(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 921125 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 921125

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 38/13
A61K 9/72
A61K 9/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.03.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.03.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.09.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.03.1991 GB 9105705

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Novartis AG,** Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Morley, John,** Switzerland, SVEITSI, (CH)
2 • **Rummelt, Andreas,** Germany, SAKSA, (DE)
3 • **List, Martin,** Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Siklosporiini

Ciclosporin

SIKLOSPORIINIMUOTO PULMONAARISTA ANTOA VARTEN

Keksintö koskee ei-solvaattisessa ortotrombisessa kidemuodossa olevan siklosporiinin uusia farmaseuttisia käyttöjä ja uusia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät siklosporiinia. Keksintö koskee edelleen kiteisen siklosporiinin uutta muotoa ja siklosporiinia sisältäviä uusia farmaseuttisia koostumuksia.

Siklosporiini, joka tunnetaan myös syklosporiini A:na, on lääkeaine, jolla on kaava,

MeBmt-αAbu-Sar-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal

Siklosporiini on tunnettu ja kaupallisesti saatavilla rekisteröidyllä tavaramerkillä SANDIMMUN^{R} tai SANDIMMUNE^{R}.

Kiinteässä tilassa siklosporiini esiintyy sekä amorfisena että kiteisenä muotona. Kidemuodossa sillä on erilaisia modifikaatioita. Esillä oleva keksinnön eräänä kohteena on siklosporiinin kidemuoto, jota merkitään "CY-A/X-III". Tässä selitysosassa ja vaatimuksissa käytetyllä "CY-A/X-III" -lyhenteellä tarkoitetaan siklosporiinia, joka on ei-solvaattisessa ortotrombisessa ($P2_12_12_1$) kidemuodossa.

CY-A/X-III ja sen valmistusmenetelmä on kuvattu ja suojattu patenttijulkaisussa GB 2 211 848 (A) (hakemus no. 88 295563, hakemispäivä = 19.12.1988, julkaisupäivä = 12.7.1989) sekä vastaavissa, maailmanlaajuisesti jätetyissä julkaisuissa, joista mainittakoon esim. uusseelantilainen patenttihakemusjulkaisu no 227384.

Mainitussa UK patenttijulkaisussa esitetyn mukaisesti CY-A/X-III kidehilan dimensiot ovat: a = 12.7 Å, b = 15.7 Å, c = 36.3 Å. Tilavuus per asymmetriayksikkö = 1804 Å^3. CY-A/X-III omaa seuraavat röntgenpulveridiffraktio-ominaisuudet, esim. jotka on mää-

ritetty Guinier-DeWolff II kameralla käyttäen CuKα-säteilytystä, λ = 1.542 Å:

Viiva no	d (Å)	Intensiteetti
1.	12.0	M
2.	10.4	VS
3.	9.6	S
4.	8.7	S
5.	7.9	M
6.	7.7	S
7.	6.7	M
8.	6.0	M
9.	5.83	S
10.	5.3	M
11.	5.2	M
12.	4.92	S
13.	4.88	S
14.	4.58	M
15.	4.48	M
16.	4.0	M
17.	3.59	M
18.	3.38	M

VS = hyvin voimakas, S = voimakas, M = keskivoimakas.

CY-A/X-III:n sulamispiste on n. 180 - 195°C.

Kuten mainitussa UK-patenttijulkaisussa on esitetty, siklosporiinia käytetään tai ehdotetaan käytettäväksi kliinisesti immunosuppressiivisena aineena elinsiirrännäisten vastaanottajien hoidossa ja erilaisten autoimmuunisairauksien hoidossa. Muista tutkimuksen kohteena olevista alueista mainittakoon potentiaalinen käyttökelpoisuus antiparasiittisena aineena sekä kasvainresistenssin kumoamisessa kemoterapeuttisen esim. sytostaattisen lääkehoidon yhteydessä ja, edel-

leen, hiusten kasvun edistämisessä.

Viime aikoina siklosporiinin on havaittu olevan tehokas obstruktiivisen tai inflammatorisen hengitysteiden sairauden, erityisesti astman hoidossa. Kontrolloituja kliinisiä kokeita, jotka käsittävät siklosporiinin oraalisen annon astmaatikoille, esim. astmaatikoille, jotka ovat resistenttejä steroidiastmahoidolle tai ovat riippuvaisia siitä, on ehdotettu ja nyt esitetty kirjallisuudessa: ks. esim. Czczecklik et al., Allergy, 46 Art. 072, (1991) ja Alexander et al., Lancet 339 (8.2.1992) s.324 ja näissä esiintyvät muut viitteet.

Kirjallisuudesta löytyy myös julkaisuja, joissa, erityisesti eläinten keuhkosiirrännäismalleissa, kuvataan siklosporiinin antoa keuhkoteitse: ks. esim. 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/Pt2), A 267 (1989); ja Burckart et al., J. Clin. Pharmacol., 29, (9), 860 (1989). Edelleen on kuvattu hengitysteiden eosinofiili-infiltraation suppressiota mikronoidun siklosporiinin pulmonaarisen (keuhkoihin) annon seurauksena: ks. esim. Boubeckeur et al. Eur. J. Pharmacol., 183 (4), 1187-1188 (1990).

Edellä mainitussa patenttijulkaisussa UK 2 211 848 esitetyn mukaisesti CY-A-III:a ehdotetaan käytettäväksi aktiivisena aineena siklosporiinia sisältävissä galeenisissa valmisteissa. Ehdotettuihin spesifisiin valmisteihin kuuluvat topikaaliset muodot dermaalista tai silmään saatettavaa antoa varten ja injektoitavat muodot infuusiota, intraleesionaalista injektiota (esim. psoriasiksen hoidossa) ja intra-artikulaarista injektiota (esim. nivelten inflammatoristen/autoimmuunisairauksien esim. nivelreuman hoidossa). Enteraaliseen antoon tarkoitettuja galeenisia valmisteita on myös ehdotettu.

Esillä olevan keksinnön yhtenä perusteena on

tehty havainto, että CY-A/X-III omaa yllättäviä ja odottamattomia etuja annettaessa keuhkoteitse.

Edellä esitetyn mukaisesti oraalisesti annettavan siklosporiinin käyttö hengitystiesairauksien hoidossa on tunnettua. Keuhkosairauksien esim. astman hoitoon tarkoitetulla siklosporiinin oraalisella annolla on kuitenkin ilmeisiä haittoja. Siklosporiini on tehokas immunosuppressiivinen lääke ja siten se voi aiheuttaa kehon immuunivasteen yleisen heikkenemisen systeemisen resorption seurauksena. Tällainen vaikutus on ilman muuta ei-toivottavaa henkilöillä esim. astmaatikoilla, joiden tila voi johtua, kiihtyä tai ärsyyntyä infektiosta esim. hengitysteiden infektiosta. Lisäksi siklosporiinin oraalinen anto tuo mukanaan pitkäaikaisesta käytöstä seuraavan tunnetun ei-toivotun systeemisen sivuvaikutusriskin, esim. munuaisten toimintahäiriöriskin.

Tällaisen epäkohdan välttämiseksi olisi ilmeisen toivottavaa löytää sellainen hengitysteihin ja keuhkoihin tarkoittu paikallinen antokeino, jolla vältettäisiin niin pitkälle kuin mahdollista systeeminen lääkeresorptio. Siklosporiinin hengitysteihin ja keuhkoihin paikalliseen antoon liittyy kuitenkin lukuisia ongelmia.

Siklosporiini on ensiksikin erittäin hydrofobinen ja sen galeeniseen valmisteeseen saatavissa oleva kantajaväliaine, esim. kasviöljy ja vastaava, on sopimaton käytettäväksi inhaloitavassa (sisäänhengitettävässä) muodossa. Toisena ongelmana on, mikä koskee kaikkia keuhko/inhalaatio -luovutusjärjestelmiä, on että prosentuaalisesti suurin osa annetusta lääkeaineesta ei pääse hengitysteihin ja keuhkoihin, vaan jää poskionteloon tai nielun limakalvoille, josta se nielaistaan mahaan. Heikentyneestä keuhkotoiminnosta kärsiville potilaille esim. astmaatikoille tämä on hyvin akuutti ongelma. Kontrolloidut kokeet ovat osoittaneet, että annettaessa tällaisille potilaille kuivaa ainetta

inhalaationa, suurin osa annetusta lääkeaineesta, jopa 80 % tai enemmän, päätyy mahasuolikanavaan. Siten säännöllinen systeeminen resorptio- ja sivuvaikutusriski säilyy siklosporiinin pulmonaarisen annon seurauksena. Kolmantena ongelmana on löytää sellainen muoto, joka on tehokas kyseeseen tulevan sairauden hoidossa hengitysteissä ja keuhkoissa, so. joka on aktiivinen tarkoitetussa luovutuskohdassa.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti nyt on yllättäen havaittu, että CY-A/X-III tarjoaa keinon siklosporiinin paikallisesti luovuttamiseksi hengitysteihin ja keuhkoihin, jolla vältetään edellä mainitut ongelmat ja joka on erittäin tehokas ja edullinen tällaiseen käyttöön.

Erityisesti CY-A/X-III tuo esiin siklosporiinin muodossa, joka soveltuu tai on sovitettavissa luonnostaan pulmoraaliseen antoon ja joka on erittäin tehokas keuhkojen tai hengitysteiden sairauksien tai muiden epäedullisten tilojen hoitoon sekä vaikutuksen tehoa että vaikutuksen kestoa ajatellen. CY-A/X-III tuo erityisesti esiin siklosporiinimuodon, joka on odottamattomasti paremmin soveltuva pulmonaariseen antoon ja jakautumiseen keuhkojen pinnoille kuin muut siklosporiinimuodot. Edelleen, on vielä yllättävämmin havaittu, että CY-A/X-III:n käyttö pulmonaariseen antoon vähentää systeemistä resorptioriskiä ja siitä seuraavaa sivuvaikutusriskiä, joka on seurauksena esim. väistämättömästä ja tahattomasta systeemisestä luovutuksesta, jota tapahtuu esim. nielemisen johdosta, verrattuna muissa muodoissa olevan siklosporiinin käyttöön.

Sekä CY-A-III:n pulmonaarinen anto että hengitysteiden tai keuhkojen sairauksien tai tilojen hoito antamalla pulmonaarisesti CY-A/X-III on uutta. Esillä oleva keksintö tuo siten esiin:

A^1 menetelmän siklosporiinin antamiseksi keuhkoteitse, jolloin CY-A/X-III:a annetaan pulmonaarisesti;

A^2 menetelmän siklosporiinihoidon toteuttamiseksi minkä tahansa tällaista hoitoa vaativan hengitysteiden tai keuhkojen sairauden tai tilan hoitamiseksi, jolloin CY-A/X-III annetaan pulmonaarisesti;

tai vaihtoehtoisesti:

A^3 CY-A/X-III:n käytön pulmonaariseen antoon tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen valmistuksessa.

Keksintö käsittää CY-A/X-III:n pulmonaarisen annon, so. CY-A/X-III:n annon keuhkoteitse esim. inhalaatiolla. Tällöin CY-A/X-III saattuu hengitysteihin ja keuhkoon topikaalisen annon toteuttamiseksi hengitysteihin tai keuhkoihin.

Keksintö tuo esiin keinot hengitysteiden tai keuhkojen siklosporiinihoidon toteuttamiseksi. Keksintöä voidaan soveltaa minkä tahansa kohteen hoitoon, joka tarvitsee tällaista hoitoa, esim. jolle tällainen hoito on asiaankuuluva tai indikoitu. Keksintöä voidaan soveltaa hengitysteiden tai keuhkojen minkä tahansa sairauden tai tilan hoitoon, joka on herkkä siklosporiinihoidolle tai jolle siklosporiinihoito on asiaankuuluva tai indikoitu mukaan lukien parasiittiset ja/tai mykoottiset taudit, kuten kokkidiomykoosi, sekä kemoterapeuttiseen lääkehoito liittyvän tuumoriresistenssin kumoaminen.

