Dauer des Verfahrens und der Teilchengröße des Ausgangsmaterials. Im allgemeinen liegt die Temperatur unterhalb, z.B. um etwa 20 bis 60°C, des normalen Schmelzpunktes der kristallinen Modifikation, die der Umwandlung unterzogen wird. Somit wird bei normalem

oder leicht erhöhtem Druck, zum Beispiel bei Drücken von 101 bis 253 kPa, die Umwandlung von CY-A/X-I geeigneterweise bei einer Temperatur von etwa 60 bis 100°C, bevorzugter 70 bis 90°C, zum Beispiel etwa 80°C, durchgeführt und die Umwandlung von CY-A/X-III wird geeigneterweise bei einer Temperatur von etwa 100 bis 140°C, bevorzugter 110 bis 130°C, zum Beispiel etwa 120°C, zum Beispiel 121°C, durchgeführt.

[0055] Die Dauer des Umwandlungsverfahrens wird auch abhängig von den angewendeten Bedingungen variieren. Im allgemeinen wurde gefunden, daß ein im wesentlichen kugelartiges teilchenförmiges Produkt erhalten werden kann mit einem Ausgangsmaterial mit einer Teilchengröße im Bereich von ca. 1 µ bis zu 20 oder 50 µ unter Anwendung der oben ausgeführten Bedingungen über einen Zeitraum von 1 bis 5, zum Beispiel 2 oder 3 Minuten. Falls längere Zeiträume angewendet werden müssen, sollte eine Bewegung, zum Beispiel Rühren, stattfinden, um die Koaleszenz zu vermeiden.

[0056] Das erhaltene Produkt enthält teilchenförmiges kristallines Ciclosporin, zum Beispiel CY-A/X-I oder CY-A/X-III, dessen Teilchen kugelartig sind, d.h. ein kugelartiges Äußeres haben. Zur Erklärung sind die [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beigefügt, die Darstellungen von Rasterelektronenmikroskopbildern von teilchenförmigem kristallinem Ciclosporin vor und nach der Umwandlung gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 5 sind. Genauer ist

[0057] [Fig. 1](#) ein Elektronenmikroskopbild nativer CY-A/X-III-Mikrokristalle mit einer Größe im allgemeinen Bereich von 3 bis 50 µ, hergestellt gemäß dem in GB-A 2 211 848 beschriebenen Verfahren;

[0058] [Fig. 2](#) ein Elektronenmikroskopbild von CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform, hergestellt aus nativem CY-A/X-III, d.h. mit einer Gesamterscheinung wie in [Fig. 1](#) dargestellt; und

[0059] [Fig. 3](#) eine Vergrößerung von [Fig. 2](#).

[0060] Wie zu sehen ist, ist das in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigte Produkt kugelförmig oder im wesentlichen kugelförmig. Das Ausmaß, bis zu dem die Produktteilchen sich der Kugelform annähern, kann natürlich variieren abhängig von den Bedingungen der Umwandlung, zum Beispiel der Dauer des Verfahrens. Somit muß die Oberfläche nicht notwendigerweise vollständig zusammenhängend oder einheitlich sein. Die Form kann auch variabel sein abhängig von der Anwendung, zum Beispiel von Scherkräften oder der Schwerkraft, Kräften, die die Teilchen während der Umwandlung entlang einer oder mehrerer Achsen in die Länge ziehen oder in anderer Weise deformieren können, was ein Produkt liefert, worin die einzelnen Teilchen zum Beispiel ellipsoid oder oval sind. Die Ausdrücke "kugelartig" oder "kugelförmig", die hier und in den beigefügten Ansprüchen verwendet werden, sollen so interpretiert werden, daß sie jede Form, die kugelig ist oder die zur Kugelform tendiert oder sich ihr annähert, umfaßt, einschließlich zum Beispiel elliptischer und ovaler Kugelformen und Formen, bei denen die Oberfläche nicht vollständig regelmäßig oder einheitlich ist. Vorzugsweise sind jedoch die Produktteilchen kugelförmig oder im wesentlichen kugelförmig. Die Oberfläche solcher Teilchen ist auch vorzugsweise regelmäßig oder einheitlich oder im wesentlichen regelmäßig oder einheitlich.

[0061] Vorausgesetzt, die Koaleszenz wird während des Umwandlungsverfahrens vermieden, wird die Größe (d.h. durchschnittlicher Durchmesser) der hergestellten kugelartigen Teilchen bestimmt von der Teilchengröße des verwendeten Ausgangsmaterials. Falls erwünscht, kann die durchschnittliche Teilchengröße auch im Verlauf der Umwandlung verringert werden, zum Beispiel durch Beschallung oder durch Einleitung einer anderen Form von hoher Energie. Alternativ können Teilchen eines speziellen gewünschten Größenbereichs aus dem anfänglich erhaltenen weniger homogenen Material gewonnen werden durch Verwendung von Mikrofiltration oder Siebverfahren. Um die Koaleszenz zu beschränken, kann es bevorzugt sein, als Ausgangsmaterial teilchenförmiges Material zu verwenden, das sich aus nativen Ciclosporinkristallen zusammensetzt statt Kristallen, die zum Beispiel gemahlen oder geschliffen wurden.

[0062] Wie aus der obigen Beschreibung zu verstehen ist, ist das Umwandlungsverfahren ein im wesentlichen mechanisches Verfahren. Weder die Chemie noch die wesentlichen Kristalleigenschaften des Ciclosporins werden verändert: nur die äußere Erscheinung des Produkts wird verändert.

