

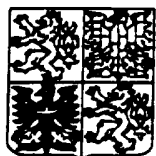
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 260

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **785-92**

(22) Přihlášeno: 16. 03. 92

(30) Právo přednosti:
18. 03. 91 GB 91/9105705

(40) Zveřejněno: 14. 10. 92

(47) Uděleno: 06. 06. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 07. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 38/13
C 07 K 7/64

(73) Majitel patentu:
SANDOZ A.G., Basel, CH;

(72) Původce vynálezu:
Morley John dr., Muttentz, CH;
Rummelt Andreas dr., Lörrach, DE;
List Martin dr., Basel, CH;

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutická kompozice a použití
krystalického Ciclosporinu**

(57) Anotace:
Řešení se týká farmaceutické kompozice pro pulmonální podání, která jako účinnou látku obsahuje krystalický Ciclosporin CY-A/X-III, mající rozměry krystalické mřížky $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$ a objem na asymetrickou jednotku $1,804 \text{ nm}^3$. Vynález se rovněž týká použití tohoto krystalického Ciclosporinu při přípravě léčiva pro pulmonální podání, zejména pro léčení zánětového nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest pulmonálním podáním, například astmatu.

CZ 281 260 B6

Farmaceutická kompozice a použití krystalického Ciclosporinu

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické kompozice pro pulmonální podání a použití krystalického Ciclosporinu CY-A/X-III.

Dosavadní stav techniky

Ciclosporin, který je rovněž znám jako cyklosporin A, je farmaceuticky účinnou látkou vzorce



Ciclosporin je znám a komerčně dostupný pod označením Sandimmun nebo Sandimmune.

V pevném stavu Ciclosporin existuje jak v amorfní, tak i krystalické formě. Krystalická forma Ciclosporinu má několik modifikací. Vynález se týká krystalické formy Ciclosporinu, označené jako "CY-A/X-III". Tímto označením "CY-A/X-III" se v popisné části a připojených patentových nárocích specifikuje Ciclosporin v nesolvátové romboické ($p2_12_12_1$) krystalické formě.

CY-A/X-III je popsán a nárokován společně se způsoby jeho výroby v patentovém dokumentu GB 2 211 848 (A) (příhláška č. 88 295563, datum podání: 19.12.88, datum zveřejnění: 12.07.89) a v ekvivalentních patentových přihláškách téměř po celém světě, například také v novozélandské patentové přihlášce č. 227384.

V uvedeném britském patentovém dokumentu se uvádí, že krystalická mřížka CY-A/X-III má následující rozměry: $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$. Objem na asymetrickou jednotku činí $1,804 \text{ nm}^3$. CY-A/X-III má následující rentgenové difrakční charakteristiky (prášek), stanovené například za použití kamery Guinier-DeMolff II, záření CuK alfa, vlnová délka $= 0,1542 \text{ nm}$:

Linie č.	d (nm)	Intenzita
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 = velmi silná

S = silná

M = střední

CY-A/X-III má teplotu tání asi 180 až 195 °C

Z údajů, uvedených ve zmíněném britském patentovém dokumentu, vyplývá, že Ciclosporin je používán nebo byl navržen pro klinické použití jako imunosupresní činidlo pro léčení příjemců orgánových transplantátů a pro léčení širokého spektra autoimunitních onemocnění. Další výzkumy stanovily jeho potenciální použitelnost jako antiparazitní činidlo, jakož i možnost jeho použití při potlačení nádorové rezistence vůči chemoterapeutickým, například cytostatickým činidlům a při aktivaci růstu vlasů.

Později bylo rovněž zjištěno, že Ciclosporin je účinný při léčení obstrukčních nebo zánětových onemocnění dýchacích cest, zejména astmatu. Byly navrženy a nyní již i popsány v odborné literatuře (viz. např. Czczecklik a kol., Allergy, 46 Art. 072 (1991), a Alexander a kol., Lancet 339 (8.1.1992) str. 324 a další zde uvedené odkazy) klinické testy, zahrnující perorální podání Ciclosporinu astmatikům, například astmatikům, rezistentním vůči steroidní astmatické terapii, nebo dependentním na tuto terapii.

V odborné literatuře se rovněž objevily zprávy, popisující podání Ciclosporinu pulmonální cestou, a to zejména na transplantacích plicních modelech pokusných zvířat: viz například Dowling a kol., Surgery (st. Louis) 108 (2), 198-205 (1990); Zenati a kol., J. Heart Transplant 9, (1), 64 (1990); Muggerburg a kol., Am. Rev. Resp. Dis., 139 (4/Pt 2), A 267 (1989); a Burckart a kol., J. Clin. Pharmacol., 29, (9), 860 (1989). Rovněž bylo popsáno (viz například Boubeckeur a kol., Eur. J. Pharmacol., 183 (4), 1187-1188 (1990) potlačení eosinofilní infiltrace dýchacích cest po pulmonálním podání mikronizovaného Ciclosporinu na experimentálním zvířecím modelovém astmatu.

V souladu s obsahem výše zmíněného britského patentového dokumentu 2 211 848 byl CY-A/X-III navržen jako účinná látka v galenických formulacích, obsahujících Ciclosporin. Dosud navržené specifické formulace zahrnují topické formy pro dermální nebo oftalmickou aplikaci a injikovatelné formy pro infuzi, intralesioální injekci (například při léčení psoriázy) a nitrokloubní injekci (například při léčení zánětových/autoimunitních onemocnění kloubů, například při léčení revmatoidní artritidy). Rovněž byly navrženy galenické formulace pro enterální podání.

Podstata vynálezu

Vynález je založen na zjištění, že CY-A/X-III má neočekávatelnou a překvapující účinnost v případě, že je podán pulmonální cestou.

Jak již bylo uvedeno, je perorální podání Ciclosporinu za účelem léčení dýchacích cest, například astmatu, známé. Při léčení pulmonálních onemocnění, například astmatu, má však perorální podání Ciclosporinu zjevné nevýhody. Ciclosporin je potentním imunosupresním činidlem a jako takový může způsobit po systemické resorpci obecné snížení tělesné imunitní odezvy. Tento účinek je však jednoznačně nežádoucí u pacientů, například u astmatiků, jejichž stav může být takto následně zhoršen, například infekcí pulmonálního traktu. kromě toho perorální podání Ciclosporinu sebou přináší známé riziko nežádoucího systemického vedlejšího účinku, kterým je například renální dysfunkce, ke které dochází po dlouhodobém podávání Ciclosporinu.

Za účelem eliminace tohoto nedostatku je tedy žádoucí najít prostředek pro lokální podání Ciclosporinu do dýchacích cest a plic, jehož použitím by pokud možno nedošlo k systemické resorpci Ciclosporinu. Nicméně lokální podání Ciclosporinu do dýchacích cest a plic je spojeno s četnými problémy.