Keksintöä voidaan soveltaa erityisesti hengitysteiden tai keuhkojen minkä tahansa sairauden tai tilan hoitoon, joka vaatii immunosuppressiivista tai anti-inflammatorista hoitoa, esim. keuhkojen autoimmuuni tai inflammatoristen sairauksien, erityisesti keuhkojen inflammatoristen sairauksien hoitoon, joiden etiologiaan kuuluu osana tai lisänä autoimmuunikomponentti. Esimerkkeinä tällaisista sairauksista mainittakoon sarkoidoosi ja välikeuhkofibroosi. Keksinnön mukaista menetelmää voidaan edelleen soveltaa keuhkosiirrännäisen ylläpitoon keuhkossa tai sydän-keuhkosiirrännäispotilaisiin.

Keksintö on kuitenkin erittäin käyttökelpoinen inflammatoristen tai obstruktiivisten hengitysteiden sairauksien hoitoon ja hengitysteiden tai keuhkojen sairauksien hoitoon, joihin liittyy inflammatorisia tiloja, joihin puolestaan liittyy eosinofiili- ja/tai neutrofiiliakkumulaatiota, erityisesti astman ja keuhkoputkentulehduksen hoitoon.

Keksintö soveltuu mitä tahansa tyyppiä tai alkuperää olevan astman hoitoon. Se soveltuu sekä sisäsyntyiseen että erityisesti ulkosyntyiseen astmaan. Se on erityisen käyttökelpoinen allergisen tai atooppisen (so. IgE-välitteisen) astman tai ei-atooppisen astman hoitoon, sekä esim. bronkiittisen astman, liikunnan aiheuttaman astman, ammattitautiastman, bakteeri-infektion aiheuttman astman ja muiden ei-allergisten astmojen hoitoon. Astman hoidon ymmärretään käsittävän myös kohteiden hoidon, jotka ovat iältään esim. alle 4 tai 5 vuotiaita ja joilla on hinkuoireita erityisesti öisin ja jotka diagnosoidaan tai on diagnosoitavissa "hinkuviksi lapsiksi", jotka muodostavat huomattavaa lääketieteellistä huomiota saavuttaneen potilasryhmän ja joista nykyisin käytetty asianmukaisempi nimitys on "alkavat tai varhaisvaiheen astmaatikot". Tätä erityistä astmatilaa kutsutaan tässä yhteydessä yleisesti "hinkulapsisyndroomaksi".

Eräänä erityisenä sovellutuksena keksintö on käyttökelpoinen edellä esitetyn mukaisen mitä tahansa tyyppiä tai alkuperää olevan astman hoitoon kohteissa, joiden astmaattinen tila on joko steroidista riippuva (steroid dependent) tai steroidiresistentti.

Esillä oleva keksintö soveltuu edelleen keuhkoputkentulehduksen hoitoon tai, erityisesti, siihen liittyvän kroonisen tai akuutin hengitysteiden obstruktion (kurouma) hoitoon. Näin ollen keksintö soveltuu mitä tahansa tyyppiä tai alkuperää olevan keuhkoputkentulehduksen hoitoon mukaan lukien esim. akuutti, arakiidinen, katarrinen, krooninen, kalvotulehteinen,

ftinoidinen jne. keuhkoputkentulehdus.

Esillä oleva keksintö soveltuu lisäksi mitä tahansa tyyppiä tai alkuperää olevan pölykeuhkon hoitoon (inflammatorinen, tavallisesti ammatista johtuva keuhkotauti, johon usein liittyy hengitysteiden obstruktio, joko krooninen tai akuutti, ja joka on aiheutunut pölyjen toistuvasta sisäänhengityksestä) mukaan lukien esim. alumiini-, asbesti-, kalkki-, rauta-, kivi-, tupakkapölykeuhko, nokikeuhko, ripsikato ja erityisesti pumpulipölykeuhko.

Esillä olevaa keksintöä voidaa lisäksi soveltaa eosinofiiliaan liittyvien hengitysteiden häiriöiden hoitoon (esim. joihin liittyy keuhkokudoksien sairaalloinen eosinofiili-infiltraatio) mukaan lukien hypereosinofiilia, kun se vaikuttaa hengitysteihin tai keuhkoihin, sekä esim. hengitysteiden eosinofiiliaan liittyvät häiriöt, jotka ovat seurauksena Löfflerin syndroomasta tai esiintyvät yhdessä sen kanssa, eosinofiilinen keuhkokuume, parasiittinen (erityisesti metazoa-) loistartunta (tropikaalinen eosinofiilia mukaan lukien), bronkopulmonaarinen homesienitauti, polyartheritis nodosa (mukaan lukien Churg-Strauss syndrooma) ja eosinofiiliaan liittyvät häiriöt, jotka vaikuttavat hengitysteihin ja jotka aiheutuvat lääkereaktiosta.

Milloin on asianmukaista, esim. sovellettaessa edellä esitetyn mukaisesti inflammatorisiin tai obstruktiivisiin hengitystiesairauksiin, esillä olevan keksinnön tarkoitetaan käsittävän sekä symptomaattiset että profylaktiset hoitomallit, so. sairauden esim. inflammaatio-oireiden hoidon niiden ilmaantuessa (symptomaattinen hoito) sekä ennalta tapahtuvan hoidon tällaisten oireiden ilmaantumisen ehkäisemiseksi tai helpottamiseksi tai pitkäaikaisen oireilun vähentämiseksi (profylaktinen hoito). "hoito"-termi, jota on käytetty tässä selitysosassa ja vaatimuksissa, tarkoittaa sekä symptomaattista hoitoa että profylaktista hoitoa, esim. astman tapauksessa symptomaattista hoitoa

akuuttien inflammatoristen kohtauksien ja niihin liittyvän keuhkojen ärsytystilojen helpottamiseksi sekä profylaktista hoitoa meneillään olevan inflammatorisen tilan rajoittamiseksi ja tulevien ärsytystilojen helpottamiseksi.

Keksinnön mukaisesti siklosporiini annetaan CY-A/X-III:na. Toteutettaessa keksintöä edullisesti kaikki tai oleellisesti kaikki, esim. vähintään 75 %, edullisesti vähintään 85 % tai 90 %, edullisemmin 95 % tai enemmän, annettava siklosporiini annetaan CY-A/X-III:n muodossa. Koostumukset keksinnön toteuttamiseksi myöhemmin kuvatun mukaisesti ovat edullisesti koostumuksia, joiden sisältämä siklosporiini on kokonaan tai oleellisesti kokonaan CY-A/X-III:na.

Keksinnön toteutuksessa CY-A/X-III annetaan keuhkoteitse, esim. inhalaationa sopivasta jakelulaitteesta.

Tätä käyttötarkoitusta varten CY-A/X-III voidaan käyttää missä tahansa sopivassa tai tarkoituksenmukaisessa hienoksi dispergoidussa tai hienoksi dispergoitavassa muodossa, joka voidaan esim. sovittaa tai joka on asianmukainen pulmonaariseen antoon, so. hengitysteihin ja/tai keuhkoihin antoon. Se voidaan antaa oraalisena inhalaationa esim. hienojakoisessa kuivassa partikkelimuodossa tai partikkelimaisessa muodossa dispergoituna tai jaettuna mihin tahansa sopivaan kiinteään tai nestemäiseen laimennus- tai kantajaväliaineeseen (so. joka on pulmonaarisesti annettava tai soveltuu pulmonaariseen antoon), jossa CY-A/X-III pysyy koskemattomana, so. jossa CY-A/X-III on ei pyri oleellisesti liukenemaan tai muuttumaan joksikin toiseksi modifikaatioksi. Mainittu nestemäinen väliainemääritteley sisältää myös haihtuvat väliaineet esim. puristetut kaasut.

Kuivassa partikkelimuodossa antoa varten CY-A/X-III voidaan käyttää joko sellaisenaan (so. ilman mitään lisäainemateriaalia) tai laimennettuna muiden

asianmukaisten hienojakoisten, inerttien kiinteiden kantajien tai laimennusaineiden kanssa (esim. glukoosi, laktoosi, mannitoli, sorbitoli, riboosi, mannoosi, arabinoosi, sakkaroosi, galaktoosi, fruktoosi tai ksyloosi), päällystettyjen partikkeleiden muodossa (yhdessä tai ilman inerttiä lisäkantajaa tai -laimennusainetta, joka voi olla esim. edellä esitetyn mukainen) tai missä muussa tahansa asianmukaisessa muodossa, joka tunnetaan hienojakoisten kiintoaineiden annon yhteydestä.

Pulmonaarista antoa varten CY-A/X-III on edullisesti partikkelimuodossa, jossa aerodynaaminen massamediaanipartikkelikoko (an aerodynamic mass median particle size, "AMMPS") on <10 μ, edullisesti <5 μ, edullisemmin n. 3 μ tai vähemmän. Pulmonaariseen antoon tarkoitettujen CY-A/X-III partikkelivalmisteiden sisältämistä partikkeleista on tarkoituksenmukaisesti vähintään 70 %:lla, edullisesti vähintään 80 %:lla, edullisemmin vähintään 85 tai 90 %:lla partikkelikoko, joka on <10 μ, edullisesti <5 μ, edullisemmin n. 3 μ tai vähemmän.

Minimipartikkelikoko on yleensä vähemmän kriittinen, vaikkakin CY-A/X-III partikkelimuoto, jossa AMMPS on <0.1 μ, edullisesti <0.5 μ, edullisemmin <1.0 μ, on tavallisesti ensisijaisin. Läsnäolevista partikkeleista on sopivasti vähintään 75 %:lla, edullisesti vähintään 80 tai 90 %:lla partikkelikoko, joka on <0.1 μ, edullisesti <0.5 μ, edullisemmin <1.0 μ.

Pulmonaariseen antoon tarkoitetun CY-A/X-III:n AMMPS on välillä 0.1, 0.5 tai 1.0 μ - 10 μ, ylä rajan ollessa edullisesti 5 μ. Edullisimmin AMMPS on 1.0 - 5 μ, esim. n. 3.0 μ.

Kuten myöhemmin tullaan selittämään, keksinnön mukaisesti on yllättäen havaittu, että CY-A/X-III partikkelijärjestelmät, esim. yllä kuvatun mukaiset, omaavat ylivertaiset pulmonaariluovutsominaisuudet tarkasteltaessa esim. hengitysteihin saattuvaa materiaalimäärää, verrattaessa muihin partikkelijärjestelmiin, jotka

sisältävät siklosporiinia muussa kiinteässä muodossa. Tässä yhteydessä huomautettakoon, että valitun CY-A/X-III partikkelimateriaalin spesifisiä sumutus/pulmonaariluovutusominaisuuksia voidaan haluttaessa vaihdella alalla tunnetun ja käytetyn tekniikan avulla, esim. seostamalla inertteihin hengitettäviin tai ei-hengitettäviin partikkelimateriaaleihin, kuten edellä on esitetty, joilla on erilainen keskimääräinen partikkelikoko tai tiheys.