[0063] Kristallines Ciclosporin, zum Beispiel CY-A/X-I oder CY-A/X-III, in kugelartiger Teilchenform ist eine neue Zusammensetzung dieser Art. Es ist auch vorteilhaft bei der Herstellung neuer galenischer Formen, die Ciclosporin als aktiven Inhaltsstoff enthalten. Insbesondere ist es bei solchen Teilchen, deren Form abgerundet ist, weniger wahrscheinlich, daß sie eine Reizung oder Schädigung verursachen, zum Beispiel einen Abrieb feiner Gewebe oder eine Verschlimmerung der entzündlichen Reaktion, als bei gemahlenem teilchenförmigen oder nativem mikrokristallinen Material. Da kugelartige Teilchen auch eher ein minimales Verhältnis von Ober-

fläche zu Volumen haben, können solche Teilchen auch dafür vorgesehen werden, eine niedrigere Ciclosporin-freisetzung an dem Ort der Zufuhr zu liefern und somit eine längere Dauer der therapeutischen Wirkung. Somit liefert in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung:

- C¹ ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform, wobei dieses Verfahren umfaßt, daß man Ciclosporin in nicht-kugelartiger Teilchenform, zum Beispiel Ciclosporin in nativer oder fragmentierter (zum Beispiel zerkleinerter) Kristallform, in disperser Phase umwandelt;
- C² kristallines Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform zur Verwendung als Pharmazeutikum.

[0064] Zusammensetzungen, enthaltend kristallines Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform, umfassen geeigneterweise kristallines Ciclosporin, wie definiert, in einem Zustand, der geeignet ist für die pharmazeutische Verwendung, zum Beispiel in steriler oder im wesentlichen steriler Form.

[0065] Obwohl Ciclosporin in Zusammensetzungen, wie vorstehend definiert, in spezifischer (d.h. kristalliner und kugelartiger Teilchen-)Form vorhanden ist, können die Zusammensetzungen selbst jede geeignete Konstitution haben. solche Zusammensetzungen schließen somit feste Formen, wie Pulver oder Granulate, halb-feste Formen, wie Gele, Cremes und Pasten, ebenso wie flüssige Formen, zum Beispiel solche, die die definierte Ciclosporinkomponente suspendiert oder dispergiert in einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, worin die Ciclosporinkomponente nicht löslich ist, enthalten, ein.

[0066] Wenn eine enterale, zum Beispiel orale Verabreichung zum Beispiel von CY-A/X-I beabsichtigt ist, können solche Zusammensetzungen auch kompakte Formen einschließen, zum Beispiel Tabletten, die CY-A/X-I in kugelartiger Teilchenform enthalten, wobei die einzelnen Teilchen in eine kohäsive Masse unter Druck geformt sind, falls notwendig unter Verwendung beigemischter pharmazeutisch annehmbarer Bindemittel, Verdünnungsmittel und dergleichen. Alternativ kann das kugelartige teilchenförmige Material in Kapseln gefüllt oder gepreßt werden.

[0067] Vorzugsweise besteht die Ciclosporinkomponente der vorstehend definierten Zusammensetzungen vollständig oder fast vollständig aus kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform.

[0068] Zusammensetzungen wie vorstehend definiert schließen Formen ein, die für die topische Anwendung geeignet sind, zum Beispiel für die dermale oder topische, ophthalmische Verabreichung, ebenso wie Formen für die parenterale Verabreichung, zum Beispiel durch Injektion, einschließlich subkutaner oder intramuskulärer Injektionen, insbesondere intraläsionaler oder intraartikulärer Injektion. Solche injizierbaren Formen können Formen einschließen, die eine verlängerte Wirkungsdauer haben sollen, zum Beispiel Depotformen für intramuskuläre oder intraartikuläre Injektion, und die den Vorteil des geringen Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen des definierten aktiven Inhaltsstoffes in Anspruch nehmen. Solche Formen können auch Formen für die enterale Verabreichung einschließen, obwohl diese, insbesondere wenn der aktive Inhaltsstoff CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform enthält, weniger bevorzugt sind.

[0069] Zusammensetzungen wie vorstehend definiert schließen Zusammensetzungen für die pulmonale Verabreichung ein, zum Beispiel der Art oder enthaltend Komponenten, wie sie oben im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beschrieben wurden.

[0070] Die Zusammensetzungen wie vorstehend definiert enthalten für die pulmonale Verabreichung vorzugsweise CY-A/X-III statt zum Beispiel CY-A/X-I, insbesondere wegen des erhöhten Risikos der systemischen Resorption, wenn CY-A/X-I angewendet wird.

[0071] Die Größe der in den vorstehend definierten Zusammensetzungen angewendeten Teilchen kann variieren abhängig insbesondere von dem beabsichtigten Weg der Verabreichung ebenso wie von der erwünschten Wirkung. So kann, wenn eine intramuskuläre Injektion mit Depotwirkung beabsichtigt ist, die Verwendung größerer Teilchen geeignet sein, als im Fall von Zusammensetzungen, die für eine intraartikuläre oder insbesondere pulmonale Verabreichung vorgesehen sind. Im allgemeinen hat der überwiegende Anteil der Teilchen einen durchschnittlichen Durchmesser von < 30 oder < 20 µ, vorzugsweise < 10 µ, geeigneterweise < 5 µ, zum Beispiel etwa 3 µ, wobei größere Durchmesser tolerierbar sind, wenn zum Beispiel eine intramuskuläre Injektion beabsichtigt ist. Geeigneterweise entsprechen mindestens 70%, vorzugsweise mindestens 80%, bevorzugter mindestens 85 oder 90%, der Teilchen den obigen Anforderungen an die Teilchengröße. Die minimale Teilchengröße ist im allgemeinen weniger kritisch, obwohl Systeme, die nicht mehr als 25%, geeigneterweise nicht mehr als 20% oder 10%, von Teilchen mit einer Teilchengröße von < 0,1 µ, < 0,3 µ oder < 0,5 µ enthalten, bevorzugt sind. Somit liegt insgesamt der Durchmesser für die durchschnittliche Teilchengröße für kristallines Ciclosporin geeigneterweise im Bereich von 0,1, 0,3 oder 0,5 µ bis zu 10, 20 oder 30 µ.