Ciclosporin je především vysoce hydrofobní látkou a nosičová média pro jeho galenickou formulaci, jakými jsou například rostlinné oleje a podobné materiály, jsou nevhodné pro použití v inhalované formě. Dále lze uvést problém, který je vlastní pulmonálně-inhalačnímu systému uvolňování účinné látky a který spočívá v tom, že převážné množství podané účinné látky se vůbec nedostane do dýchacích cest a plic, ale zůstane v ústní dutině nebo na membránovém povrchu hltanu, odkud je následně spolknuta do žaludku. U pacientů se sníženou funkcí plic, například u astmatiků, je tento problém zejména akutní. Testy ukázaly, že v případě, kdy se suchá účinná látka podá takovému pacientovi inhalací, potom větší podíl podané účinné látky, a to až 80 % nebo ještě více, se ve skutečnosti dostane do gastro-intestinálního traktu. V důsledku toho i v tomto případě zůstává zachováno riziko pravidelné systemické resorpce Ciclosporinu a z toho pramenící již zmíněné vedlejší nežádoucí účinky. Konečně je zde problém nalezení samotné galenické formy, obsahující Ciclosporin, která by byla účinná při léčení uvedených onemocnění v dýchacích cestách a plicích, tj. která by byla účinná na zamýšleném místě uvolňování účinné látky.

V rámci vynálezu bylo nyní s překvapením zjištěno, že CY-A/X-III poskytuje prostředek pro lokální uvolňování Ciclospo-

rinu do dýchacích cest a plic, který nemá výše uvedené nevýhody a který je při takovém použití obzvláště účinný.

Specificky CY-A/X-III poskytuje Ciclosporin ve formě, inherentně adaptované nebo adaptovatelné pro pulmonální podávání, která je vysoce účinná při léčení onemocnění nebo jiných nežádoucích stavů plic nebo dýchacích cest, a to jak ve smyslu potence, tak i doby trvání účinku. Specificky CY-A/X-III poskytuje formu Ciclosporinu, která je ve srovnání s ostatními formami Ciclosporinu neočekávatelně vhodnější pro pulmonální podání a distribuci na povrchu plic. Ještě překvapivější bylo zjištění, že použití CY-A/X-III pro pulmonální podání omezuje riziko systemické resorpce Ciclosporinu a tudíž i riziko nežádoucích vedlejších účinků, jakým je například riziko jinak nevyhnutelného systemického uvolňování Ciclosporinu, například po jeho spolknutí, ke kterému dochází při použití Ciclosporinu v jiné formě.

Pulmonální podání CY-A/X-III, jakož i léčení onemocnění nebo nežádoucích stavů dýchacích cest nebo plic pulmonálním podáním CY-A/X-III, je nové. Předmětem vynálezu tudíž je farmaceutická kompozice pro pulmonální podání, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje krystalický Ciclosporin CY-A/X-III, mající rozměry krystalické mřížky $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$ a objem na symetrickou jednotku $1,804 \text{ nm}^3$.

Předmětem vynálezu je také použití krystalického Ciclosporinu CY-A/X-III, majícího rozměry krystalické mřížky $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$ a objem na asymetrickou jednotku $1,804 \text{ nm}^3$, při přípravě léčiva pro pulmonální podání.

Vynález zahrnuje pulmonální podání CY-A/X-III, tj. podání CY-A/X-III pulmonální cestou, například inhalací. CY-A/X-III je takto uvolňován do dýchacích cest a plic za účelem topického podání do dýchacích cest a plic.

Vynález poskytuje prostředek pro realizaci Ciclosporinové terapie dýchacích cest a plic. Vynález může být použit při léčení libovolného pacienta, který takové léčení potřebuje, například pro kterého je takové léčení vhodné nebo pro kterého je indikováno. Vynález může být použit při léčení libovolného onemocnění nebo nežádoucího stavu, které popřípadě který je citlivý na Ciclosporinovou terapii nebo pro které, popřípadě pro který je Ciclosporinová terapie vhodná nebo indikovaná, včetně parazitních a/nebo mykózových onemocnění, jakým je například kokcidiomykóza, nebo pro potlačení nádorové rezistence vůči chemoterapeutickým činidlům.

Vynález může být zejména použit při léčení onemocnění nebo nežádoucích stavů dýchacích cest nebo plic, vyžadujících imunosupresní nebo protizánětovou terapii, například při léčení autoimunitních nebo zánětových onemocnění plic, zejména zánětových onemocnění plic, zahrnujících autoimunitní složku jako součást jejich etiologie. Jako příklady takových onemocnění lze uvést sarkoidózu a intersticiální fibrózu plic. Způsob podle vynálezu může být rovněž použit pro udržení plicního transplantátu u pacientů, u kterých byla provedena plicní nebo srdečně plicní transplantace. Nejvíce je však vynález použitelný pro léčení zánětových

nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest a onemocnění dýchacích cest a plic, zahrnujících zánětové příhody, doprovázené eosinofilní a/nebo neutrofilní akumulací, zejména pro léčení astmatu a bronchitidy.

Vynález je použitelný pro léčení astmatu různých typů a geneze. Je použitelný pro léčení jak vnitřního, tak i zejména vnějšího astmatu. Zejména je použitelný pro léčení alergického nebo atopického (tj. IgE-mediovaného) astmatu nebo neatopického astmatu, jakož i pro léčení bronchitického astmatu, tělesným pohybem indukovaného astmatu, astmatu, indukovaného bakteriální infekcí a jiných nealergických astmatů. Pod pojem léčení astmatu lze rovněž zahrnout léčení pacientů, například starých 4 nebo 5 let, u kterých lze pozorovat zejména v noci syndrom namáhavého dýchání a sípání a kteří jsou označeni diagnózou "sípající děti". Tato kategorie pacientů je nyní přesněji označena jako "incipientní nebo ranní astmatici". Samotný astmatický stav je nyní obecně označován jako "infantilní sípavý syndrom".

V rámci specifického provedení je vynález použitelný při léčení astmatu, například astmatu libovolného výše uvedeného typu nebo geneze, u pacientů, jejichž astmatický stav je buď steroidně dependentní nebo steroidně rezistentní.

Vynález je rovněž použitelný pro léčení bronchitidy nebo zejména pro léčení s ní spojených chronických nebo akutních obstrukcí dýchacích cest. V tomto ohledu je vynález použitelný pro léčení bronchitidy libovolného typu nebo geneze, včetně například akutní bronchitidy, arachidní bronchitidy, katarální bronchitidy, chronické bronchitidy, krupózní bronchitidy a fthinoïdní bronchitidy.

Vynález je kromě toho použitelný při léčení pneumokoniózy (zánětové onemocnění plic, zpravidla z povolání, které je často doprovázeno obstrukcí dýchacích cest a má chronický nebo akutní charakter; toto onemocnění je způsobeno opakovanou inhalací prachu) libovolného typu nebo geneze, například při léčení aluminózy, antrakózy, (zaprášení plic uhelným prachem a sazemi), asbestózy, chalikózy, ptilózy, siderózy, silikózy, tabakózy a zejména byssinózy.

Vynález může být rovněž použit při léčení eosinofilně souvisejících poruch dýchacích cest (například zahrnujících morbidní eosinofilní infiltraci pulmonálních tkání), včetně hypereosinofilie, pokud zasáhne dýchací cesty nebo plíce a eosinofilně souvisejících poruch dýchacích cest, ke kterých dochází následně nebo současně s Löfflerovým syndromem, eosinofilní pneumonie, parazitického zamoření (zejména metazoického zamoření), včetně tropické eosinofilie, bronchopulmonální aspergillózy, polyarteritidy nodosní (včetně Churg-Straussova syndromu) a eosinofilně souvisejících poruch, zasahujících dýchací cesty, které jsou vyvolány jako reakce na farmaceuticky účinné látky.