Edellä mainitun patenttijulkaisun GB 2 211 848 A mukaisesti CY-A/X-III soveltuu hyvin hienojakoisten partikkelijärjestelmien valmistukseen, jotka noudattavat edellä esitettyjä partikkelikokovaatimuksia, ja tällaisia, esillä olevassa keksinössä käytettäväksi sopivia järjestelmiä voidaan saada ko. julkaisussa kuvattujen menetelmien avulla, esim. suoralla mikrokiteytysmenetelmällä ja/tai hienontamalla, esim. murskaamalla, jauhamalla, ultrasonikoimalla tai muuta mikronointimenetelmää käyttäen, alunperin saatu natiivi CY-A/X-III kidetuote. On kuitenkin edullisempaa käyttää sellaisia CY-A/X-III partikkelivalmisteita, jotka on saatu suoraan mikrokiteytysmenetelmillä, esim. ultrasonikoinnilla (ja tarvittaessa suodatetaan pois saadut suuremmat kiteet, esim. suoritetaan suodatus mikrofiltterin tai seulan läpi), hienontamisen sijasta. Tämä johtuu mainitussa UK-patenttijulkaisussa selitetyn mukaisesti saavutettavista eduista, jotka ovat esim. ärsytykseltä ja vaurioilta välttyminen, kun käytetään mikrokiteitä natiivissa, ei-murretussa/ei-hierretyssä tilassa.

CY-A/X-III partikkelimateriaalin pintaominaisuuksia voidaan haluttaessa muuttaa fysikaalisesti esim. partikkelin pinnan alan modifioimiseksi esim. muodonmuutoksella (deformointi) tai muulla manipulaatiolla. Tällaisilla menetelmillä voidaan aikaansaada muutoksia CY-A/X-III materiaalin siklosporiini-luovutusominaisuuksiin keuhkoissa tai CY-A/X-III materiaalin

kostumisominaisuuksiin tai muihin ominaisuuksiin. Tällaisia vaikutuksia voidaan saada esim. kohdistamalla CY-A/X-III materiaali ultrasonikointimentelmälle tai pintakemiallisille hajoitusmenetelmille. Keksinnön kannalta eräs erityisen mielenkiintoinen modifiointimuoto käsittää transformaation pallomaisiksi partikkeleiksi myöhemmin kuvatun mukaisesti. Edellä esitetyn mukaisesti CY-A/X-III partikkelimateriaali voidaan haluttaessa päällystää sopivalla päällystys tai liukuaineella mahdollisen hengitysteiden tai keuhkojen pintaan kohdistuvan ärsytys- tai hiertämisvaikutuksen estämiseksi edelleen.

Edellä esitetyn mukaisiin sekä kuiviin että nestemäisiin galeenisiin järjestelmiin voidaan edelleen yhdistää mitä tahansa asianmukaista lisäainetta tai aineosaa, joka tunnetaan pulmonaarisen annon yhteydestä, esim. säilöntäaineita, anti-oksidantteja, pinta-aktiivisia aineita, puskurointiaineita, tonisuuden säätöaineita, makuaineita ja vastaavia, sekä ponneaineita tai muita inhaloitavassa muodossa jakautumista avustavia aineita, esim. atomisaatiota tai höyrystymistä avustavia tai partikkeleiden adheesiota tai kasautumista estäviä aineita.

Esimerkkejä CY-A/X-III sisältävistä galeenisista muodoista, jotka soveltuvat käytettäväksi keksinnön mukaisesti, on esitetty myöhemmin seuraavassa esimerkissä 3.

Keksinnön mukaisten galeenisten muotojen anto voidaan toteuttaa käyttäen mitä tahansa asianmukaista, kuivassa tai nestemäisessä muodossa inhalaationa saatettavien lääkeaineiden yhteydestä tunnettua järjestelmää, esim. suihkutinta, sumutinta, kuivajauheinhalointilaitetta tai vastaavaa laitetta. Edullisesti käytetään määräannosinhalointilaitetta (a metered dose inhaler, "MDI"), so. laitetta, joka kykenee luovuttamaan ennalta määrätyn määrän lääkeainetta jokaisella käyttötoiminnalla. Tällaiset määräannosluovu-

tuslaitteet ovat myös alalla hyvin tunnettuja ja niihin kuuluu esim. hengittämällä käytettävät MDI:t, ulokekammiolla tai välikappaleella varustetut MDI:t suunielualueelle laskeutumisen estämiseksi ja hengityksen avulla toimivat kuivajauheluovutusjärjestelmät.

Edellä esitetyn mukaisesti esillä oleva keksintö tuo edelleen esiin:

B^1 Farmaseuttisen koostumuksen pulmonaarista antoa varten, esim. sovitettuna tai ollen asianmukainen pulmonaarista antoa varten, joka sisältää CY-A/X-III aktiivisena aineosana; esimerkiksi

B^2 Kohdan B^1 mukaisen farmaseuttisen koostumuksen, jossa CY-A/X-III on kuivassa partikkelimuodossa tai paritkkelimaisessa muodossa jakautuneena tai dispergoituneena pulmonaarisesti annettavaan kiinteään tai nestemäiseen laimennus- tai kantajaväliaineeseen.

Esillä oleva keksintö tuo edelleen esiin:

B^3 Menetelmän kohdan B^1 tai B^2 mukaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, jolloin valmistetaan CY-A/X-III, esim. patenttijulkaisussa GB 2 211 848(A) kuvattujen ja suojattujen menetelmien mukaisesti valmistettu CY-A/X-III, partikkelimuodossa, esim. edellä kuvatut koko-ominaisuudet omaavassa partikkelimuodossa, ja, tarvittaessa, jaetaan tai dispergoidaan mainittu valmistettu partikkelimuoto pulmonaarisesti annettavaan kiinteään tai nestemäiseen laimennus- tai kantajaväliaineeseen.

Kuten edellä mainittiin, yleinen ongelma keuhkoteitse esim. inhalaationa tapahtuvassa lääkeannossa on inhaloidun materiaalin jääminen poskionteloon ja nielun alueelle ja suurimmalta osalta saattuminen ruansulatuskanavaan. Riski on erityisen suuri astmaatikoilla ja muilla kohteilla, joiden keuhkotoiminto on heikentynyt sairaudesta tai muusta syystä johtuen.

Esillä olevaan keksintöön liittyvä erityinen ja yllättävä havainto on, että esim. nielemisestä johtuva systeeminen resorptioriski ja sitä seuraava sivuvaikutusriski, esim. yleinen immunosuppressio- tai munuaisten toimintahäiriöriski, vähenee merkittävästi ja odottamattomasti annettaessa siklosporiinia CY-A/X-III:na verrattaessa siklosporiinin pulmonaariseen antoon liuoksena, amorfisena muotona tai muuna kiteisenä muotona. Esillä olevan keksinnön ansiosta voidaan hoitaa tehokkaasti hengitysteiden tai keuhkojen sairauksia systeeminen lääkeresorptio/siklosporiinista johtuvan sivuvaikutusriskin ollessa samanaikaisesti vähentynyt tai vältettäessä se kokonaan. Tämän etuna on, että esillä oleva keksintö mahdollistaa pulmonaarisen esim. inhaloidun siklosporiinihoidon toteuttamisen kohteissa, jotka muutoin jäisivät hoidon hyödyn ulkopuolelle riski/hyöty -näkökohdan perusteella. Keksintö siten laajentaa siklosporiinihoidosta saatavan hyödyn pääasialliseen sitä tarvitsevaan potilasryhmään, jolle ei sovi oraalinen siklosporiinihoito ja inhaloitu siklosporiinihoito muulla keinoin on poissuljettu tai parhaassa tapauksessa rajoitettu.

CY-A/X-III:n keksinnön mukainen käyttö tuottaa lisäksi suuren paikallisen lääketehon hengitysteissä ja keuhkoissa, so. suuri terapeuttinen hyöty siten, että jälleen vältetään oleellisesti systeeminen resorptio.

Keksinnön mukainen CY-A/X-III käyttö on edelleen ollut yllättävän edullista pulmonaarista antomenetelmää tai -mekaniikkaa ajatellen. Siten CY-A/X-III omaa erinomaiset inhalointiluovutusominaisuudet, kuten on määritetty standardikoemalleilla esim. myöhemmin esitetyn esimerkin 4 mukaisesti. Siten CY-A/X-III:lla saadaan tuloksia, jotka sen lisäksi, että ne ovat ylivoimaisia esim. amorfisessa tai tetragonaalisessa muodossa olevalla siklosporiinilla saatuihin tuloksiin nähden, ovat myös ylivoimaisia tuloksiin nähden, jotka saadaan tunkeutumiskokeista kuivajauheen tai partikke-

limaisessa muodossa oleville, inhaloitaville lääkeaineille yleensä. Siten esillä olevan keksinnön merkittävänä etuna on, että voidaan alentaa inhaloidun siklosporiinin annosteluvaatimuksia.

Eläinkokeet, joissa on käytetty inhaloitua CY-A/X-III:a, osoittavat myös vähentyneen taipumuksen akkumuloitua pienempiin hengitystietiehyeisiin ja tukkia näitä tiehyeitä verrattaessa esim. inhaloituun amorfiseen siklosporiiniin/tetragonaalisessa kidemuodossa olevaan siklosporiiniin.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseen käytettävät CY-A/X-III annokset voivat luonnollisesti vaihdella riippuen erityisestä hoidettavasta tilasta, tilan vakavuudesta, hoidettavasta kohteesta (esim. kehonpaino, ikä jne. huomioiden) sekä halutusta vaikutuksesta. Yleisesti, keksinnön mukaista käyttöä varten, esim. inflammatoristen tai obstrukstiivisten hengitysteiden sairauksien kuten astman hoidossa käyttöä varten, tyydyttäviä tuloksia saadaan annettaessa CY-A/X-III suuruusluokassa n. 3 - 10 mg/kg yksittäisenä annoksena keuhkoihin. Siten sopiva annos suuremmille eläimille esim. ihmiselle on suuruusluokaltaan n. 210 - 700 mg. Säännöllistä annostelua varten sopiva päiväannos ihmisille voi olla n. 25 tai 50 - 400 mg/päivä, sopivammin 50 - 300, esim. 100 - 200 mg/päivä.

Annokset voivat olla sopivasti annettuna määräannosluovutusjärjestelmästä, 1 - 5 sarjan, esim. 1 tai 2 sarjan puhalluksena, 1 - 4 antokertaa päivittäin. Annokset jokaisella antokerralla voivat olla luokkaa n. 6 tai 12.5 - 100 mg, edullisesti 25 tai 50 - 100 mg, esim. annettuna 1x - 4x päivässä määräannosluovutusjärjestelmästä, esim. joka kykenee luovuttamaan 6 - 25 CY-A/X-III per käyttötoiminto ja 1x tai 4x käyttötoimintoa jokaisen annon yhteydessä.

Keksintö käsittää edelleen erään hyvin yllättävän havainnon, nimittäin kiteinen siklosporiini CY-A/X-III mukaan lukien voidaan indusoida omaksumaan

pallomaisen muodon ilman kideidentiteetin menetystä. Tarkemmin, on havaittu, että natiivien siklosproriinikiteiden tai siklosporiinikidepartikkeleiden tai -fragmenttien ulkoista muotoa voidaan transformoida kidepartikkelituotteen tuottamiseksi, jonka yksittäiset partikkelit ovat pallomaisia. Tämä transformointi voidaan suorittaa esim. saattamalla ei-pallomaisessa partikkelimuodossa oleva kiteinen siklosporiini, joka on disperssissä faasissa, olosuhteisiin, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai paine.

Kiteinen siklosporiinilähtömateriaali voi käsittää siklosporiinin minkä tahansa kidemodifikaation. Saatu pallomainen tuote koostuu siklosporiinin aivan samasta modifikaatiosta kuin lähtömateriaali. Lähtömateriaalina voidaan käyttää erityisesti CY-A/X-III tai siklosporiinimuotoa, jota merkitään CY-A/X-I. "CY-A/X-I" tarkoitetaan tässä selitysosassa ja vaatimuksissa siklosporiinin tetragonaalista ($p4_1$) kidemuotoa.