[0072] Für die pulmonale Verwendung entspricht die Teilchengröße für kristallines Ciclosporin geeigneterweise den vorher beschriebenen Spezifikationen für pulmonale Verabreichung von teilchenförmigen CY-A/X-III-Präparaten allgemein, kristallinem Ciclosporin zum Beispiel CY-A/X-III oder CY-A/X-I in kugelartiger Teilchenform mit einer AMMPS oder einem durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 0,1, 0,5 oder, vorzugsweise, 1,0 bis zu 10 μ , vorzugsweise bis zu 5 μ , zum Beispiel etwa 3,0 μ , was insbesondere bevorzugt ist.

[0073] Zusammensetzungen, wie vorstehend definiert, können analog zu den für die Herstellung von Zusammensetzungen, die CY-A/X-III enthalten, wie in der oben erwähnten GB-A 2 211 848 angegeben, oder wie hier bezüglich oben definierten Erfindung oder im beigefügten Beispiel 6 beschriebenen Verfahren hergestellt werden und unter Anwendung irgendeines der darin für die Verwendung offenbarten Hilfsstoffes.

[0074] Die vorliegende Erfindung kann angewendet werden zur Behandlung irgendeiner Krankheit oder irgendeines Zustandes, wofür die Ciclosporintherapie indiziert oder geeignet ist, insbesondere, um eine Immunsuppression oder entzündungshemmende Therapie zu bewirken, zum Beispiel für die Behandlung irgendeiner entzündlichen Erkrankung, oder irgendeines entzündlichen Zustandes mit einer Ätiologie, die eine Autoimmunkomponente aufweist. Das Verfahren kann somit angewendet werden, um ein Organtransplantat, zum Beispiel ein Herz-, Lungen-, kombiniertes Herz-Lungen-, Leber-, Niere-, Pankreas-, Knochenmarks-, Haut- oder Hornhaut-Transplantat, zu erhalten, für die Behandlung von Arthritis (zum Beispiel Polyarthrit, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans), ebenso wie für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten, zum Beispiel jede der spezifischen Autoimmunkrankheiten, für die die Ciclosporintherapie bekannt ist oder vorgeschlagen wurde, zum Beispiel Autoimmunkrankheiten, wie sie auf Seite 2 von GB-A 2 211 848 aufgelistet sind. Die vorliegende Erfindung, insbesondere soweit sie sich auf CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform bezieht, kann auch angewendet werden zur Behandlung irgendeiner Krankheit oder irgendeines Zustandes der Atemwege oder Lungen, wie vorher angegeben oder beschrieben in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, insbesondere Asthma. Bezüglich der vorliegenden Erfindung, wie sie unter, C² oben definiert wurde, ist die pharmazeutische Verwendung so zu verstehen, daß sie die Verwendung für die Behandlung irgendeiner Krankheit oder irgendeines Zustandes, wie vorher angegeben, umfaßt.

[0075] Wie vorher angedeutet, ist die Verwendung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform gemäß der vorliegenden Erfindung von besonderem Vorteil bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen oder Zuständen, zum Beispiel der Gelenke oder Atemwege oder Lungen, als Mittel, um eine weitere Gewebeschädigung oder Verschlimmerung des entzündlichen Ereignisses zu vermeiden oder zu begrenzen.

[0076] Die Dosierung von kristallinem Ciclosporin, wie oben definiert, die angewendet wird bei Durchführung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung, wie oben definiert, variiert natürlich, abhängig zum Beispiel von dem Weg der Verabreichung, dem zu behandelnden Zustand, der Schwere des Zustandes, dem zu behandelnden Patienten und der gewünschten Wirkung.

[0077] Für die pulmonale Verabreichung, zum Beispiel für die Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegserkrankungen, liegen die geeigneten Dosierungen im selben oder etwa im selben Bereich wie die, die vorher bezüglich der pulmonalen Verabreichung von CY-A/X-III allgemein beschrieben wurden. Geeignete Dosierungen oder Zusammensetzungskonzentrationen für die dermale oder topisch ophthalmische Verabreichung oder für die Verabreichung durch Injektion, zum Beispiel für subkutane, intramuskuläre oder eine andere Art parenteraler Injektion, insbesondere intraartikuläre Injektion, liegen im selben oder etwa selben Bereich, wie sie bezüglich der Verabreichung von CY-A/X-III über diese Wege in GB-A 2 211 848 beschrieben wurden.

[0078] Weiterhin wurde nun gefunden, daß Ciclosporin eine überraschend hohe Löslichkeit in Polychlorfluorkohlenwasserstofftreibmitteln aufweist. Insbesondere wurde unerwarteterweise gefunden, daß nicht nur amorphes Ciclosporin, sondern auch CY-A/X-I und CY-A/X-III sich schnell in solchen Treibmitteln auflösen. Dies bietet die Möglichkeit, Ciclosporin über den pulmonalen Weg in Lösung zu verabreichen unter Anwendung einfacher Aerosolverfahren, die lange bekannt sind und auf diesem Gebiet durchgeführt wurden. Somit ist weiterhin nützlich:

D) eine pharmazeutische Zusammensetzung für die pulmonale Verabreichung, zum Beispiel für die Behandlung irgendeiner Krankheit oder irgendeines Zustandes wie vorher beschrieben, insbesondere für eine entzündliche oder obstruktive Atemwegserkrankung, zum Beispiel Asthma, wobei diese Zusammensetzung Ciclosporin gelöst in einem Polychlorfluorkohlenwasserstofftreibmittel enthält.