Tam, kde je to vhodné, tj. například u výše specifikovaných zánětových nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest, vynález samozřejmě zahrnuje jak symptomatický, tak i profylaktický způsob terapie; jedná se tedy v tomto případě jak o léčení chorobných symptomů například zánětu, k jejichž výskytu již došlo (symptoma-

tická terapie), tak i o předběžné léčení, jehož účelem je zabránit výskytu symptomů nebo zlepšit jejich průběh, anebo zkrátit dobu jejich akutního stádia (profylaktická terapie). Vzhledem k tomu je třeba zde použitý výraz "léčení" chápat tak, že zahrnuje jak symptomatické, tak i profylaktické léčení, což například v případě astmatu zahrnuje symptomatické léčení za účelem zlepšení akutních zánětových příznaků a bronchiální exacerpace a profylaktické léčení za účelem omezení rozvoje zánětového stavu a zlepšení budoucí exacerpace.

V rámci vynálezu se Ciclosporin podává jako CY-A/X-III. Při praktické realizaci vynálezu je vhodné, když se veškeré množství podávaného Cyclosporinu nebo v podstatě veškeré množství podávaného Ciclosporinu, například alespoň 75 %, výhodně alespoň 85 nebo 90 %, nejvýhodněji 95 % nebo více, podává jako CY-A/X-III. Výše specifikované farmaceutické kompozice podle vynálezu budou tedy vhodné tvořeny farmaceutickými kompozicemi, ve kterých všechen nebo v podstatě všechen Ciclosporin bude přítomen jako CY-A/X-III.

Při praktické realizaci vynálezu je CY-A/X-III podáván pulmonální cestou, například inhalací z vhodného vypouštějícího zařízení (kontejner automaticky uvolňující svůj obsah).

Za tímto účelem může být CY-A/X-III použit v libovolné vhodné jemně dispergované nebo jemně dispergovatelné formě, která je schopna pro pulmonální podání (např. uzpůsobena nebo vhodná pro pulmonální podání), tj. podání do dýchacích cest a/nebo plic. CY-A/X-III může být podáván perorální inhalací, například ve formě jemných suchých částic, nebo ve formě jemných částic, dispergovaných nebo distribuovaných v libovolném vhodném pevném nebo kapalném ředidlovém nebo nosičovém médiu (které je pulmonálně podatelné nebo vhodné pro pulmonální podání), ve kterém je zachována integrita CY-A/X-III, t.zn. ve kterém je CY-A/X-III nezpůsobitelný pro rozpouštění nebo pro konverzi na libovolnou jinou modifikaci. Výše uvedená kapalná média zahrnují například těkavá média, například stlačené plyny.

Pro podání v suché partikulární (částicové) formě může být CY-A/X-III použit buď jako takový (tj. bez aditiv), nebo zředěn jiným jemně rozdruženým inertním pevným nosičem nebo ředidlem (například glukózou, laktózou, manitem, sorbitem, ribózou, manózou, arabinózou, sacharózou, galaktózou, fruktózou nebo xylózou), nebo ve formě ovrstvených (zapouzdřených) částic (s přísadou dodatečného inertního nosiče nebo ředidla, například těch, které již byly uvedeny výše, nebo bez takové přísady) anebo v libovolné jiné vhodné formě, známé v oblasti podávání jemně rozdružených pevných látek.

Pro pulmonální podání bude CY-A/X-III vhodné v partikulární formě mající aerodynamickou hmotovou střední velikost částic (AMMPS - aerodynamic masa median particle size) menší než 10 mikrometrů, výhodně menší než 5 mikrometrů a výhodněji asi rovnou 3 mikrometrům nebo menší. Vhodně alespoň 70 %, výhodně alespoň 80 %, výhodněji alespoň 85 nebo 90 % částic, přítomných v partikulárních přípravcích s obsahem CY-A/X-III, určených pro pulmonální podání, bude mít velikost částic menší než 10 mikrometrů, výhodně menší než 5 mikrometrů, výhodněji rovnou asi 3 mikro-

metrům nebo menší.

Méně kritickou je maximální velikost částic, i když je dávána přednost CY-A/X-III v partikulární formě, mající AMMPS menší než 0,1 mikrometru, výhodně menší než 0,5 mikrometru a výhodněji menší než 1,0 mikrometr. Vhodně má alespoň 75 %, výhodně alespoň 80 nebo 90 % přítomných částic velikost částic menší než 0,1 mikrometru, výhodně menší než 0,5 mikrometru, výhodněji menší než 1,0 mikrometr.

Pro pulmonální podání má CY-A/X-III AMMPS v rozmezí od 0,1, 0,5 nebo 1,0 až do 10 mikrometrů, výhodně až do 5 mikrometrů. Výhodněji se bude AMMPS pohybovat v rozmezí od 1,0 do 5 mikrometrů a bude například činit 2,0 mikrometry.

Jak to bude vysvětleno dále, bylo v rámci vynálezu s překvapením zjištěno, že partikulární systémy CY-A/X-III, které byly například popsány výše, mají ve srovnání s partikulárními systémy, obsahujícími Ciclosporin v jiné pevné formě, lepší pulmonální charakteristiky, například pokud jde o množství materiálu, uvolněného do dýchacích cest. V této souvislosti lze uvést, že specifické aerosolační /pulmonální uvolňovací charakteristiky zvoleného partikulárního materiálu CY-A/X-III mohou být případně měněny libovolnou ze známých a v oboru používaných technik, například míšením s inertním respirovatelným nebo nerespirovatelným partikulárním materiálem, který již byl například specifikován výše, nebo použitím různé průměrné velikosti částic nebo hustoty.

Jak je to popsáno ve výše zmíněném britském patentovém spisu 2 211 848, je CY-A/X-III velmi vhodný pro přípravu jemných partikulárních systémů, splňujících výše uvedené požadavky, kladené na velikost částic, přičemž takové systémy, vhodné pro použití v rámci vynálezu, mohou být připraveny zde popsány technikami, například přímými mikrokrytalizačními postupy a/nebo rozmělněním, například rozdrčením, rozemletím, rozdužením ultrazvukem nebo jinou mikronizací, původně získaného nativního krystalického CY-A/X-III. Nicméně může být výhodně použít CY-A/X-III partikulární přípravky, získané přímo mikrokrytalizačními technikami, například ultrazvukovými technikami (a případně odfiltrováním získaných větších krystalů, například filtrací přes mikrofiltr nebo síto) a těmito mikrokrytalizačními technikám se dává přednost před výše uvedeným rozmělněním. Důvod tohoto upřednostnění je vysvětlen ve výše zmíněném britském patentovém spisu a spočívá v tom že použitím mikrokrytalů v nativním, nerozlámaném a tedy neabrazivním stavu lze dosáhnout výhody, spočívající například v tom, že se lze vyvarovat podráždění nebo poškození kontaktní tkáně.