[CY-A/X-I on kuvattu edellä mainitussa patenttijulkaisussa GB 2 211 848 (A) ja se on kuvattu ja suojattu valmistusmenetelmineen esim. patenttijulkaisussa AU 353 961. CY-A/X-I:n hila on: a=b= 13.8 Å, c= 41.2 Å. Tilavuus per asymmetriayksikkö = 1974 $Å^3$. CY-A/X-I sisältää n. 2 molekyyliä H_2O per siklosporiinimolekyyli ja sen sulamispiste on n. 140 - 150°C. CY-A/X-I omaa seuraavat röntgensädepulveridiffraktiotiedot, esim. määritettynä Guinier-DeWolff II kameralla käyttäen CuKα-säteilytystä, X = 1.542 Å.

Viiva no	d (Å)	Intensiteetti
1.	13.0	VS
2.	11.4	VS
3.	10.3	VS
4.	9.7	VS
5.	9.4	VS
6.	8.25	VS
7.	7.1	S
8.	6.1	M
9.	5.85	S
10.	5.6	S
11.	5.25	VS
12.	4.81	S
13.	4.58	S
14.	4.25	M
15.	4.0	M
16.	3.67	M
17.	3.45	M

VS = hyvin voimakas, S = voimakas, M = keskivoimakas

CY-A/X-I voidaan valmistaa uudelleenkiteyttämällä asetonista, esim. liuottamalla amorfinen siklosporiinia n. 3 x asetonin määrästä (esim. 20 g siklosporiinia/50 ml asetonia) lämmittäen 40 - 50°C, jonka jälkeen jäähdyttämällä huoneen lämpötilaan ja saattamalla kiteytyminen loppuun 5°C:ssa 4 h ajan ja -15°C:ssa 17 h ajan. Kerätyt kiteet pestään edullisesti asetonilla ja kuivataan vakuumissa.]

Transformointimenetelmään tarkoitettu partikkelimainen lähtömateriaali voi koostua natiiveista siklosporiinikiteistä, esim. CY-A/X-I tai CY-A/X-III mikrokiteistä, tai fragmentoidusta tai jauhetusta esim. hienonnetusta kidemateriaalista. Transformointi suoritetaan disperssissä faasissa, so. lähtömateriaalipartikkelit on dispergoitu tai jaettu suurempaan tila-

vuuteen. Mikäli lähtömateriaali ei ole tarpeeksi dispergoituneena, yksittäiset partikkelit voivat sulautua yhteen transformointivaiheen aikana tuottaen lopulta suurempia massakasaumia halutun pallomaisen partikkelituotteen sijasta.

Dispergointi suoritetaan edullisesti nestevälialneessa, johon valittu kidemateriaali on liukenematon. Kaikkein edullisimmin lähtömateriaali dispergoidaan vesipitoiseen väliaineeseen, esim. veteen. Transformointivaiheen aikana tapahtuvan yhteensulautumisen edelleen vähentämiseksi joukkoon voidaan lisätä pinta-aktiivisia aineita. Yleensä tyydyttäviä tuloksia on saatu välttäen oleellisesti yhteensulautuminen käytettäessä n. 5 %:sta tai vähemmän, edullisesti 1 %:sta tai vähemmän kiteisen lähtömateriaalin vesidispersiota. Vaihtoehtoiset menetelmät dispersion aikaansaamiseksi, esim. dispersio kaasufaasissa tai dispersio alentuneen maanvetovoiman omaavissa olosuhteissa, ovat alan ammattilaiselle ilmeisiä.

Itse transformointi suoritetaan kohotetussa lämpötilassa ja/tai paineessa. Täsmälliset käyttöolosuhteet voivat vaihdella riippuen esim. käytetyistä suhteellisista lämpötiloista ja/tai paineista, menetelmän kestosta ja lähtömateriaalin partikkelikoosta. Yleisesti, lämpötila on alle, esim. alle n. 20 - 60°C, transfomaation alaisen kidemodifikaation normaalin sulamispisteen. Siten normaalissa tai hieman kohotetussa paineessa, esim. 1 - 2.5 atm paineessa, CY-A/X-I:n transformointi suoritetaan edullisesti n. 60 - 100°C lämpötilassa, edullisemmin 70 - 90°C:ssa, esim. n. 80°C:ssa, ja CY-A/X-III:n transformointi suoritetaan n. 100 - 140°C lämpötilassa, edullisesti 110 - 130° C:ssa, esim. n. 120, kuten 121°C:ssa.

Transformointitoimenpiteen kesto vaihtelee myös riippuen käytetyistä olosuhteista. Yleisesti on havaittu, että voidaan saada oleellisesti pallomaista partikkelituotetta lähtömateriaalilla, jonka partikke-

likoko on n. 1 - 20 tai 50 μ käyttäen edellä esitettyjä olosuhteita n. 1 - 5, esim. 2 tai 3 min ajan. Mikäli käytetään pidempiä aikoja, niin nesteen liikkeelle saattaminen esim. sekoittaminen olisi edullista.

Saatu tuote koostuu partikkelimaisesta siklosporiinista, esim. CY-A/X-I:sta tai CY-A/X-III:sta, partikkeleiden ollessa pallomaisia, so. niillä on pallomainen ulkomuoto. Keksinnön havainnolistamiseksi esitetään kuvat 1, 2 ja 3, jotka esittävät pyyhkäisyelektronimikrokuvia partikkelimaisesta kiteisestä siklosporiinista ennen ja jälkeen esimerkissä 5 esitettyjen yleisten menetelmävaiheiden mukaista transformointia.

Kuvissa,

kuva 1 esittää elektronimikrokuvaa natiiveista CY-A/X-III mikrokiteistä, joiden koko on yleisellä välillä 3 - 50 μ ja jotka on valmistettu patenttijulkaisussa GB 2 211 848 esitettyjen menetelmien mukaisesti;
kuva 2 esittää elektronimikrokuvaa CY-A/X-III:sta pallomaisessa partikkelimuodossa, joka on valmistettu natiivista CY-A/X-III:sta, so. jolla on kuvassa 1 esitetyn mukainen karkea ulkomuoto; ja
kuva 3 esittää suurennosta kuvasta 2.

Kuten voidaan havaita, kuvien 2 ja 3 mukainen tuote on pallomainen tai oleellisesti pallomainen. Tuotteen lopullinen pallomaisuusaste voi luonnollisesti vaihdella riippuen transformointiolosuhteista, esim. toimenpiteen kestosta. Siten pinnan ei välttämättä tarvitse olla täysin yhtenäinen tai tasainen. Muoto voi myös vaihdella riippuen kohdistetuista esim. leikkaus- tai gravitaatiovoimista, jotka pyrkivät venyttämään tai muutoin uudelleenmuotoilemaan partikkeleita transformaation aikana yhden tai useamman akselin suunnassa tuotteen muodostamiseksi, jossa yksittäiset partikkelit ovat esim. ellipsimäisiä tai litteitä. "Pallo" tai "pallomainen" tarkoittaa tässä selitysosassa ja vaatimuksissa mitä tahansa muotoa joka on pallomainen tai

pyrkii kohti pallomaista muotoa tai on likimain pallomainen sisältäen esim. elliptiset ja litteät pallomuodot ja muodot joissa pinta ei ole ulkonäöltään täysin säännöllinen tai tasainen.

Edellyttäen, että yhteensulautumiselta vältytään transformoinnin aikana, valmistettujen pallomaisten partikkeleiden koko (so. keskimääräinen halkaisija) määräytyy käytetyn lähtömateriaalin partikkelikoon mukaan. Keskimääräistä partikkelikokoa voidaan halutaessa pienentää transformoinnin aikana esim. sonikoinnin avulla tai muun suuren energian syöttämisen avulla. Vaihtoehtoisesti tietylle halutulle partikkelikokovälille sijoittuvat partikkelit voidaan ottaa talteen alunperin saadusta vähemmän homogeenisestä materiaalista käyttäen mikrosuodatus- tai seulontamenetelmiä. Yhteensulautumisen estämiseksi voi olla edullisempaa käyttää lähtömateriaalina partikkelimaista materiaalia, joka koostuu natiiveista siklosporiinikiteistä esim. jauhettujen tai murskattujen kiteiden sijasta.

Kuten yllä olevasta kuvauksesta huomataan, transformointimenetelmä on oleellisesti mekaaninen toimenpide. Siklosporiinin kemia ja oleelliset kideominaisuudet pysyvät muuttumattomina: vain tuotteen ulkonäkö muuttuu.

Kiteinen siklosporiini, esim. CY-A/X-I tai CY-A/X-III, joka on pallomaisessa partikkelimuodossa, on uusi muoto. Se on lisäksi edullinen siklosporiinia aktiivisena aineena sisältävien uusien galeenisten muotojen valmistuksessa. Erityisesti tällaiset partikkelit ollessaan pyöreän muotoisia aiheuttavat luonnostaan vähemmän todennäköisemmin ärsytystä tai vaurioita, esim. hienojen kudoksien hiertymistä tai inflammatorisen vasteen ärsyyntymistä, kuin murskattu partikkelimainen tai natiivi mikrokiteinen materiaali. Koska pallomaisilla partikkeleilla on pyrkimys minimaaliseen pinta:tilavuus -suhteeseen, tällaisten partikkeleiden oletetaan myös aikaansaavan hitaamman siklosporiinin

vapautumisen luovutuskohdassa ja siten pidentävän terapeuttisen vaikutuksen kestoa. Siten keksintö tuo edelleen esiin:

C^1 Kiteisen siklosporiinin, esim. CY-A/X-I tai CY-A/X-III, pallomaisessa partikkelimuodossa;

C^2 Menetelmän kiteisen siklosproriinin valmistamiseksi pallomaisessa partikkelimuodossa, jolloin ei-pallomaisessa partikkelimuodossa oleva siklosporiini, esim. natiivissa tai fragmentoidussa (esim. hienonnetussa) kidemuodossa oleva siklosporiini, transformoidaan disperssissä faasissa;

C^3 Farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää pallomaisessa partikkelimuodossa olevaa siklosporiinia;

C^4 Menetelmän siklosporiinihoidon toteuttamiseksi, jolloin siklosporiinia annetaan pallomaisessa partikkelimuodossa; sekä

C^5 Kiteisen, pallomaisessa partikkelimuodossa olevan siklosporiinin käytettäväksi farmaseuttisena aineena.

Kohdan C^3 mukaiset koostumukset voivat edullisesti sisältää määriteltyä kiteistä siklosporiinia farmaseuttiseen käyttöön soveltuvassa tilassa, esim. steriilissä tai oleellisesti steriilissä tilassa.

Vaikka siklosporiini esiintyy edellä kohdan C^3 mukaisissa koostumuksissa spesifiöidyssä (so. kiteisinä ja pallomaisina partikkeleina) muodossa, itse koostumukset voivat olla missä tahansa asianmukaisessa muodossa. Siten kohdan C^3 mukaiset koostumukset voivat olla kiinteässä muodossa kuten jauheina tai rakeina, puolikiinteässä muodossa kuten geeleinä, voiteina ja pastoina, sekä nestemäisessä muodossa esim. sisältäen määritellyn siklosporiinikomponentin suspendoituna tai dispergoituna farmaseuttisesti hyväksyttävään laimennusai-

neeseen tai kantajaan, johon siklosporiinikomponentti on liukenematon. Enteraalista esim. oraalista antoa varten koostumukset esim. CY-A/X-I tapauksessa voivat olla myös yhteen puristetussa muodossa esim. tablettei-
5 na, jotka sisältävät pallomaisessa partikkelimuodossa olevaa CY-A/X-I:tä yksittäisten partikkeleiden ollessa puristettuna yhteentarttuvaksi massaksi käyttäen tarvittaessa joukkoon seostettuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä sideaineita, laimennusaineita ja vastaavia.
10 Vaihtoehtoisesti pallomainen partikkelimateriaali voidaan saattaa kapseleihin tai puristaa kapseleiksi.