[0079] Natürlich ist diese Lösung, obwohl die Zusammensetzung wie unter (D) definiert eine mögliche Alternative für die pulmonale Verabreichung von Ciclosporin liefert, aus den vorher beschriebenen Gründen ebenso wie aus ökologischen Überlegungen im allgemeinen weniger bevorzugt. Diese Verabreichung von Ciclosporin

in Lösung hat keinen der Vorteile der Verabreichung von CY-A/X-III, zum Beispiel ein vermindertes Risiko der systemischen Nebenwirkung, die günstigen pulmonalen Zuführeigenschaften usw..

[0080] Polychlorfluorkohlenwasserstofftreibmittel, die für die Verwendung, wie sie unter (D) definiert wurde, geeignet sind, schließen solche ein, die auf diesem Gebiet bekannt sind, die zum Beispiel in "Römpp Chemie Lexikon, 90, erweiterte und neubearbeitete Auflage", herausgegeben von Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York (1989), in der Tabelle auf Seite 701 angegeben sind, insbesondere Trichlorfluormethan, Dichlorfluormethan und 1,1,2-Trichlortrifluoethan [$\text{Cl}_2\text{FC-CClF}_2$].

[0081] Die Konzentration von Ciclosporin in Zusammensetzungen, wie sie unter (D) definiert sind, liegt geeigneterweise im Bereich von 2 mg pro 90 µl Polychlorfluorkohlenwasserstoff oder höher. Für diese Verwendung werden die definierten Zusammensetzungen in übliche Aerosoldosen oder -bomben gefüllt und daraus zugeführt, wie es auf diesem Gebiet der Anwendung von Polychlorfluorkohlenwasserstoffen bekannt ist. Geeignete tägliche Dosierungen liegen im Bereich der vorher für die pulmonale Verabreichung von CY-A/X-III beschriebenen, wobei im allgemeinen eine höhere Ciclosporinzufuhr notwendig ist, um die relativ schlechteren pulmonalen Zuführeigenschaften zu kompensieren.

[0082] Die Nützlichkeit der vorliegenden Erfindung für jeden ihrer verschiedenen Aspekte kann an Standardtiermodellen oder in der Klinik gezeigt werden, zum Beispiel mit den in den beigefügten Beispielen im folgenden beschriebenen Verfahren.

Beispiel 1: Einfluß von CY-A/X-III auf allergeninduzierte Eosinophilie beim Meerschweinchen

[0083] Eosinophilie ist charakteristisch für die Atemwege asthmatischer Patienten sowohl bei leichten als auch bei schweren Formen der Erkrankung [Frigas und Gleich, J. Allergy Clin. Immunol., 77, 527–537, (1985)]. Die Eosinophilie zeigt sich in der Flüssigkeit der bronchoalveolären Lavage von Patienten mit atopischem Asthma und wird intensiviert durch allergische (IgE-vermittelte) Reaktionen. Die Eosinophilie der Atemwege ist auch deutlich bei nicht-atopischem Asthma und kann durch Maßnahmen, an denen IgE nicht beteiligt ist (zum Beispiel Aufnahme von Aspirin) intensiviert werden.

1.1 Pulmonale Verabreichung

[0084] Männliche getupfte Himalaya-Meerschweinchen mit ca. 300 g wurden mit Ovalbumin (OA) durch i.p. Verabreichung von 1 ml einer Suspension von 10 µg OA, 0,25 ml B. pertussis-Vakzine und $\text{Al}(\text{OH})_3$ (2,0 mg) in Kochsalzlösung (0,9% G/V) sensibilisiert. Das Verfahren wurde zweimal wiederholt in Intervallen von 3 Wochen und die Tiere wurden 1 Woche nach der letzten Injektion verwendet.

[0085] Eine Exposition wurde bewirkt durch Verabreichung von vernebeltem OA (0,01%) in Kochsalzlösung, das in einer Expositions-kammer freigesetzt wurde und anschließend mit reiner Luft verdünnt wurde. Die Tiere wurden OA durch Inhalation nur über die Nase 60 Minuten lang ausgesetzt.

[0086] Bei den unbehandelten (Kontroll-) Tieren verursacht die OA-Exposition einen erhöhten Einfluß von Eosinophilen (5- bis 10-fach) und anderen entzündlichen Zellen in das Atemwegslumen des sensibilisierten Meerschweinchens, bestimmt durch bronchoalveoläre Lavage und Zellzählung, die wie folgt durchgeführt wurde: Die Tiere wurden getötet durch i.p. Injektion von Pentobarbiton (100 mg/kg). Die Trachea wird freigelegt und eine Kanüle eingeführt. Aufeinanderfolgende Aliquots (10 ml) von Ca^{++} und Mg^{++} freier Hank's ausgeglichener Salzlösung enthaltend Rinderserumalbumin (0,3%), EDTA (10 mM) und HEPES (10 mM) werden in die Lungen eingeführt und sofort durch leichten Druck auf das Lungengewebe abgesaugt. Das Verfahren wird sechsmal durchgeführt. Die Absaugflüssigkeit wird bei Raumtemperatur in Falcon-Kunststoffröhrchen (60 ml) gesammelt. Die Flüssigkeit, die aus den 6 Waschgängen gewonnen wird, liegt normalerweise über 50 ml (85%). Die Zellsuspension wird zentrifugiert (200 g 10 Minuten); der Überstand wird verworfen und das Zellpellet wird in 1 ml ergänzter Hank's ausgeglichener Salzlösung resuspendiert. Es werden alle Zellen in den kombinierten Eluaten werden gezählt unter Verwendung eines automatischen Zellzählers. Für eine differentielle Zellzählung werden 10 µl von 1 ml Zellsuspension zu 190 µl Turk's-Flüssigkeit zugegeben und die Zählungen werden durchgeführt mit Abstrichen, die mit Diff-Quick angefärbt wurden. Die Zellen werden identifiziert und ausgezählt mit Ölimmersion. Ein Minimum von 500 Zellen pro Abstrich wird ausgezählt und die Gesamtpopulation jedes Zelltyps wird berechnet.