Povrchové charakteristiky (CY-A/X-III partikulárního materiálu) mohou být fyzikálně modifikovány, například pokud jde o povrchovou plochu částic, například deformací nebo jinou manipulací. Těmito postupy může být dosaženo modifikace Ciclosporin-uvolňujících charakteristik CY-A/X-III v plicích nebo modifikace smáčitelnosti nebo ostatních charakteristik CY-A/X-III. Těchto účinků může být například dosaženo vystavením CY-A/X-III působení ultrazvuku nebo zpracováním CY-A/X-III povrchové degradačními chemickými postupy. Jeden ze specifických způsobů výše uvedené modifikace, který je obzvláště výhodný ve spojitosti s vynálezem,

zahrnuje transformaci partikulární formy na dále popsanou sféroidní partikulární formu. Jak již bylo uvedeno, může být CY-A/X-III partikulární materiál zapouzdřen do vhodného povlakového nebo mazivového činidla a to za účelem dalšího omezení jakéhokoli potenciálního dráždivého nebo abrazivního účinku na kontaktovaný povrch dýchacích cest nebo plic.

Jak suché, tak i kapalně galenické systémy, které byly popsány výše, mohou zahrnovat libovolné další přísady, známé v souvislosti s pulmonálním podáním; těmito přísadami jsou například konzervační činidla, antioxidační činidla, povrchově aktivní látky, pufry, činidla upravující tonicitu a aromatizační činidla, jakož i hnací látky nebo jiná činidla, asistující při distribuci inhalovatelné formy, například asistující při rozprašení, nebo látky, zabráňující shlukování částic do agregátů.

Příklady galenických forem, obsahujících CY-A/X-III a vhodných pro použití v rámci vynálezu, jsou uvedeny v dále zařazené příkladové části (příklad 3).

Podání galenických forem v souladu s vynálezem může být provedeno za použití libovolného vhodného systému, známého pro transport farmaceuticky účinných látek v pevné nebo kapalně formě inhalací, například za použití rozprašovače, mlhového rozprašovače nebo práškového inhalátoru. Výhodně se používá inhalátor s odměřenou inhalační dávkou (MDI- a metered dose inhaler), který je schopen uvolnit při každém spuštění předem stanovené množství farmaceuticky účinné látky. Taková zařízení, uvolňující odměřená množství látky, jsou rovněž velmi dobře známá a zahrnují například dechem aktivované inhalátory s odměřenou inhalační dávkou, inhalátory s odměřenou inhalační dávkou, obsahující extenzní komoru nebo distanční nástavec, omezující depozici farmaceuticky účinné látky v ústní části hltanu a dechem aktivované, prášek uvolňující systémy.

V souladu s výše uvedeným je předmětem vynálezu rovněž:

B¹ farmaceutická kompozice pro pulmonální podání, například upravená nebo vhodná pro pulmonální podání, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje CA-A/X-III,

například

B² farmaceutická kompozice, definovaná pod B¹, ve které je CY-A/X-III v suché partikulární formě nebo v partikulární formě, distribuované nebo dispergované v pulmonálně podatelném pevném nebo kapalném ředidlovém nebo nosičovém médiu.

Předmětem vynálezu je rovněž:

B³ způsob přípravy farmaceutické kompozice, která byla definována výše v odstavci B¹ nebo B² jehož podstata spočívá v tom, že se připraví CY-A/X-III, produkovaný například způsoby, které jsou popsány a nárokovány v patentovém dokumentu GB 2 211 848 (A), v partikulární formě, například v partikulární formě, mající výše popsanou velikost částic, načež se takto připravená partikulární forma případně distribuuje nebo disperguje v pul-

monálně podatelném pevném nebo kapalném ředidlovém nebo nosičovém médiu.

Jak již bylo uvedeno, je obecným nedostatkem podání farmaceuticky účinných látek pulmonální cestou, například inhalací, skutečnost, že při něm dochází k retenci inhalované látky v dutině ústní a hltanu a k pozdějšímu transportu této látky do zažívacího traktu. Toto riziko je obzvláště vysoké u astmatiků a ostatních osob, jejichž funkce plic je zhoršena buď samotným onemocněním nebo z jiné příčiny.

V rámci vynálezu bylo s překvapením zjištěno, že toto riziko systemické resorpce, ke které dojde například po spolknutí Ciclosporinu, a následných vedlejších účinků, mezi které patří například všeobecné potlačení imunitní odezvy organismu nebo renální dysfunkce, je výrazně a překvapivě sníženo v případě pulmonálního podání Ciclosporinu ve formě CY-A/X-III a to ve srovnání s pulmonálními podáními Ciclosporinu ve formě roztoku, v amorfni formě nebo v jiné krystalické formě. Vynález takto poskytuje účinnou terapii pro onemocnění dýchacích cest a plic, při kterém je omezena nebo zcela eliminována systemická resorpce Ciclosporinu, což má za následek omezení nebo eliminaci rizika výše uvedených vedlejších účinků, indukovaných Ciclosporinem. Vzhledem k výše uvedeným výhodám může být vynález předběžně určen pro pulmonální, například inhalační, Ciclosporinovou terapii, která bude přístupná i pacientům, u kterých musela být v minulosti vyloučena právě z důvodů vysokého rizika nežádoucích vedlejších účinků, indukovaných systemickou resorpcí Ciclosporinu. Vynález takto rozšiřuje využitelnost výhod Ciclosporinové terapie na převážnou část pacientů, kteří tuto terapii potřebují a u kterých je perorální Ciclosporinová terapie nevhodná a u kterých musela být Ciclosporinová terapie jinými prostředky vyloučena, nebo alespoň silně omezena.

Použití CY-A/X-III v souladu s vynálezem rovněž zajišťuje vysokou lokální účinnost Ciclosporinu v dýchacích cestách a plících, což znamená vysoký terapeutický prospěch, a to při eliminaci výrazně systemické resorpce Ciclosporinu.

Použití CY-A/X-III v souladu s vynálezem se rovněž ukázalo překvapivě výhodným v souvislosti s postupy nebo mechanismy pulmonálního podání. Při standardních modelových testech, které jsou například popsány v dále zařazeném příkladu 4, bylo prokázáno, že CY-A/X-III má znamenité inhalační transportní charakteristiky. S CY-A/X-III se takto dosáhne výsledků, které jsou nejen lepší než výsledky, dosažitelné s Ciclosporinem například v amorfni nebo tetragonální krystalické formě, ale které jsou také lepší než výsledky, dosažitelné obecně při experimentech, testujících dispergovatelnost suchých práškových nebo partikulárních forem inhalovatelných farmaceuticky účinných látek. Vynálezem se tedy dosáhne i snížení dávek Ciclosporinu, určených k podání inhalací.

Testy, provedené s pokusnými zvířaty, inhalujícími CY-A/X-III, rovněž ukazují sníženou tendenci k akumulaci inhalované látky v dýchacích cestách a k blokování užších průchodů dýchacích cest, a to například ve srovnání s inhalovaným amorfni Ciclosporinem nebo Ciclosporinem v tetragonální krystalické formě.

Dávky CY-A/X-III, použité při praktickém provádění způsobu podle vynálezu, budou samozřejmě závislé na konkrétním léčeném onemocnění, na stupni závažnosti tohoto onemocnění a na konkrétním pacientovi (například na jeho tělesné hmotnosti, věku a podobně), jakož i na požadovaném účinku. Obecně se při použití v souladu s vynálezem, například při použití pro léčení zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest, například astmatu, dosáhne uspokojivých výsledků při podání jedné dávky do plic, činící asi 3 až 10 mg/kg. Vhodné dávky u větších živočichů, například lidí, budou takto činit asi 210 až 700 mg. Při pravidelném dávkování budou vhodné denní dávky u lidí činit asi 25 nebo 50 až 400 mg/den, vhodněji 50 až 300 mg/den, například 100 až 200 mg/den.