Kohdan C^3 mukaisten koostumusten siklosporiinikomponentti koostuu edullisesti kokonaan tai oleellisesti kokonaan pallomaisessa partikkelimuodossa
15 olevasta siklosporiinista.

Kohdan C^3 mukaisiin koostumuksiin kuuluu topikaaliseen antoon, esim. dermaaliseen antoon tai topikaaliseen silmään antoon, tarkoitetut muodot sekä parenteraaliseen antoon tarkoitetut muodot, jotka anne-
20 taan esim. injektioina subkutaaniset tai intramuskulaariset ja, erityisesti, intraleesionaaliset tai intra-artikulaariset injektiot mukaan lukien. Tällaisiin injektoitaviin muotoihin voi kuulua pidentyneen vaikutuksen keston aikaansaamiseen tarkoitetut muodot, esim.
25 depot-muodot intramuskulaarista tai intra-artikulaarista injektiota varten, joissa hyödynnetään määritellyn aktiivisen aineen alhaista pinta:tilavuus -suhdetta. Tällaisiin muotoihin voi edelleen kuulua enteraaliseen antoon tarkoitetut muodot, vaikkakin, erityisesti sil-
30 loin, kun aktiivinen aineosa koostuu pallomaisessa partikkelimuodossa olevasta CY-A/X-III:sta, nämä muodot ovat vähemmän edullisia.

Kohdan C^3 mukaisiin koostumuksiin kuuluu pulmonaariseen antoon tarkoitetut koostumukset, esim.
35 jotka ovat vastaavia tai sisältävät komponentteja kuten on määritelty esillä olevan keksinnön yhteydessä kohdassa B^1 tai B^2. Esillä olevan keksinnön mukaisesti

kohdan C^3 mukaiset koostumukset pulmonaarista antoa varten sisältävät edullisemmin CY-A/X-III:ta esim. CY-A/X-I:n sijasta, kun huomioidaan erityisesti systeemisen resorption lisääntynyt riski käytettäessä CY-A/X-I:tä.

Kohdan C^3 mukaisissa koostumuksissa partikkelikoko voi vaihdella riippuen erityisesti tarkoitetusta antoreitistä sekä halutusta vaikutuksesta. Siten halutaessa intramuskulaarinen injektio depot-vaikutusta varten, suurempikokoisten partikkeleiden käyttö voi olla sopivampaa, kuin intra-artikullriseen antoon tai, erityisesti, pulmonaariseen antoon tarkoitettujen koostumusten tapauksessa. Suurimmalla osalla partikkeleista keskimääräinen halkaisija on yleensä <30 tai <20 μ, edullisesti <10 μ, sopivasti <5 μ, esim. n. 3 μ, jolloin suuremmat halkaisijat ovat siedettävämpiä esim. intramuskulaarisen injektiotapauksessa. Partikkeleista vähintään 70 %, edullisesti vähintään 80 %, edullisemmin vähintään 85 tai 90 % täyttää edullisesti edellä esitetyt kokovaatimukset. Minimipartikkelikoko on tavallisesti vähemmän kriittinen, vaikka järjestelmät, jotka sisältävät korkeintaan 25 %, sopivasti korkeintaan 20 tai 10 % partikkeleita, joiden partikkelikoko on <0.1 μ, <0.3 μ tai <0.5 μ, ovat edullisempia. Kohdan C^1 mukaisten tai kohdan C^3 mukaisissa koostumuksissa käytettyjen kiteisten siklosporiinipartikkeleiden yleinen keskimääräinen halkaisija sijoittuu sopivasti välille 0.1, 0.3 tai 0.5 μ - 10, 20 tai 30 μ.

Pulmonaarista käyttöä varten kohdan C^1 mukaisen tai esim. kohdan C^3 mukaisissa koostumuksissa käytetyn kiteisen siklosporiinin partikkelikoko on edullisesti määrittelyjen mukainen, jotka on esitetty edellä yleisesti pulmonaariseen antoon tarkoitetuille CY-A/X-III:n partikkelivalmisteille, ja sellainen pallomaisessa partikkelimuodossa oleva kiteinen siklosporiini, esim. CY-A/X-III tai CY-A/X-II, on erityisen sopiva, jossa AMMPS-arvo tai partikkelin keskimääräinen halkaisija on

välillä, joka alkaa arvosta 0.1, 0.5, tai edullisesti 1.0, ja päättyy arvoon 10 μ, edullisesti arvoon 5 μ, esim. arvoon n. 3 μ.

Kohdan C^3 mukaiset koostumukset voidaan valmistaa analogisesti menetelmien kanssa, jotka on kuvattu ja joissa käytetään mitä tahansa esitettyjä apuaineita CY-A/X-II:ta sisältävien koostumusten valmistamiseksi, kuten on kuvattu edellä mainitussa patenttijulkaisussa GB 2 211 848A tai esillä olevan keksinnön yhteydessä kohdassa B^1 tai B^2 tai myöhemmin esitetyssä esimerkissä 6.

Kohdan C^4 mukaista menetelmää voidaan soveltaa minkä tahansa taudin tai tilan hoitoon, johon siklosporiinihoitoa on ehdotettu tai johon se on asianmukainen, erityisesti immunosuppressiivisen tai anti-inflammatorisen hoidon toteuttamiseen, esim. minkä tahansa inflammatorisen taudin tai tilan hoitoon, jonka etiologiaan kuuluu autoimmuunikomponentti. Menetelmää voidaan siten soveltaa elinsiirännäisen, kuten sydämen, keuhkon, yhdistetyn sydän-keuhkon, maksan, munuaisen, haiman, luuytimen, ihon tai sarveiskalvon siirrännäisen, ylläpitämiseen, artriittiksen (esim. nivelreuma, arthritis chronica progrediente ja nivelrikko) hoitoon sekä autoimmuunitaudin hoitoon, kuten minkä tahansa autoimmuunitaudin hoitoon, jolle siklosporiinihoito on tunnettu tai sitä on ehdotettu, esim. patenttijulkaisun GB 2 211 848A sivulla 2 luettelossa minkä tahansa esitetyn spesifisen autoimmuunitaudin hoitoon. Kohdassa C^4 määriteltyä keksinnön mukaista menetelmää voidaan soveltaa, erityisesti pallomaisessa partikkelimuodossa olevan CY-A/X-III:n tapauksessa, myös hengitysteiden tai keuhkojen minkä tahansa sairauden tai tilan hoitoon, kuten on esitetty tai kuvattu esillä olevan keksinnön yhteydessä edellä kohdassa A^2, erityisesti astman hoitoon. Kohdassa C^5 määritellyn esillä olevaan keksintöön liittyvän farmaseuttisen käytön katsotaan tarkoittavan käyttöä missä tahansa edellä määritellyssä sairaudessa tai

tilassa.

Edellä esitetyn mukaisesti keksinnön mukaisen kiteisen siklosporiinin pallomainen partikkelimuoto on erityisen edullinen inflammatoristen sairauksien tai tilojen, esim. nivelten tai hengitysteiden tai keuhkojen, hoidossa kudoksen edelleen vaurioitumisen tai inflammatorisen tilan ärsyyntymisen välttämiseksi tai vähentämiseksi.

Kohdan C^1 mukaisen kiteisen siklosporiinin kohdassa C^4 määritellyn keksinnön mukaisen menetelmän toteutuksessa käytettävät annokset voivat luonnollisesti vaihdella riippuen esim. antotiestä, hoidettavasta tilasta, tilan vakavuudesta, hoidettavasta kohteesta ja halutusta vaikutuksesta.

Pulmonaarista antoa varten, esim. inflammatorisen tai obstruktiivisen hengitysteiden sairauden hoitamiseksi, sopivat annokset ovat samoja tai samaa luokkaa kuin edellä on esitetty yleisesti CY-A/X-III:n pulmonaarisen annon yhteydessä. Sopivat annokset tai koostumuspitoisuudet dermaalista antoa tai topikaalista silmään antoa varten tai injektioantoa varten, esim. subkutaanista, intramuskulaarista tai muuta parenteraalista injektiota, erityisesti intra-artikulaarista injektiota, varten voivat olla samoja tai samaa luokkaa kuin on kuvattu patenttijulkaisussa GB 2 211 848 A CY-A/X-III:n näitä teitä tapahtuvan annon yhteydessä.

Keksinnön edelleen erään sovellutuksen mukaisesti nyt on lisäksi havaittu, että siklosporiinilla on yllättävän hyvä liukoisuus polykloorifluorihiilivetyponneaineisiin. Erityisen odottamattomasti on havaittu, että ei ainoastaan amorfinen siklosporiini, vaan myös CY-A/X-I ja CY-A/X-III liukenevat helposti tällaisiin ponneaineisiin. Tämä havainto mahdollistaa siklosporiinin pulmonaarisesti tapahtuvan annon liuoksen muodossa siten, että käytetään yksinkertaista, alalla pitkään tunnettua ja käytettyä aerosolitekniikkaa. Siten esillä oleva keksintö tuo lisäksi esiin:

D. Farmaseuttisen koostumuksen pulmonaarista antoa varten esim. minkä tahansa edellä kuvatun sairauden tai tilan hoitamiseksi, erityisesti inflammatorisen tai obstruktiivsen hengitysteiden sairauden kuten astman hoitamiseksi, joka koostumus sisältää siklosporiinia liuenneena polykloorifluorihiilivedtyponneaineeseen.

On syytä huomata, että vaikka kohdassa (D) määritelty keksintö tuo esiin käyttökelpoisen vaihtoehdon siklosproriinin pulmonaarisesti antamiseksi, niin edellä kuvatuista syistä johtuen sekä ekologiset näkökohdat huomioiden tämä vaihtoehto siklosporiinin antamiseksi pulmonaarisesti on tavallisesti huomattavasti vähemmän edullinen. Siten siklosporiinin anto liuoksena ei tuota CY-A/X-III:n annosta aiheutuvia etuja, esim. systeemisen sivuvaikutuksen vähentynyttä riskiä, edullisia pulmonaariluovutusominaisuuksia jne.

Kohdassa (D) määriteltyyn keksinnön mukaiseen käyttöön sopiviin polykloorifluorihiilivetyponneaineisiin kuuluu mitkä tahansa alalla tunnetut aineet, joita on kuvattu esim. teoksessa, "Römpp Chemie Lexikon, 90, erweiterte und neubearbeitete Auflage", julk. Georg Thieme Verlag, Stuttgart + New York (1989), taulukko s. 701, erityisesti trikloorifluorimetaani, dikloorifluorimetaani ja 1,1,2-trikloritrifluorietaani [CL_2FC-$CClF_2$].

Kohdassa (D) määritellyissä koostumuksissa siklosporiinin pitoisuus on sopivasti luokkaa 2 mg per 90 µl polykloorifluorihiilivetyä tai korkeampi. Edellä määritellyt koostumukset saatetaan käyttöä varten tavallisiin, polykloorifluorihiilivetyteknologian yhteydestä tunnettuihin aerosolisäiliöihin tai -pommeihin ja annetaan niistä. Sopivat päiväannokset ovat samaa luokkaa, kuin on kuvattu edellä CY-A/X-III:n pulmonaarisen annon yhteydessä, mutta siklosporiinin runsaampi anto on tavallisesti välttämätöntä suhteellisen huonojen pulmonaariluovutusominaisuuksien kompensoimiseksi.