[0087] Zur Bestimmung der Aktivität bei der Inhalation wird die feinstzerkleinerte Testsubstanz über einen Nasentrichter verabreicht, wobei sie aus einem Pulveraerosolgenerator mit Bürstenzuführung, der eine feinstzer-

teilende Strahlmühle aufweist, zugeführt wird, wie in Bernstein et al. "Aerosols: Science, Technology and Industrial Application of Airborne Particles", erweiterter Abstract, herausgegeben von B.Y.H. Lin et al., Elsevier Science, New York, 1984, beschrieben. Die Testtiere werden auf eine Kammer mit Exposition nur für die Nase ohne Durchfluß nicht länger als 15 Minuten vor der Exposition beschränkt.

[0088] Bei dem obigen Testmodell führte die Verabreichung von feinstzerkleinertem CY-A/X-III [Teilchengröße ca. 89% < 3 µ] zu einer wesentlichen Abnahme der Zählrate für die Eosinophilen und Neutrophilen bei einer inhalierten Gesamtdosierung von 3,0 bis 10,0 mg/kg verglichen mit unbehandelten Kontrollen.

[0089] Die Verabreichung einer feinstzerkleinerten Mischung von amorphem Ciclosporin und CY-A/X-I im Verhältnis 1:1 [Teilchengröße ca. 90% < 3 µ] liefert vergleichbare Ergebnisse.

[0090] Bei diesem Testmodell wird daher bestätigt, daß CY-A/X-III gleich stark oder im wesentlichen gleich stark wirkt wie amorphes Ciclosporin:CY-A/X-I, wenn es durch Inhalation verabreicht wird.

1.2 Orale Verabreichung

[0091] Die Untersuchung wird durchgeführt gemäß den oben beschriebenen Verfahren, wobei die Testsubstanz oral in Suspension in Carboxymethylcellulose 15 Minuten vor der Exposition verabreicht wird.

[0092] Bei diesem Testmodell ist die Verminderung der Infiltration an Eosinophilen und Neutrophilen nur augenfällig, wenn CY-A/X-III mit einer Dosierung von mehr als 60 mg/kg oral verabreicht wird. Eine eindeutige Hemmung wird nur bei Dosierungen von mehr als 100 mg/kg, zum Beispiel zwischen 100 und 240 mg/kg, beobachtet.

[0093] Im Gegensatz dazu wird eine eindeutige Hemmung bei oraler Verabreichung einer Mischung von amorphem Ciclosporin und CY-A/X-I in einem Verhältnis von 1:1 bei einer Dosierung von 20 mg/kg und mehr, zum Beispiel zwischen 20 und 80 mg/kg, beobachtet.

1.3 Folgerung

[0094] Der Vergleich der Wirksamkeit von CY-A/X-III mit amorphem Ciclosporin:CY-A/X-I, wenn es über den oralen Weg verabreicht wird, deutet eine merkliche Verminderung der systemischen Resorption (ca. 3-fach) im Fall von CY-A/X-III an. Da die Dosierungen von CY-A/X-III, die für eine Wirksamkeit auf dem inhalierten Weg erforderlich sind, wesentlich (ca. 10-fach) geringer sind als die, die für eine Wirksamkeit über den oralen Weg notwendig sind, kann die Wirkung von inhaliertem CY-A/X-III nicht der Resorption durch unabsichtliche orale Verabreichung im Verlauf des Testverfahrens zugeschrieben werden.

Beispiel 2: Systemische Resorptionseigenschaften

[0095] Ciclosporin wird an männliche Meerschweinchen (Dunkin-Hartley) mit ca. 300 bis 400 g über den oralen Weg verabreicht in Form von CY-A/X-III oder in Form einer Mischung von amorphem Ciclosporin und CY-A/X-I in einem Verhältnis von 1:1. In jedem Fall erfolgt die Verabreichung in Form einer Gelsuspension in Carboxymethylcellulose. Die Testtiere werden in Gruppen eingeteilt, wobei die einzelnen Gruppen Ciclosporin als CY-A/X-III in einer Dosis von 4, 20 und 40 mg/kg (Gruppen 1 bis 3) oder in Form von amorphem Ciclosporin-CY-A/X-I in einer Dosis von 4, 20 und 40 mg/kg (Gruppen 4 bis 6) erhalten. Es werden vor der Verabreichung von Ciclosporin und 1, 2, 4 und 6 Stunden nach der Verabreichung Blutproben entnommen und auf Ciclosporin gehalt untersucht unter Verwendung eines monoklonalen Standard-RIA-Verfahrens.

[0096] Eine wesentliche systemische Resorption wird aufgezeichnet für die Gruppen (4) bis (6) nach Ciclosporinverabreichung, was gezeigt wird durch die bestimmten Ciclosporinblutgehalte. Bei den Gruppen (1) bis (3) wird keine oder eine wesentlich verminderte Resorption festgestellt nach der Verabreichung verglichen mit den Gruppen (3) und (4).

Beispiel 3: Inhalierbare galenische Präparate

[0097] Bei jedem der folgenden Beispiele wird CY-A/X-III in Form feiner Teilchen mit einer durchschnittlichen AMMPS von 0,5 bis 10,0, vorzugsweise bis 5,0 µ, vorzugsweise ca. 3,0 µ oder weniger, angewendet. Typischerweise werden native CY-A/X-III-Kristalle hergestellt gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 oder 2 in der vorher erwähnten GB-A 2 211 848 und anschließend in einer Kolloid- oder Luftstrahlmühle feinst zerteilt, was ein

feinstzerteiltes Produkt mit einer durchschnittlichen AMMPS von ca. 9,9 µ, 5 µ, 3 µ oder weniger, zum Beispiel 2 bis 3 µ, ergibt. Alternativ ist das Material natives mikrokristallines CY-A/X-III mit einer durchschnittlichen AMMPS Kristall/Teilchengröße von 2 bis 10 µ, das hergestellt wurde, indem die Kristallisation unter Anwendung von Ultraschall mit ca. 10 000 bis 30 000 Zyklen pro Sekunde angewendet wurde, wiederum wie in GB-A 2 211 848 beschrieben.