Tyto dávky se vhodně podávají pomocí zařízení, uvolňujících odměřené množství účinné látky, v sérii 1 až 5, například 1 nebo 2 fouknutí, podaných jednou až čtyřikrát denně. Dávky při každém podání budou takto činit asi 6 nebo 12,5 až 100 mg, výhodněji 25 nebo 50 až 100 mg, přičemž budou podány jednou až čtyřikrát denně za použití zařízení, uvolňujícího odměřené množství účinné látky, například zařízení, které je schopné uvolnit při každé aktivaci asi 6 až 25 mg CY-A/X-III při 1 až 4 aktivacích v průběhu každého podání.

V rámci vynálezu bylo nyní rovněž s velkým překvapením zjištěno, že krystalický Ciclosporin, včetně CY-A/X-III, může být převeden do sféroidní formy bez ztráty krystalické identity. Bylo zjištěno, že vnější vzhled, například nativních Ciclosporinových krystalů nebo částic, anebo zlomků těchto krystalů, může být modifikován tak, že se získá krystalický partikulární produkt, jehož individuální částice mají sféroidní tvar. Tato transformace může být například provedena vystavením krystalického Ciclosporinu v nesféroidní partikulární formě v disperzní fázi působení zvýšené teploty a/nebo zvýšeného tlaku.

Výchozí krystalický Ciclosporinový materiál může obsahovat Ciclosporin v libovolné krystalické modifikaci. Získaný sféroidní produkt obsahuje potom Ciclosporin ve stejné modifikaci, jako výchozí látka. Specifickou výchozí látkou může takto být i CY-A/X-III nebo Ciclosporin ve formě, označené jako CY-A/X-I. Po tímto označení "CY-A/X-I" se zde v popisné části a v připojených patentových nárocích rozumí Ciclosporinová tetragonální ($P4_1$) krystalická forma.

CY-A/X-I je popsán a nárokován v již zmíněném patentovém dokumentu 2 211 848 (A), přičemž je rovněž popsán a nárokován společně se způsoby jeho výroby v rakouském patentovém dokumentu č. 353 961. CY-A/X-I má následující krystalickou mřížku: $a = b = 1,38 \text{ nm}$, $c = 4,12 \text{ nm}$; objem na symetrickou jednotku činí $1,974 \text{ nm}^3$. CY-A/X-I obsahuje asi dvě molekuly vody na jednu molekulu Ciclosporinu a má teplotu tání asi 140 až 150 °C. Za použití kamery Ginier-DeWolff II a záření CuKalfa s vlnovou délkou 0,1542 nm lze pro CY-A/X-I získat následující rentgenové difrakční charakteristiky (prášek):

Linie č.	d (nm)	Intenzita
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 = velmi silná

S = silná

M = střední

CY-A/X-I může být vhodně připraven rekrystalizací z acetonu, například rozpuštěním amorfního Ciclosporinu v asi trojnásobném množství acetonu (například 20 g Ciclosporinu v 50 ml acetonu) při zahřívání na teplotu 40 až 50 °C, následným ochlazením na okolní teplotu a dokončením krystalizace při teplotě 5 °C po dobu 4 hodin a při teplotě -15 °C po dobu 17 hodin. Izolované krystaly se vhodně promyjí acetonem a vysuší za vakua.

Výchozí partikulární materiál pro uvedený transformační proces může obsahovat nativní Ciclosporinové krystaly, například mikrokrytaly CY-A/X-I nebo CY-A/X-III, nebo zlomky mikrokrytalů, nebo například rozmělněný práškový krystalický materiál. Tato transformace se provede v disperzní fázi, tj. za použití částic výchozího materiálu, dispergovaného nebo distribuovaného ve velkém objemu. Jestliže není výchozí materiál dostatečně dispergován, potom mohou individuální částice v průběhu transformačního procesu srůstat a posléze vytvořit větší spečené agregáty namísto požadovaného sféroidního partikulárního produktu.

Požadovaná disperzní fáze se vhodně vytvoří v kapalném médiu, ve kterém je zvolený krystalický materiál nerozpustný. Nejvhodněji je výchozí materiál dispergován ve vodném prostředí, jakým je například voda. Za účelem dalšího omezení agregace částic v průběhu transformačního procesu mohou být do disperzní fáze přidána povrchově aktivní činidla. Obecně se dosáhne uspokojivých výsledků, t.zn. výrazné potlačení spojování se částic, za použití asi 5% nebo zředěnější, výhodně 1%, disperze výchozího krystalického materiálu ve vodě. Alternativně může být použito například disperze v plynné fázi nebo disperze, vytvořené při snížené gravitaci.

Samotná transformace se provádí při zvýšené teplotě a nebo za zvýšeného tlaku. Konkrétní použité podmínky se mohou měnit v závislosti například na použitých relativních teplotách a/nebo tlacích, na době trvání transformačního procesu a na velikosti částic výchozího materiálu. Obecně bude transformační teplota například o asi 20 až 60 °C nižší než normální teplota tání krystalického materiálu, podrobeného této transformaci. Tudiž při normálním nebo mírně zvýšeném tlaku, například při tlaku 0,1 až 0,25 MPa, bude vhodné provádět transformaci CY-A/X-I při teplotě asi 60 až 100 °C, výhodněji při teplotě 70 až 90 °C, například při teplotě asi 80 °C, zatímco transformaci CY-A/X-III bude za stejných tlaků vhodné provádět při teplotě asi 100 až 140 °C, výhodněji při teplotě 110 až 130 °C, například při teplotě asi 120 °C, zejména při teplotě 121 °C.

Doba trvání transformačního procesu se bude rovněž měnit v závislosti na použitých transformačních podmínkách. Obecně bylo zjištěno, že v podstatě sférický partikulární produkt může být z výchozího materiálu, majícího velikost částic asi 1 mikrometr až 20 nebo 50 mikrometrů, získán transformací za výše uvedených podmínek, trvajících 1 až 5 minut, například 2 nebo 3 minuty. Jestliže se transformace provádí dále, potom je vhodné disperzní fázi v průběhu transformace udržovat v pohybu, například míchat, a to za účelem zabránění spojování částic.

Takto získaný produkt obsahuje partikulární krystalický Ciclosporin, například CY-A/X-I nebo CY-A/X-III, jehož částice jsou sféroidní, t. zn. že mají sféroidní vnější vzhled. Za účelem ilustrace transformačního procesu jsou na připojených obrázcích 1, 2 a 3 zobrazeny záznamy ze skanovacího elektronového mikroskopu, zobrazující partikulární krystalický Ciclosporin před a po transformaci, provedené postupem, popsáním v dále zařazeném příkladu 5.

Stručný popis obrázků

Na obrázku 1 je znázorněn záznam ze skanovacího elektronového mikroskopu, zobrazující nativní mikrokrystaly CY-A/X-III, mající velikost v rozmezí od 3 do 50 mikrometrů a získané postupem, popsáním v již zmíněném patentovém dokumentu GB 2 211 848;

na obrázku 2 je znázorněn záznam ze skanovacího elektronového mikroskopu, zobrazující CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě, získaný z nativního CY-A/X-III, jehož hrubý vzhled je zobrazen na obrázku 1; a

obrázek 3 znázorňuje zvětšený detailní pohled na část obrázku 2.