Esillä olevan keksinnön käyttökelpoisuus sen

jokaisessa sovellutuksessa voidaan osoittaa standardieläinmalleilla tai kliinisesti, esim. seuraavissa esimerkeissä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

ESIMERKKI 1: CY-A/X-III:N VAIKUTUS MARSUSSA ALLERGEENILLA INDUSOITUUN EOSINOFIILIAAN

Johdanto:

Eosinofiiliaa esiintyy tyypillisesti astmapotilaiden hengitysteissä taudin lievissä ja vakavissa muodoissa [Frigas ja Gleich, J. Allergy Clin. Immunol., 77, 527-537, (1985)]. Eosinofiiliaa esiintyy keuhkoalveolaarihuuhtelunesteessä potilailla, joilla on atooppinen astma, ja se voimistuu allergisilla (IgE-välitteisillä) reaktioilla. Hengitysteiden eosinofiilia on edelleen ilmeinen ei-atooppisessa astmassa ja se voi voimistua tekijöistä, joihin IgE ei ole osallisena (esim. asperiinin vaikutus).

1.1 Pulmonaarinen anto:

N. 300 g himalajan täplikkäät urosmarsut herkistetään ovalbumiinille (OA) antamalla i.p. 1 ml suspensio, joka sisältää 10 µg OA, 0.25 ml B.pertussis -rokotetta ja $Al(OH)_3$ (2.0 mg) sekä keittosuolaliuosta (0.9 % w/v). Toimenpide toistetaan 2 x kolmen viikon välein ja eläimiä käytetään 1 viikon kuluttua viimeisestä injektiosta.

Altistus suoritetaan antamalla höyrystettyä, suolaliuoksessa olevaa OA:ta (0.01 %), jota johdetaan altistuskammioon puhtaalla ilmalla laimennoksen jälkeen. Eläimet altistetaan OA:lle pelkästään nenäinhalaatiolla 60 min ajan.

Käsittelemättömissä (kontrolli) eläimissä OA-altistus aiheuttaa lisääntyneen eosinofiilien (5 - 10 -kertainen) ja muiden inflammatoristen solujen virtauksen herkistettyjen marsujen hengitystieonteloon, mikä osoitetaan bronkeolaarihuuhtelulla ja solulaskennalla

seuraavasti:

Eläimet tapetaan antamalla pentobarbitoniinjektio (100 mg/kg). Henkitorvi paljastetaan ja kanyloidaan. Keuhkoihin saatetaan peräkkäisesti liuokset (10 ml) Ca^{++} ja Mg^{++} vapaata Hankin tasapainotettua suolaliuosta, joka sisältää naudan seerumialbumiinia (0.3 %), EDTA:ta (10 mM) ja HEPES:tä (10 mM), ja imetään välittömästi keuhkokudoksen varovaisen kookoonpuristamisen avulla. Toimenpide suoritetaan 6 x. Imetty neste yhdistetään huoneenlämpötilassa Falconin muoviputkiin (60 ml). Kuudesta pesusta talteen saatu nestemäärä on tavallisesti 50 ml (85 %). Solususpensio sentrifugoidaan (200 g, 10 min); supernatantti poistetaan ja solupelletti uudelleensuspendoidaan 1 ml täydennettyyn Hankin tasapainotettuun suolaliuokseen. Kokonaissolumäärät yhdistetyissä eluaateissa määritetään automaattisen solulaskurin avulla. Differentiaalisolulaskentaa varten 1 ml solususpensiosta otetaan 10 µl näyte, joka lisätään 190 µl Turkin nesteeseen ja laskenta suoritetaan sivelyvalmisteista, jotka on värjätty Diff-Quick -aineella. Solut identifioidaan ja lasketaan öljyimmersiossa. Lasketaan vähintään 500 solua per sivelyvalmiste ja määritetään jokaisen solutyypin kokonaispopulaatio.

Inhalaatiolla saavutettavan aktiivisuuden määrittämiseksi mikronoitua koeainetta annetaan nenäkartion kautta harjasyöttömikronoivasta suihkumyllyjauheaerosoligeneraattorista, kuten on kuvattu julkaisussa, Bernstein et al. "Aerosols: Science, Technology and Industrial Application of Airborne Particles", pidennetty tiivistelmä, toim. B.Y.H. Lin et al., Elsevier Science, New York, 1984. Ennen altistusta koeeläimiä pidetään virtauksen läpäisevässä ja pelkästään nenään kohdistuvassa altistuskammiossa korkeintaan 15 min.

Edellä esitetyssä koemallissa mikronoidun CY-A/X-III:n [partikkelikoko n. 89 % <3 µ] anto aikaansaa

eosinofiili- ja neutrofiililukumäärien merkittävän vähentymisen inhaloituina kokonaisannoksina 3.0 - 10.0 mg/kg verrattuna käsittelemättömiin kontrolleihin.

Amorfisen siklosporiinin ja CY-A/X-I:n [partikkelikoko n. 90 % <3 μ] mikronoidun 1:1 -seoksen annolla saadaan verrattavissa olevia tuloksia.

Tässä koemallissa CY-A/X-III todetaan siten yhtä tehokkaaksi tai oleellisesti yhtä tehokkaaksi kuin amorfinen siklosporiini:CY-A/X-I annettaessa inhalaationa.

1.2 Oraalinen anto

Kokeet suoritetaan edellä kuvatun menetelmän mukaisesti, mutta koeaine annetaan 15 min ajan ennen altistusta oraalisesti, suspendoituna karboksimetyyliselluloosaan.

Tässä koemallissa eosinofiili- ja neutrofiiliinfliltraation vähentymistä todetaan CY-A/X-III:n oraalisella annolla vasta annoksina yli 60 mg/kg. Yksiselitteinen inhibitio havaitaan vasta annoksina yli 100 mg/kg, esim. 100 - 240 mg/kg.

Sitä vastoin yksiselitteinen inhibitio havaitaan amorfisen siklosporiinin ja CY-A/X-I:n 1:1 -seoksen oraalisella annolla annoksina alkaen 20 mg/kg, esim. 20 -80 mg/kg.

1.3 Johtopäätelmä

CY-A/X-III:n ja amorfinen siklosporiini:CY-A/X-I:n tehojen vertailu, kun niitä annetaan oraalisesti, viittaa huomattavaan systeemisen resorption vähenemiseen (n. 3-kertainen) CY-A/X-III:n tapauksessa. Koska CY-A/X-III:n inhalaatioteitse vaadittavat vaikuttavat annokset ovat oleellisesti pienempiä (n. 10-kertaa) kuin vaadittavat vaikuttavat annokset oraalista tietä, inhaloidun CY-A/X-III:n vaikutuksen ei voida katsoa liittyvän resorptioon, joka seuraa epäedullisessa oraalisessa annossa kokeen aikana.

ESIMERKKI 2: SYSTEEMISET RESORPTIO-OMINAISUUDET

Siklosporiini annetaan n. 300 - 400 g urosmarsuille (Dunkin-Hartley) oraalisesti CY-A/X-III-muodossa tai amorfisen siklosporiinin ja CY-A/X-I:n 1:1 -seoksen muodossa. Kaikissa tapauksissa anto toteutetaan karboksimetyyliselluloosageelisuspensiona. Koeeläimet jaetaan ryhmiin yksittäisten ryhmien saadessa siklosporiinia CY-A/X-III:na 4, 20 ja 40 mg/kg (ryhmät 1 - 3) tai amorfinen siklosporiini-CY-A/X-I:nä 4, 20 ja 40 mg/kg (ryhmät 4 - 6). Verinäytteet otetaan ennen siklosporiinin antoa ja 1, 2, 4 ja 6 h antamisen jälkeen sekä seulotaan siklosporiinitasojen suhteen käyttäen monoklonaalisia RIA standardimääritysmenetelmiä.

Merkittävää systeemistä resorptiota havaittiin ryhmillä (4) - (6) siklosporiinin annon jälkeen, mikä todettiin määritetyistä siklosporiiniveritasoista. Ryhmissä (1) - (3) havaittiin annon jälkeen ei-todettavissa olevaa tai oleellisesti vähentynyttä todettua resorptiota verrattaessa ryhmiä (3) ja (4).

ESIMERKKI 3: INHALOTAVIA GALEENISIA VALMISTEITA

Kaikissa seuraavissa esimerkeissä CY-A/X-III käytetään hienojakoisessa partikkelimuodossa keskimääräisen AMMPS:n ollessa 0.5 - 10.0, edullisesti 5.0 μ, edullisemmin n. 3.0 μ tai vähemmän. Tyypillisesti, natiivi CY-A/X-III kiteet valmistettiin edellä mainitussa patenttijulkaisussa GB 2 211 848 esitettyjen esimerkkien 1 tai 2 menetelmien mukaisesti ja sitten ne mikronoitiin kolloidi- tai ilmasuihkumyllyllä mikronoidun tuotteen saamiseksi, jossa keskimääräinen AMMPS-koko on n. 9.9 μ, 5 μ, 3 μ tai vähemmän, esim. 2 - 3 μ. Vaihtoehtoisesti, materiaalina käytetään natiivia mikrokiteistä CY-A/X-III:a jonka keskimääräinen AMMPS-kide/partikkelikoko on 2 - 10 μ ja joka on valmistettu toteuttamalla kiteytys käyttäen ultrasonikointia lähtien n. 10 000 - 30 000 kierrosta per s, jälleen kuten on esitetty julkaisussa GB 2 211 848.

3.1 CY-A/X-III 25mg

CY-A/X-III hienojakoinen partikkelimateriaali saatetaan kovaliivatekapseleihin konventionaaliseen kuivajauheinhalaatiolaitteseen asettamiseksi ja siitä antamiseksi.

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

Komponentit (a) ja (b) sekoitetaan perusteellisesti konventionaaliseen tapaan ja saatu homogeeninen jauhetuote seulotaan ja saatetaan kovaliivatekapseleihin käytettäväksi kohdassa 3.1. esitetyn mukaisesti.

3.3 a)	CY-A/X-III	150.0 mg
b)	puhdistettu H_2O	10.0 ml
c)	dinatriumvetyfosfaatti	41.4 mg
d)	sitruunahappo	8.0 mg
e)	NaCl	74.7 mg
f)	soijalesitiini	4.0 mg
	yhteensä	288.1 mg

Komponentti (a) suspendoidaan konventionaaliseen tapaan vesijärjestelmään, joka sisältää komponentit (b) - (f) ja saatu suspensio saatetaan konventionaalisen sumutinlaitteen säiliöön.

Edellä kuvatut koostumukset ovat hyödyllisiä pulmonaarista antoa varten esim. astman hoitoon.

ESIMERKKI 4: CY-A/X-III PARTIKKELIVALMISTEIDEN INHALAATIOLUOVUTUSOMINAISUUDET

Koe suoritetaan käyttäen kaksoistunkeutumislaitetta (a twin impinger device), joka on kuvattu julkaisussa, Hallworth et al., J. Pharm. Pharmacol, 39,

966-972 (1987), ja menetelmää, joka on kuvattu teoksessa, The British Pharmacopoeia 1988, Vol. II, Appendix XVII C (A 204 - A 207). Koemateriaali koostuu suihkujauhetusta CY-A/X-III valmisteesta, jossa 90 % partikkeleista omaa partikkelikoon <10 μ. Koemateriaali saatetaan tunkeutumislaitteeseen koosta 3 kapselia käyttäen Boehringerin kuivajauheapplikaattoria.