3.1 CY-A/X-III 25 mg

[0098] Das feinteilige CY-A/X-III-Material wird in Hartgelatine kapseln gefüllt zum Einsetzen in eine übliche Trockenpulverinhalier Vorrichtung und daraus freigesetzt.

3.2 a) CY-A/X-III 20 mg
b) Lactose (100 mesh) 5 mg
Insgesamt 25 mg

[0099] Die Komponenten (a) und (b) werden innig vermischt in üblicher Weise und das entstehende homogene Pulverprodukt wird gesiebt und in eine Hartgelatine kapsel gefüllt zur Verwendung wie unter 3.1 oben angegeben.

3.3 a) CY-A/X-III 150,0 mg
b) gereinigtes H₂O 10,0 ml
c) Dinatriumhydrogenphosphat 41,4 mg
d) Zitronensäure 8,0 mg
e) NaCl 74,7 mg
f) Sojalecithin 4,0 mg
Insgesamt 288,1 mg

[0100] Die Komponente (a) wird in einem wäßrigen System, das die Komponenten (b) bis (f) enthält, in üblicher Weise suspendiert und die erhaltene Suspension wird in ein Vorratsgefäß für eine übliche Verneblervorrichtung gefüllt.

[0101] Die oben beschriebenen Zusammensetzungen sind geeignet für die pulmonale Verabreichung, zum Beispiel bei der Behandlung von Asthma.

Beispiel 4: Inhalationszuführeigenschaften von CY-A/X-III-Teilchenpräparaten

[0102] Der Versuch wird durchgeführt unter Anwendung einer Doppelstaubteilchenzählvorrichtung, wie bei Hallworth et al., J. Pharm. Pharmacol, 39, 966–972 (1987), beschrieben und unter Anwendung der Methodik von The British Pharmacopoeia 1988, Vol. II, Appendix XVII C (A 204–A 207). Das Versuchsmaterial umfaßt ein in der Strahlmühle gemahlenes CY-A/X-III-Präparat, bei dem 90% der Teilchen eine Teilchengröße von < 10 µ haben. Das Versuchsmaterial wird der Staubteilchenzählvorrichtung zugeführt in einer Kapsel Größe 3 unter Anwendung eines Boehringer Trockenpulverapplikators.

[0103] Die Ergebnisse für CY-A/X-III-Material zeigen eine überraschend hohe Abgabe an den unteren Staubteilchenzähler oder die Staubteilchenzählkammer (siehe Hallworth und British Pharmacopoeia loc. cit.) entsprechend einer hohen Abgaberate an die Lunge. So wurde in einer Versuchsreihe ca. 42% Material aus der unteren Staubteilchenzählkammer gewonnen.

[0104] Die Verbesserung der Zuführeigenschaften von CY-A/X-III kann erreicht werden durch Mischung des Testmaterials mit anderen inerten, feinteiligen, inhalierbaren oder nicht-inhalierbaren Verdünnungsmitteln (zum Beispiel wie vorher beschrieben), um die durchschnittliche Teilchengröße oder Dichte der Mischung aus CY-A/X-III und Verdünnungsmittel zu erhöhen oder zu erniedrigen.

Beispiel 5: Herstellung von CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform

[0105] CY-A/X-III in Teilchenform mit einer Teilchengröße im Bereich von 3,0 bis 40 µ, bei denen die Teilchen

aus nativen CY-A/X-III-Mikrokristallen bestehen (zum Beispiel wie in [Fig. 1](#) dargestellt), werden in 1%-iger wäßriger Suspension in einem Autoklaven auf 120 bis 121°C bei ca. 253 kPa 2 bis 3 Minuten erhitzt. Die erhaltene Suspension wird filtriert und die Teilchen werden getrocknet. Die Produktteilchen enthalten CY-A/X-III im wesentlichen in Kugelform mit Teilchendurchmesser in einem Bereich von ca. 3,0 bis 40 µ (zum Beispiel mit einem Äußeren, wie in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) beschrieben).

[0106] Durch Wiederholung des Verfahrens mit einem teilchenförmigen CY-A/X-III-Ausgangsmaterial, das beschaltete CY-A/X-III-Mikrokristalle mit einer Teilchengröße von 1,0 bis 5,0 µ und einer durchschnittlichen Teilchengröße von ca. 3,0 µ umfaßt, und unter Bewegung oder Dissoziation, zum Beispiel Rühren, der Suspension im Verlauf des Autoklavierens werden CY-A/X-III-Teilchen in kugelartiger Form erhalten mit einem durchschnittlichen Teilchendurchmesser von ca. 3,0 µ.

[0107] Die gleichen Ergebnisse werden erhalten, wenn man das Ausgangsmaterial durch CY-A/X-I in nicht-kugelartiger Teilchenform ersetzt.

Beispiel 6: Galenische Präparate enthaltend CY-A/X-III oder CY-A/X-I in kugelartiger Teilchenform

6.1 Form für die intraläsionale Injektion

[0108] Eine Suspension von CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von ca. 3,0 bis 40 µ, hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 5, wird hergestellt unter sterilen Bedingungen unter Anwendung der folgenden Inhaltsstoffe.

a)	kugelartiges teilchenförmiges CY-A/X-III	20,0 mg
b)	Plyorbate 80	4,0 mg
c)	Natriumcarboxymethylcellulose	5,0 mg
d)	NaCl	9,0 mg
e)	Benzylalkohol	9,0 mg
f)	H₂O Injektionsqualität auf ein Endvolumen von	1,0 ml

[0109] Die erhaltene Suspension wird in Injektionsampullen für die intraläsionale Injektion gefüllt, die nützlich sind zur Behandlung von Psoriasis.