Jak je patrné z obr. 2 a obr. 3, je produkt, zobrazený na těchto obrázcích, sférický nebo v podstatě sférický. Míra přiblížení se sférickému tvaru se může samozřejmě měnit v závislosti na transformačních podmínkách, například v závislosti na době trvání transformačního procesu. Povrch částic tudiž nemusí být nezbytně zcela kontinuální nebo jednotný. Tvar částic se rovněž může měnit v závislosti na použití například smykových (střižných) nebo gravitačních sil, které mají tendenci protahovat nebo jinak deformovat částice v průběhu transformačního procesu podél jedné nebo

více os, čímž se získá produkt, jehož individuální částice jsou například elipsoidní nebo zploštělé. Výraz "sféroidní", který je zde použit v popisné části a připojených patentových nárocích, tedy zahrnuje libovolný tvar částic, který je sférický nebo který se sférickému tvaru blíží, včetně například elipsoidního a zploštělého sféroidního tvaru a tvarů, jejich povrch není vzhledově zcela pravidelný nebo jednotný. Výhodně však bude mít produkt sférický nebo v podstatě sférický tvar. Povrch takových částic bude rovněž s výhodou pravidelný nebo jednotný, nebo v podstatě pravidelný nebo jednotný.

Za předpokladu, že se zabrání spojování částic do agregátů v průběhu transformačního procesu, je vlhkost (tj. střední průměr) sféroidních částic, získaných transformačním procesem, dán velikostí částic použitého výchozího materiálu. Je-li to žádoucí, může být střední velikost částic v průběhu transformačního procesu rovněž snížena, například použitím ultrazvuku nebo jiným vysokoenergetickým zpracováním. Alternativně mohou být získány částice s požadovaným rozmezím velikosti částic z původně získaného méně homogenního materiálu použitím mikrofiltrů nebo sít. Za účelem omezení spojování částic v průběhu transformačního procesu může být výhodně použit jako výchozí materiál partikulární materiál, tvořený nativními krystaly Ciclosporinu a nikoliv krystaly, které již byly například rozdrčeny nebo rozemlety.

Jak je to zřejmé z výše uvedených skutečností, má transformační proces v podstatě mechanický průběh. Po provedení tohoto transformačního zpracování se tedy nezmění ani chemické, ani základní krystalické vlastnosti Ciclosporinu. Jediné, co se změní, je vnější vzhled produktu.

Krystalický Ciclosporin, například CY-A/X-I nebo CY-A/X-III, ve sféroidní partikulární formě představuje novou kompoziční formu. Je rovněž výhodné použít tuto formu při přípravě nových galenických forem, obsahujících Ciclosporin jako účinnou látku. Částice zaobleného tvaru mají menší tendenci k podráždění nebo poškození, například abrazí, jemných tkání, nebo k exacerbací zánětové odezvy, než mletý partikulární nebo nativní mikrokrytalický materiál. Poněvadž sféroidní částice mají rovněž v podstatě téměř minimální poměr povrchová plocha: objem, lze u takových částic rovněž předpokládat pomalejší uvolňování Ciclosporinu v místech, do kterých byl partikulární sféroidní produkt dodán, a tudíž i delší dobu trvání terapeutického účinku. V souladu s tím je předmětem vynálezu rovněž:

- C¹ krystalický Ciclosporin, například CY-A/X-I nebo CY-A/X-III, ve sféroidní partikulární formě;
- C² způsob přípravy krystalického Ciclosporinu ve sféroidní partikulární formě, jehož podstata spočívá v tom, že se Ciclosporin v nesféroidní partikulární formě, například Ciclosporin v nativní nebo v roztržité (například rozetřené) krystalické formě, transformuje v disperzní fázi;
- C³ farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje krystalický Ciclosporin ve sféroidní partikulární formě;

- c⁴ způsob provedení Ciclosporinové terapie, jehož podstata spočívá v tom, že se podává krystalický Ciclosporin ve sféroidní partikulární formě; a
- c⁵ krystalický Ciclosporin ve sféroidní partikulární formě pro použití jako léčivo.

Farmaceutické kompozice, definované v odstavci c³, budou vhodně obsahovat definovaný krystalický Ciclosporin ve stavu vhodném pro farmaceutické použití, například ve sterilním nebo v podstatě sterilním stavu.

I když je Ciclosporin přítomen ve farmaceutických kompozicích, definovaných v odstavci c³, ve specifické (tj. krystalické a sféroidní partikulární formě, mohou mít samotné takové farmaceutické kompozice libovolnou vhodnou konstituci. Farmaceutické kompozice, definované v odstavci c³, tudíž zahrnují pevné formy, jakými jsou prášky nebo granuláty, polopevné formy, jakými jsou gely, krémy a pasty, a kapalně formy, které například obsahují definovanou Ciclosporinovou složku, suspendovanou nebo dispergovanou ve farmaceuticky přijatelném ředidle nebo nosiči, ve kterém je Ciclosporin nerozpustný. V případě, že se předpokládá enterální, například perorální, podání CY-A/X-I, potom tyto farmaceutické kompozice mohou rovněž zahrnovat slisované formy, například tablety, obsahující CY-A/X-I ve sféroidní partikulární formě, přičemž individuální částice uvedeného Ciclosporinu jsou vylisovány do soudržné hmoty, přičemž může být do hmoty, určené ke slisování, případně přidáno určité množství farmaceuticky přijatelných pojicích činidel, ředidel a obdobných materiálů. Alternativně může být sféroidní partikulární materiál naplněn nebo vtlačen do kapslí.

Výhodně je Ciclosporinová složka farmaceutických kompozic, definovaných v odstavci c³, zcela nebo v podstatě zcela tvořena krystalickým Ciclosporinem ve sféroidní partikulární formě.

Farmaceutické kompozice, definované v odstavci c³, zahrnují formy vhodné pro topické podání, například pro dermální nebo topické oftalmické podání, jakož i formy vhodné pro parenterální podání, například injekcí, včetně subkutánní nebo nitrosvalové injekce a zejména intralesionální nebo nitrokloubní injekce. Takové injikovatelné formy mohou zahrnovat formy, u kterých se předpokládá prodloužená doba terapeutického účinku, například depotní formy pro nitrosvalovou nebo nitrokloubní injekci, u kterých se zejména využívá výhod, plynoucích z nízkého poměru povrchová plocha: objem výše definované účinné složky. Takové formy mohou rovněž zahrnovat formy pro enetrální podání, i když zejména v případě, kdy účinná složka obsahuje CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě, budou tyto formy méně výhodné.

Farmaceutické kompozice, definované v odstavci c³, zahrnují farmaceutické kompozice pro pulmonální podání, například farmaceutické kompozice typu, popsaného výše v odstavcích B¹ nebo B². V souladu s výše uvedenými skutečnostmi budou farmaceutické kom-

pozice, definované v odstavci C³, pro pulmonální podání výhodně obsahovat raději CY-A/Y-III než například CY-A/X-I, přičemž se zejména bere ohled na zvýšené riziko systemické resorpce, ke které dochází v případě, kdy se použije CY-A/X-i.