CY-A/X-III materiaalilla saadut tulokset osoittavat yllättävän suurta saattumista alempaan tunkeutumisalueeseen (impinger) tai tulokammioon (impingement chamber) (ks. Hallworth ja British Pharmacopoeia, edellä mainitut kohdat), mikä viittaa runsaaseen keuhkoihin luovutukseen. Siten yhdessä koesarjassa 42 % materiaalista otettiin talteen alemmasta tunkeutumiskammiosta.

CY-A/X-III:n luovutusominaisuuksia voidaan parantaa seostamalla koemateriaali muihin inhertteihin, hienojakoisiin, inhaloitaviin tai ei-ihnaloitaviin laimennusaineisiin (esim. kuten edellä on kuvattu) CY-A/X-III + laimennusaine -seoksen keskimääräisen partikkelikoon tai tiheyden suurentamiseksi tai pienentämiseksi.

ESIMERKKI 5: PALLOMAISESSA PARTIKKELIMUODOSSA OLEVAN CY-A/X-III:N VALMISTUS

1 % vesisuspensiona olevaa CY-A/X-III:a partikkelimuodossa, jossa partikkelikoko on n. 3.0 - 40 μ ja jossa partikkelit koostuvat natiivista CY-A/X-III mikrokiteistä (esim. kuvassa 1 esitetyn mukainen ulkonäkö) kuumennetaan autoklaavissa 120 - 121°C:ssa n. 2.5 Atm 2 - 3 min ajan. Saatu suspensio suodatetaan ja partikkelit kuivataan. Tuotepartikkelit koostuvat oleellisesti pallomaisessa muodossa olevasta CY-A/X-III:sta partikkeleiden halkaisijoiden ollessa välillä n. 3.0 - 40 μ (esim. kuvissa 2 ja 3 esitetyn mukainen ulkonäkö).

Toistamalla menetelmä partikkelimaisella CY-

A/X-III lähtömateriaalilla, joka koostuu sonikoidusta CY-A/X-III mikrokiteistä, joiden partikkelikoko on 1.0 - 5.0 μ ja keskimääräinen partikkelikoko n. 3.0 μ, sekä saattamalla suspensio liikkeeseen esim. sekoittamalla autoklavoinnin aikana saadaan CY-A/X-III:n pallomainen partikkelimuoto, jossa keskimääräinen partikkelikoko on n. 3.0 μ.

Samanlaiset tulokset saadaan korvaamalla lähtömateriaali ei-pallomaisessa partikkelimuodossa olevalla CY-A/X-I:llä.

ESIMERKKI 6: GALEENISIA VALMISTEITA, JOTKA SISÄLTÄVÄT CY-A/X-III:A TAI CY-A/X-I:TÄ PALLOMAISESSA PARTIKKELIMUODOSSA

6.1 Muoto intraleesionaalista injektiota varten

Pallomaisessa partikkelimuodossa olevan CY-A/X-III:n, jossa partikkelihalkaisija on välillä n. 3.0 - 40 μ, suspensio valmistetaan esimerkin 5 menetelmävaiheiden mukaisesti steriileissä olosuhteissa käyttäen seuraavia aineosia:

a) CY-A/X-III pallomaisina partikkeleina	20.0 mg
b) plysorbate 80	4.0 mg
c) natriumkarboksimetyyliselluloosa	5.0 mg
d) NaCl	9.0 mg
e) bentsyylialkoholi	9.0 mg
f) H_2O injektiolaatua, lopputilavuuteen	1.0 ml

Saatu suspensio saatetaan injektioampulleihin käytettäväksi intraleesionaalisina injektioina psoriasiksen hoitoon.

6.2 Injektoitava muoto intra-artikulaarista injektiota varten

Injektoitava muoto, joka sisältää CY-A/X-III:a pallomaisessa partikkelimuodossa, jossa partikkelihalkaisija on välillä 1.0 - 5.0 μ ja joka on valmis-

tettu esimerkin 5 menetelmävaiheiden mukaisesti, valmistetaan steriileissä olosuhteissa käyttäen seuraavia aineosia:

a)	CY-A/X-III pallomaisina partikkeleina	10.0 mg
b)	natriumkarboksimetyyliselluloosa	10.0 mg
c)	NaEDTA	2.0 mg
d)	H_2O injektiolaatua, lopputilavuuteen	1.0 ml

Saatu koostumus saatetaan ampulleihin käytettäväksi intra-artikulaarisina injektioina nivelreuman hoitoon.

6.3 Inhaloitavia muotoja käytettäväksi esim. astman hoitoon

Koostumukset valmistetaan analogisesti esimerkkien 3.1 - 3.3 kanssa, mutta käyttäen CY-A/X-III:a pallomaisessa partikkelimuodossa, jossa keskimääräinen AMMPS on välillä 1.0 - 5.0 μ, edullisesti n. 3.0 μ tai vähemmän, ja joka on valmistettu esimerkissä 5 esitettyjen menetelmävaiheiden mukasiesti. Koostumukset seulotaan ja esim. saatetaan kovaliivatekapseleihin konventionaaliseen kuivajauheinhalaatiolaitteeseen asettamiseksi ja siitä antamiseksi esim. astman hoitoon.

Vastaavat koostumukset, kuin on esitetty edellä kohdissa 6.1 - 6.3, voidaan valmistaa korvaten CY-A/X-III komponentti pallomaisessa partikkelimuodossa olevalla CY-A/X-I:llä.

ESIMERKKI 7: AEROSOLIKOOSTUMUKSEN VALMISTUS, JOKA SISÄLTÄÄ SIKLOSPORIINIA LIUENNEENA POLYKLOORIFLUORIHIILIVETYPONNEVÄLIAINEESEEN

1 paino-osa siklosporiinia, joka on amorfisen siklosporiinin ja CY-A/X-I:n 1:1 -seoksen muodossa tai CY-A/X-III:na lisätään seokseen, joka sisältää 0.65 paino-osaa Span 85, 21.22 paino-osaa Frigen 113 ja 21.13 paino-osaa Frigen 11/12. Siklosporiinikomponentti

liukenee Frigen-komponentteihin tuottaen liuoksen, joka saatetaan konventionaalisen inhalaatiolaitteen säiliöön, joka kykenee luovuttamaan esim. 1.0, 2.0, 5.0 tai 10.0 mg siklosporiinia jokaisella käyttötoiminnolla, käytettäväksi esim. astman hoitoon.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti käytetyn CY-A/X-III:n teho, systeemiseltä resorptiolta välttyminen ja muut edellä esitetyt edut voidaan osoittaa myös kliinisin kokein esim. seuraavasti toteutettuna:

KLIININ KOE

Koehenkilöt valitaan potilaista, jotka on diagnosoitu kroonisiksi astmaatikoiksi. Koehenkilöihin kuuluu potilaita, joiden täytyy ottaa säännöllisesti glukokortikosteroidilääkkeitä sairauden kontrolloituna pitämiseksi. Kohteet saavat CY-A/X-III:a annoksina 50 - 200 mg, esim. 100 mg/päivä, annettuna jaettuina annoksina 3 - 4 kertaa päivässä. CY-A/X-III annetaan partikkelimaisessa muodossa koostuen:

- jauhekoostumuksesta, joka on saatu suihkujauhetusta natiivista CY-A/X-III mikrokidemateriaalista, jossa AMMPS on välillä 0.5 - 5.0 μ, tyypillisesti n. 3.0 μ; tai
- pallomaisessa partikkelimuodossa olevasta CY-A/X-III:sta, joka on valmistettu esim. esimerkissä 5 esitettyjen menetelmävaiheiden mukaisesti ja jossa AMMPS on välillä 1.0 - 5.0 μ, tyypillisesti n. 3.0 μ.

CY-A/X-III annetaan pulmonaariteitse konventionaalisesta kuivajauhetta annostelevasta jakelulaitteesta. Seuraavat parametrit mitataan ennalta määrätyin aikavälein koko kokeen ajan: pakotettu uloshengitystilavuus (forced expiratory volume, FEV), uloshengitysvirtauksen nopeushuippu (peak expiratory flow rate, PEFR) ja, kohteiden tapauksessa, jotka ovat herkkiä

spesifisille antigeeneille, hengitysteiden obstruktio, joka aiheutuu antigeenikoeannosten inhalaatiosta. Lisäksi seurataan koko kokeen ajan vaadittua steroidiylläpitoannosta tai muun anti-inflammatorisen anti-astmalääkehoidon käyttöä. Bronkeolaarihuuhtelu (broncheolar lavage, BAL) suoritetaan osallistuvilta kohteilta ennen kokeen aloittamista ja kokeen loputtua sekä pidemmissä kokeissa kokeen aikana. Huuhtelunäytteet seulotaan inflammatoristen solujen, erityisesti eosinofiilien suhteen. Kokeeseen osallistuvilta kohteilta otetaan verinäytteet ennen koetta, kokeen aikana (esim. 14 päivän välein) ja kokeen loputtua. Kaikki näytteet tutkitaan tavallisten parametrien osalta sekä veren kokonaissiklosporiinipitoisuuden osalta (käyttäen standardimonoklonaalivasta-aine RIA:ta).

Tuloksia, jotka saadaan CY-A/X-III:a saavilta kohteilta, verrataan tuloksiin, jotka saadaan verrattavan astmaattisen tilan omaavien potilaiden rinnakkaisryhmältä, jotka saavat vain tavallista hoitoa. Vaihtoehtoisesti koe suoritetaan kaksoissokkokokeena rinnakkaispotilasryhmillä, jotka saavat (i) CY-A/X-III edellä esitetyn mukaisesti tai (ii) pelkästään placebojauhemateriaalia. Yksittäiset kokeet on suunniteltu kestoltaan yhdeksi viikoksi tai vähemmän tai 1 - 6 kuukaudeksi tutkittaessa steroidikäyttöä.

Kohteilla, jotka saivat CY-A/X-III:a edellä kuvatulla tavalla suunnitelluissa kliinisissä kokeissa, tapahtui arvojen parantumista mitatuissa keuhkotoimintoparametreissä, pienentymistä BAL inflammatoristen solujen lukumäärässä sekä havaittua progressiivista vähentymistä steroidikäyttötarpeessa tai ksantiinikäyttötarpeessa tai muussa anti-inflammatorisessa hoitotarpeessa kokeen aikana verrattuna kontrolliryhmiin, jotka eivät saaneet CY-A/X-III tai jotka saivat placeboa. Siklosporiinin veritasot, jotka havaitaan CY-A/X-III:a saavilla ryhmillä, ovat suhteellisen alhaisia tai merkityksettömiä. CY-A/X-III hoito on paremmin siedetty

eikä sen yhteydessä esiinny mitään havaittavaa sivuvaikutusta tai haitallista vaikutusta veri-seerumiparametreihin. CY-A/X-III:n käyttö todetaan ongelmattomaksi sekä riippumattoman havainnoinnin että subjektiivisten potilaskertomuksien perusteella.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Farmaseuttinen koostumus pulmonaarista antoa varten, joka sisältää CY-A/X-III:a aktiivisena aineosana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää CY-A/X-III:a kuivassa partikkelimuodossa tai partikkelimaisessa muodossa jakautuneena tai dispergoituneena pulmonaarisesti annettavaan kiinteään tai nestemäiseen laimennusaineeseen tai kantajaan.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että partikkelimuodossa AMMPS on alle 10 µ.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että AMMPS on alle 5 µ.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että AMMPS on 1 - 5 µ.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 2 - 5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että partikkelimuoto sisältää natiiveja CY-A/X-III partikkeleita.

7. Kiteinen siklosporiini pallomaisessa partikkelimuodossa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen kiteinen siklosporiini, t u n n e t t u siitä, että siklosporiini on CY-A/X-III pallomaisessa partikkelimuodossa.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen kiteinen siklosporiini, t u n n e t t u siitä, että siklosporiini on CY-A/X-I pallomaisessa partikkelimuodossa.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 7 - 9 mukainen kiteinen siklosporiini, t u n n e t t u siitä, että siklosporiini koostuu pallomaisista partikkeleista, joiden keskimääräinen halkaisija on alle 30 µ.