6.2 Injizierbare Form für intraartikuläre Injektion

[0110] Eine injizierbare Form enthaltend CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform mit einem Teilchendurchmesser von 1,0 bis 5,0 µ und hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 5 wird hergestellt unter sterilen Bedingungen unter Anwendung der folgenden Inhaltsstoffe:

a)	kugelartiges teilchenförmiges CY-A/X-III	10,0 mg
b)	Natriumcarboxymethylcellulose	10,0 mg
c)	Na-EDTA	2,0 mg
d)	H₂O Injektionsqualität auf ein Endvolumen von	1,0 ml

[0111] Die erhaltene Zusammensetzung wird in Ampullen gefüllt, die geeignet sind für die intraartikuläre Injektion zur Behandlung von Polyarthrit.

6.3 Inhalierbare Formen zur Verwendung zum Beispiel für die Behandlung von Asthma

[0112] Zusammensetzungen werden hergestellt analog den Beispielen 3.1 bis 3.3 unter Anwendung von CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform mit einer durchschnittlichen AMMPS im Bereich von 1,0 bis 5,0 µ, vorzugsweise ca. 3,0 µ oder weniger, und hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 5. Die Zusammensetzungen werden gesiebt und zum Beispiel in eine Hartgelatine kapsel gefüllt und in eine übliche Trockenpulverinhalier Vorrichtung eingesetzt und daraus abgegeben, was zum Beispiel für die Asthmatherapie geeignet ist.

[0113] Die gleichen Zusammensetzungen, wie unter 6.1 bis 6.3 oben beschrieben, können hergestellt wer-

den, wobei CY-A/X-III durch CY-A/X-I in kugelartiger Teilchenform ersetzt wird.

Beispiel 7: Herstellung einer Aerosolzusammensetzung enthaltend Ciclosporin in Lösung in einem Polychlorfluorkohlenwasserstofftreibmittel

[0114] 1 Gew.-Teil Ciclosporin in Form einer Mischung von amorphem Ciclosporin und CY-A/X-I im einem Verhältnis von 1:1 oder CY-A/X-III werden zu einer Mischung zugegeben, die 0,65 Gew.-Teile Span 85, 21,22 Gew.-Teile Frigen 113 und 21,13 Gew.-Teile Frigen 11/12 enthält. Die Ciclosporinkomponente löst sich in den Frigenkomponenten auf, was eine Lösung liefert, die in ein Vorratsgefäß einer üblichen Inhaliervorrichtung gefüllt werden kann, die zum Beispiel 1,0, 2,0, 5,0 oder 10,0 mg Ciclosporin bei jeder Betätigung abgeben kann und zum Beispiel für die Asthmatherapie geeignet ist.

[0115] Die Wirksamkeit von CY-A/X-III, das gemäß der vorliegenden Erfindung angewendet wird, das Vermeiden der systemischen Resorption und andere Vorteile, wie sie hier angegeben wurden, können auch in klinischen Versuchen gezeigt werden, die zum Beispiel wie folgt durchgeführt wurden:

Klinische Versuche

[0116] Versuchspatienten werden aus Patienten ausgewählt, bei denen ein chronisches Asthma diagnostiziert wurde, und schließen Patienten ein, die eine regelmäßige Aufnahme von Glucocorticosteroidarzneimitteln brauchen, um eine Kontrolle der Krankheit zu erreichen. Die Patienten erhalten CY-A/X-III in einer Dosierung von etwa 50 bis 200 mg, zum Beispiel 100 mg pro Tag, verabreicht in verteilten Dosen drei- bis viermal täglich. CY-A/X-III wird in Teilchenform verabreicht, umfassend:

- ein Pulverpräparat, das sich von einem in der Strahlmühle gemahlene nativen mikrokristallinen CY-A/X-III-Material mit einer AMMPS im Bereich von 0,5 bis 5,0 μ , typischerweise ca. 3,0 μ , ableitet; oder
- CY-A/X-III in kugelartiger Teilchenform, zum Beispiel hergestellt gemäß dem Verfahren von Beispiel 5 und mit einer AMMPS im Bereich von 1,0 bis 5,0 μ , typischerweise ca. 3,0 μ .

[0117] CY-A/X-III wird über den pulmonalen Weg aus einer üblichen dosierenden Trockenpulverdispensiervorrichtung zugeführt. Die folgenden Parameter werden in vorbestimmten Intervallen im Verlauf des Versuchs gemessen: Atemstoßwert (FEV₁), maximale expiratorische Atemstromstärke (PEFR) und, bei Patienten, die empfindlich sind für spezifische Antigene, die Atemwegsobstruktion im Anschluß an die Inhalation von Testdosen des Antigens. Zusätzlich wird die erforderliche Steroiderhaltungsdosis oder die Verwendung anderer entzündungshemmender Anti-Asthmaarzneimitteltherapie während des Versuchs überwacht. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird bei den teilnehmenden Patienten durchgeführt vor Beginn des Versuchs und nach Abschluß des Versuchs, ebenso wie im Fall längerer Versuchsprotokolle, während des Verlaufs. Lavageproben werden auf das Vorkommen von entzündlichen Zellen, insbesondere Eosinophilen, untersucht. Die Blutproben der teilnehmenden Patienten werden vor, während des Verlaufs (zum Beispiel in Intervallen von 14 Tagen) und bei Abschluß des Versuchs entnommen. Alle Proben werden auf übliche Parameter ebenso wie auf Ciclosporinkonzentrationen des gesamten Blutes (unter Verwendung eines Standard-RIA's mit monoklonalen Antikörpern) überwacht.