Velikost částic, použitých v kompozitních, definovaných v odstavci C³, se může měnit zejména v závislosti na zamýšleném způsobu podání a na požadovaném účinku. V případě, že se zamýšlí nitrosvalová injekce za účelem dosažení depotního účinku, bude vhodné použít větší velikost částic než v případě, kdy se předpokládá, že daná farmaceutická kompozice bude použita pro nitrokloubní nebo zejména pulmonální podání. Obecně při nitrosvalovém podání bude mít převážný podíl částic střední průměr menší než 30 nebo 20 mikrometrů, výhodně menší než 10 mikrometrů, vhodně menší než 5 mikrometrů, například rovný asi 3 mikrometrům, přičemž lze tolerovat i větší částice.

Vhodně alespoň 70 %, výhodně alespoň 80 % výhodněji alespoň 85 nebo 90 % částice bude splňovat výše uvedené požadavky, kladené na velikost částic. Minimální velikost částic je obecně méně kritickým kritériem, i když jsou výhodné systémy, neobsahující více než 25 %, vhodně neobsahující více než 20 nebo 10 %, částic, majících velikost menší než 0,1 mikrometru, menší než 0,3 mikrometru nebo menší než 0,5 mikrometru. Celkový střední průměr částic krystalického Ciclosporinu, definovaného ve výše uvedeném odstavci C¹, nebo použitého ve farmaceutických kompozicích definovaných ve výše uvedeném odstavci C³, bude tudíž vhodně ležet v rozmezí od 0,1, 0,3 nebo 0,5 mikrometru do 10, 20 nebo 30 mikrometrů.

Pro pulmonální použití budou velikosti částic krystalického Ciclosporinu, definovaného ve výše uvedeném odstavci C¹, nebo použitého například ve farmaceutických kompozicích, definovaných ve výše uvedeném odstavci C³, obecně v souladu s výše uvedenými specifikacemi pro pulmonální podání partikulárních přípravků CY-A/X-III, přičemž specifický krystalický Ciclosporin, například CY-A/X-III nebo CY-A/X-II, ve sféroidní partikulární formě, mající AMMPS nebo střední průměr částic v rozmezí od 0,1 mikrometru, 0,5 mikrometru, výhodně 1,0 mikrometru do 10 mikrometrů, výhodně do 5 mikrometrů, například rovný asi 3,0 mikrometrům, bude v tomto ohledu obzvláště vhodný.

Farmaceutické kompozice, definované v odstavci C³, mohou být připraveny postupy, které jsou analogické s postupy, popsány pro přípravu farmaceutických kompozic, obsahujících CY-A/X-II ve výše zmíněném patentovém dokumentu 2 211 848A (přičemž se použije libovolná z farmaceutických pomocných látek, použitých v těchto kompozicích) nebo se zde popsány postupy, uvedenými v souvislosti s farmaceutickými kompozicemi podle vynálezu definovanými v odstavcích B¹ nebo B², nebo v příkladu 6.

Způsob podle vynálezu, definovaný ve výše uvedeném odstavci C⁴, může být použit pro léčení libovolného onemocnění nebo stavu, pro které, popřípadě pro který je Ciclosporinová terapie vhodná nebo indikována, zejména pro provedení imunosupresní nebo proti-

zánětové terapie, například pro léčení libovolného onemocnění nebo stavu jejichž etiologie zahrnuje autoimunitní komponentu. Tento způsob může být tedy použit pro udržení orgánového transplantátu, například srdečního, plicního, srdečně-plicního, jaterního, ledvinového, slinivkového, kostně-dřeňového, kožního nebo rohovkového transplantátu, pro léčení artritidy (například revmatoidní artritidy, chronické progredientní artritidy a deformující artritidy), jakož i pro léčení autoimunitních onemocnění, například pro léčení některého z autoimunitních onemocnění, jehož léčeni Ciclosporinovou terapií je známé nebo bylo alespoň navrženo, například pro léčení autoimunitních onemocnění, jejich seznam je uveden na straně 2 patentového dokumentu 2 211 848. Způsob podle vynálezu, definovaný ve výše uvedeném odstavci C⁴, zejména pokud se týká CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě, může být rovněž použit při léčení libovolného onemocnění nebo stavu, zasahujícího dýchací cesty nebo plíce, které již byly popsány výše, nebo které byly popsány v souvislosti se způsobem, definovaným ve výše uvedeném odstavci A², zejména při léčení astmatu. V souvislosti s použitím krystalického Ciclosporinu podle vynálezu, definovaným ve výše uvedeném odstavci C⁵, je třeba uvést, že toto použití zahrnuje použití při léčení výše uvedených onemocnění a stavů.

Jak již bylo uvedeno, je použití krystalického Ciclosporinu ve sféroidní partikulární formě podle vynálezu obzvláště výhodné při léčení zánětových onemocnění nebo stavů, například kloubů nebo dýchacích cest nebo plic, jako prostředek zamezení nebo omezení dalšího poškození tkáně nebo exacerpace zánětového stavu.

Dávkování krystalického Ciclosporinu, definovaného ve výše uvedeném odstavci C¹ a použitého při provádění způsobu podle vynálezu, definovaného ve výše uvedeném odstavci C⁴ se bude samozřejmě měnit, například v závislosti na způsobu podání, stavu, který má být léčen, závažnosti tohoto stavu, léčeném subjektu a požadovaném účinku.

Pro pulmonální podání, například za účelem léčení zánětového nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest, bude vhodné dávkování stejné nebo podobné dávkování, které bylo popsáno výše v souvislosti s obecným podáním CY-A/X-III. Vhodné dávkování nebo vhodná koncentrace farmaceutické kompozice pro dermální nebo topické oftalmické podání nebo pro podání injekcí, například subkutánní, nitrosvalečnou nebo jinou parenterální injekcí, obzvláště nitrokloubní injekcí, bude stejné nebo podobné dávkování, popsanému v souvislosti s podáním CY-A/X-III stejnými způsoby v patentovém dokumentu GB 2 211 848 A.

V rámci dalšího provedení vynálezu bylo nyní rovněž zjištěno, že Ciclosporin má překvapivě vysokou rozpustnost v polychlorfluoruhlovodíkových hnacích médiích. Obzvláště bylo neočekávatelně zjištěno, že nejen amorfni Ciclosporin, ale také CY-A/X-I a CY-A/X-III se snadnou rozpouští v uvedených hnacích médiích. Toto zjištění nabízí možnost podání Ciclosporinu pulmonální cestou v roztoku za použití jednoduché, dlouho známé a praktikované

aerosolové techniky. V souvislosti s touto skutečností je předmětem vynálezu rovněž:

- D Farmaceutická kompozice pro pulmonální podání, například pro léčení libovolného výše uvedeného onemocnění nebo stavu, zejména pro léčení zánětového nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest, například astmatu, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje Ciclosporin v roztoku v polychlorfluoruhlovodíkovém hnacím médiu.

Je třeba uvést, že i když farmaceutické kompozice, definované v odstavci D, představuje použitelnou alternativu pulmonálního podání Ciclosporinu, bude tato alternativa vzhledem k ekologickým důvodům mnohem méně výhodnou alternativou. Podání Ciclosporinu v roztoku nemá žádnou z výhod podání CY-A/X-III, například snížené riziko vedlejších účinků v důsledku systemické resorpce účinné látky a příznivé pulmonální transportní charakteristiky.