11. Menetelmä patenttivaatimuksen 17 mukaisen kiteisen siklosporiinin valmistamiseksi, t u n n e t -

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että CY-A/X-III muunnetaan pulmonaarisesti annettavaan, partikkelimaiseen muotoon tai jaetaan tai dispergoidaan mainittu partikkelimuoto pulmonaarisesti annettavaan kiinteään tai nestemäiseen laimennusaineeseen tai kantajaan pulmonaarisesti annettavan koostumuksen valmistamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että partikkelimuodossa AMMPS on alle 10 µ.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että AMMPS on alle 5 µ.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että AMMPS on 1 - 5 µ.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että partikkelimuoto sisältää natiiveja CY-A/X-III partikkeleita.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että CY-A/X-III partikkelimuodossa sisältää pallomaisia partikkeleita.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pallomaisten partikkelien keskimääräinen halkaisija on alle 30 µ.

8. Menetelmä farmaseuttinen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että siklosporiinia partikkelimuodossa liuotetaan polykloorifluorihiilivetyyn pulmonaarisesti annettavan koostumuksen valmistamiseksi.

t u siitä, että ei-pallomaisessa partikkelimuodossa oleva siklosporiini transformoidaan disperssissä faasissa.

12. Farmaseuttinen ainekoostumus, joka sisältää jonkin patenttivaatimuksista 7 - 10 mukaista kiteistä siklosporiinia yhdessä sille sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai kantajan kanssa.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka sisältää CY-A/X-III:a kuivassa partikkelimuodossa tai partikkelimaisessa muodossa jakautuneena tai dispergoituneena pulmonaarisesti annettavaan kiinteään tai nestemäiseen laimennusaineeseen tai kantajaan, jolloin partikkelimuoto sisältää pallomaisessa muodossa olevia CY-A/X-III partikkeleita.

14. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää siklosporiinia liuenneena polykloorifluorihiilivetyyn.

Fig. 1

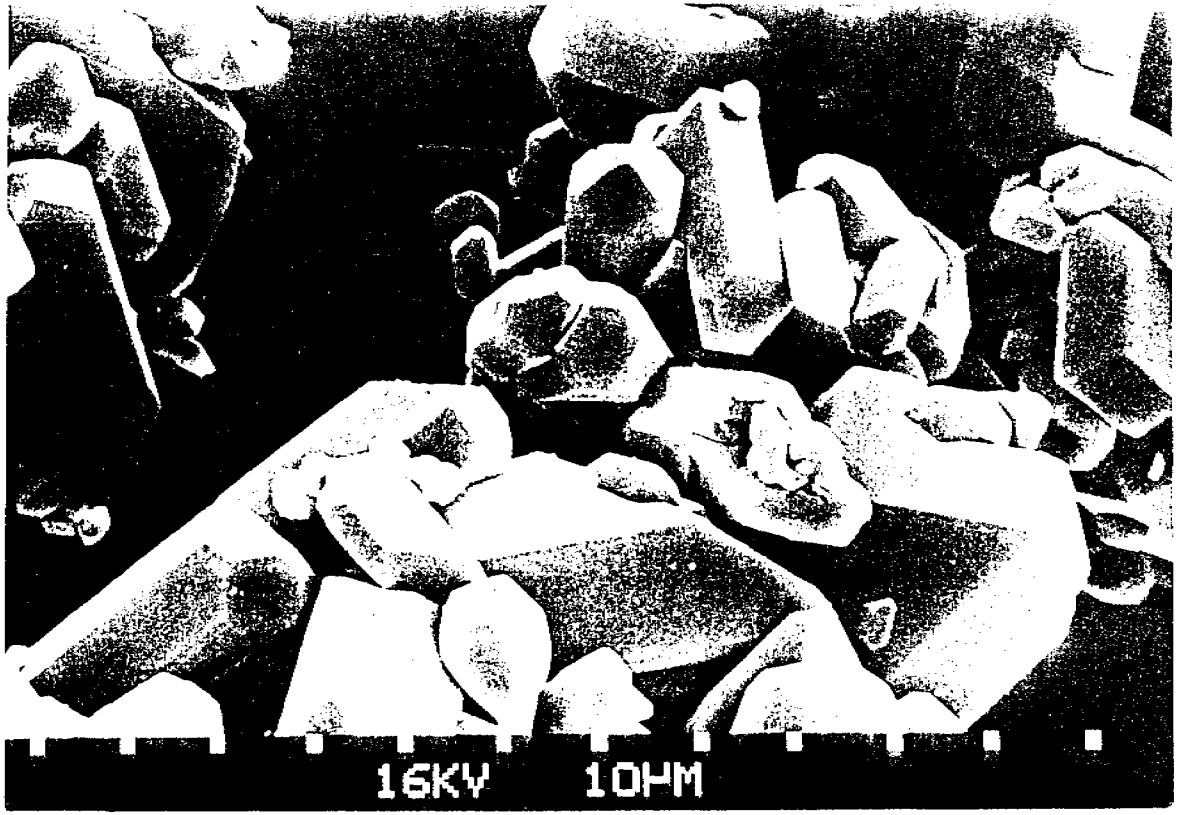


Fig. 2

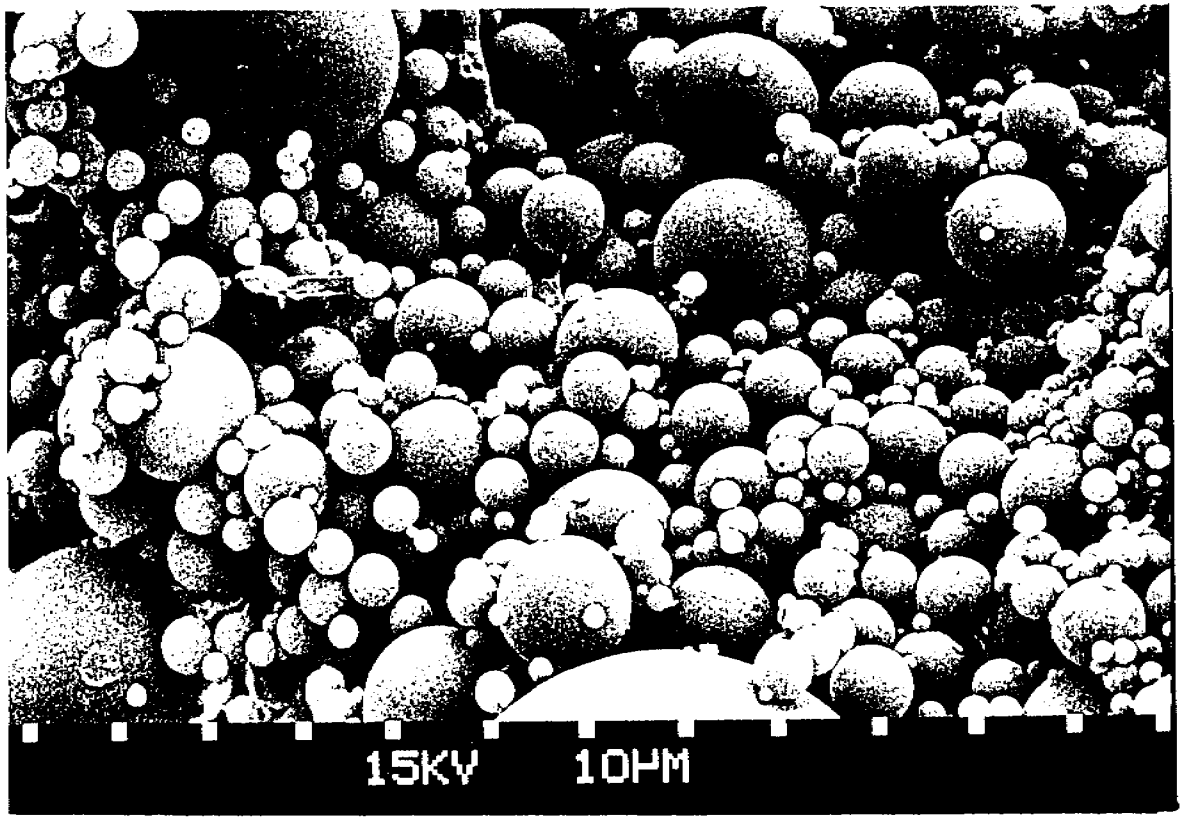
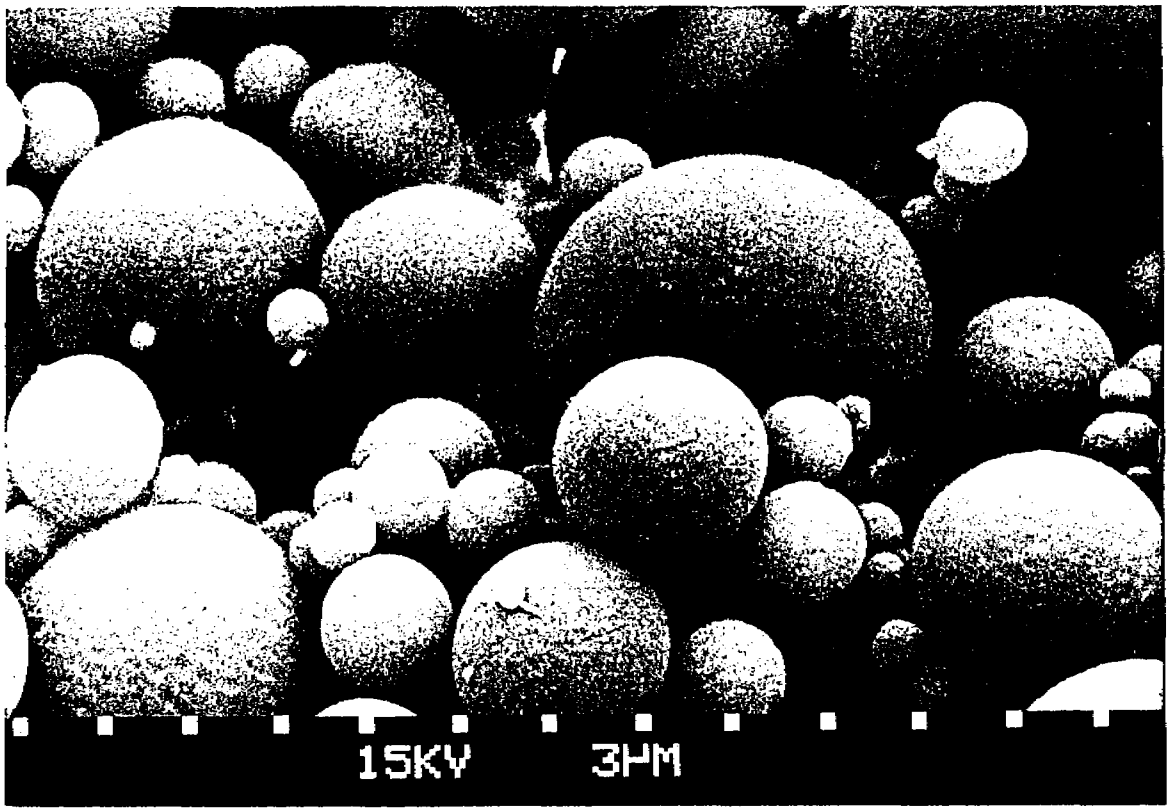


Fig. 3



Hak.n:o 921125

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB -A- 2 211 848, C07K 7/64

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP -A- 914 632, C07K 7/64

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

13.7.-07

Allekirjoitus