[0118] Die Ergebnisse für Patienten, die CY-A/X-III erhalten, werden verglichen mit Ergebnissen für parallele Gruppen von Patienten mit vergleichbarem Asthmazustand, die nur die normale Therapie erhalten. Alternativ wird der Versuch als Doppelblindversuch mit parallelen Patientengruppen, die (i) CY-A/X-III wie beschrieben oder (ii) nur Placebopulvermaterial erhalten, durchgeführt. Einzelne Versuche sind so vorgesehen, daß sie über einen Zeitraum von 1 Woche und weniger bis zu 1 bis 6 Monaten ablaufen, wenn eine Steroidverwendung überwacht wird.

[0119] Die Patienten, die CY-A/X-III in klinischen Versuchen erhalten, die wie vorher angegeben durchgeführt werden, zeigen eine Verbesserung der gemessenen Lungenfunktionsparameter, eine Verminderung der Anzahl der entzündlichen Zellen von der BAL ebenso wie eine aufgezeichnete fortschreitende zunehmende Verminderung der Steroidverwendung oder Verwendung von Xanthin oder einer anderen entzündungshemmenden Therapie während des Verlaufs des Versuchs, verglichen mit Kontrollgruppen, die kein CY-A/X-III oder Placebo erhalten. Die Ciclosporinblutgehalte, die bei den Gruppen, die CY-A/X-III erhalten, aufgezeichnet wurden, sind relativ niedrig oder vernachlässigbar. Die CY-A/X-III-Therapie wird gut vertragen ohne wesentliche Hinweise auf aufgezeichnete Nebenwirkungen oder einen unerwünschten Einfluß auf Blutserumparameter. Die Anwendung von CY-A/X-III ist unproblematisch, was sowohl durch unabhängige Beobachtung als auch durch subjektive Patientenberichte bestätigt wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform mit einem durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 50 µm, umfassend: Umwandlung von kristallinem Ciclosporin in nicht-kugelartiger Teilchenform bei einer Temperatur, die etwa 20 bis 60°C unterhalb des Schmelzpunktes der kristallinen Modifikation, die umgewandelt wird, liegt, bei Drücken von 101 bis 253 kPa und über einen Zeitraum von 1 bis 5 Minuten in dispenser Phase.

2. Verwendung von kristallinem Ciclosporin in kugelartiger Teilchenform erhältlich nach Anspruch 1 für die Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegserkrankungen durch pulmonale Verabreichung.

3. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Asthma ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Fig. 1

Fig. 2

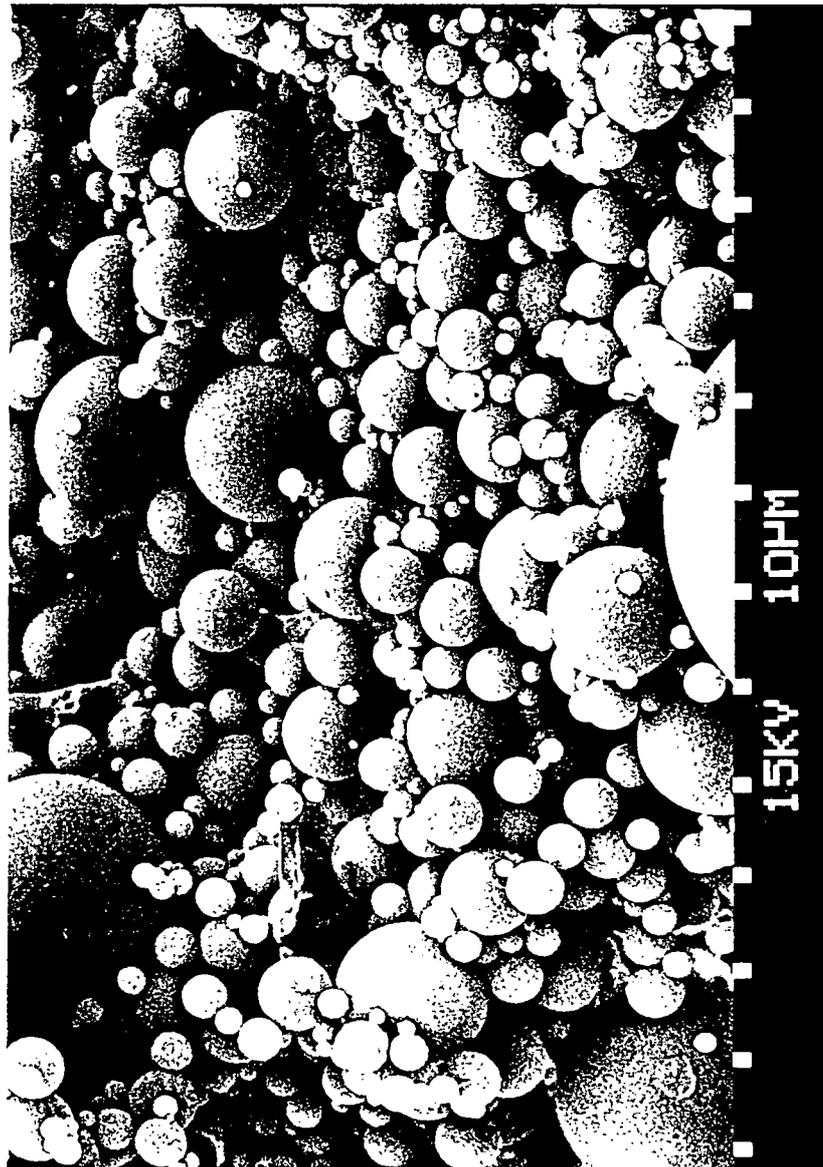


Fig. 3