Polychlorfluoruhlovodíkové hnací látky (propelenty), vhodné pro použití ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu, definovaných ve výše uvedeném odstavci, D, zahrnují libovolnou ze známých látek tohoto typu například látky, popsané v Römpp Chemie Lexikon, 90, erweiterte und neubearbeitete Auflage", publ. Georg Thieme Verlag, Stuttgart + New York (1989), tabulka na str. 701, zejména trichlorfluormethan, dichlorfluormethan a 1,1,2-trichlortrifluorethan ($\text{Cl}_2\text{FC}-\text{CClF}_2$).

Koncentrace Ciclosporinu ve farmaceutických kompozicích, definovaných v odstavci D, budou vhodné asi 2 mg na 90 mikrolitrů polychlorfluoruhlovodíku nebo vyšší. Za účelem použití budou definované farmaceutické kompozice plněny a uvolňovány z obvyklých aerosolových nádobek nebo bombiček, které jsou známy a používány v technologii polychlorfluoruhlovodíků. Vhodné denní dávkování bude v podstatě odpovídat dávkování, popsanému pro pulmonální podání CY-A/X-III, přičemž však bude třeba kompenzovat relativně horší pulmonální transportní charakteristiky tohoto typu podání vyšší dávkou Ciclosporinu.

Praktická použitelnost vynálezu může být prokázána standardními modelovými testy, provedenými s pokusnými zvířaty, nebo klinickými testy, jejichž příklady jsou uvedeny v následujících příkladech provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu 1

Příklad 1

Účinek CY-A/X-III na alergenem indukovanou eosinofilii u morčat

Úvod

Eosinofilie (zmnožení eosinofilních leukocytů, snadná barvitelnost eosinem) je typickým projevem onemocnění dýchacích cest astmatických pacientů, a to jak při mírném, tak i vážném průběhu onemocnění /Frigas a Gleich, J. Allergy Clin. Immunol., 77, 527-537 (1985)/. Eosinofilie je zjevná v bronchoalveolární výplachové tekutině, získané od pacientů s atopickým astmatem, při-

čemž je intenzifikována alergickými (IgE-mediovanými) reakcemi. Eosinofilie dýchacích cest je rovněž prokazatelná při neatopickém astmatu a může být intenzifikována postupy, při kterých se neuplatňuje IgE (například expozice aspirinem).

1.1 Pulmonální podání

Samečkové himalájského skvrnitého morčete s tělesnou hmotností asi 300 gramů se senzibilizují na ovalbumin (OA) intraperitoneálním podáním 1 ml suspenze 10 μ g OA, 0,25 ml vakcíny B. pertussis a hydroxidu hlinitého (2,0 mg) ve fyziologickém roztoku (0,9 % hmotn./obj.). Tato procedura se opakuje dvakrát v intervalech tří týdnů a pokusná zvířata se použijí po uplynutí jednoho týdne od poslední injekce.

Reakce se vyvolá podáním rozprašenou mlhou OA (0,01%) ve fyziologickém roztoku, která se zavádí do expoziční komory, a následným zředěním čistým vzduchem. Pokusná zvířata přijímají OA pouze nasální inhalací po dobu 60 minut.

U neošetřených (kontrolních) pokusných zvířat vyvolá výše uvedená reakční výzva provedená OA zvýšený příliv eosinofilních (5-10 krát) a jiných zánětových buněk do dýchacích cest senzibilizovaných morčat, což je prokazatelné bronchiálním průplachem a sčítáním buněk následujícím způsobem.

Pokusná zvířata se utratí intraperitoneální injekcí pentobarbitonu (100 mg/kg). Obnaží se průdušnice a zavede se do ní cévka. Cévkou se do plic postupně zavedou alikvoty (10 ml) vyváženého Hankova solného roztoku, který je prostý Ca^{++} a Mg^{++} a který obsahuje bovinní sérový albumin (0,3 %), EDTA (10 nM) a HEPES (10 mM) a tyto alikvoty se bezprostředně odsají mírným stlačením plicní tkáně. Tato procedura se provede šestkrát. Odsátá tekutina se sloučí při okolní teplotě ve Falconových plastic- kých kvetách. Tekutina, získaná ze šesti výplachů, normálně přesahuje 50 ml (85 %). Buněčná suspenze se odstředí (200 g po dobu 10 minut), supernatant se odlije buněčné sedimenty se resuspendují v 1 ml doplněného Hankova vyváženého solného roztoku. Celkový počet buněk ve sloučeném eluátu se stanoví za použití automatického počítáče buněk. Za účelem diferenciálního počtu buněk se 10 μ l uvedené jednomililitrové buněčné suspenze přidá ke 190 μ l Turkovy tekutiny a sečtení buněk se provede z roztěrů, obarvených činidlem DiffQuick. Buňky se identifikují a sečtou pod olejovou imerzí. V každém roztěru se napočítá minimálně 500 buněk, přičemž se vypočte celková populace každého buněčného typu.

Za účelem stanovení účinnosti inhalace se mikronizovaná testovaná látka podává prostřednictvím nasálního kornoutu a dodává generátorem práškového aerosolu s kartáčovým mikronizačním tryskovým mlýnkem (brush feed micronising jet mill powder aerosol generator) postupe, popsaným Bernstein a kol. v "Aerosols: Science, Technology and Industrial Application of Airborne Particles", Extended Abstract, ed. B.Y.H. Lin a kol. Elsevier Science, New York, 1984. Pokusná zvířata se uzavřou do průtokové expoziční komory, uzpůsobené pouze pro nasální příjem účinné látky, ne déle než 15 minut před provedením reakční výzvy.

Při výše uvedeném testovém modelovém podání mikronizovaného CY-A/X-III (asi 89 % částic má velikost menší než 3 mikrometry) se dosáhne výrazného snížení eosinofilních a neutrofilních počtů při celkové inhalační dávce v rozmezí od 3,0 do 10,0 mg/kg, a to ve srovnání s neošetřenou (kontrolní) skupinou pokusných zvířat.

Podáním mikronizované směsi amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I (velikost částic: asi 90 % částic je menších než 3 mikrometry) v poměru 1:1 se dosáhne srovnatelných výsledků.

Při tomto modelovém testu bylo tedy zjištěno, že CY-A/X-III je ekvipotentní nebo v podstatě ekvipotentní jako uvedená směs amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I v případě, že je podán inhalačně.

1.2 Perorální podání

Tento test byl proveden postupem, který je analogický s výše popsaným postupem s výjimkou, spočívající v tom, že testovaná látka byla podána perorálně ve formě suspenze v karboxymethylcelulóze 15 minut před uvedenou reakční výzvou.

Při tomto modelovém testu lze snížení eosinofilní a neutrofilní infiltrace pozorovat pouze při perorálním podání CY-A/X-III v dávkách, přesahujících 60 mg/kg. Jednoznačná inhibice je pozorovatelná pouze při dávkách, přesahujících 100 mg/kg, například při dávkách 100 až 240 mg/kg.

Naproti tomu lze jednoznačnou inhibici pozorovat při perorálním podání směsi amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I v poměru 1:1 již při dávkách 20 mg/kg a vyšších, například při dávkách 20 až 80 mg/kg.

1.3 Závěr

Ze srovnání účinnosti CY-A/X-III a účinnosti směsi amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I, podaných perorální cestou, vyplývá výrazné snížení systemické resorpce (asi třikrát) v případě CY-A/X-III. Poněvadž dávkování CY-A/X-III, nezbytné k dosažení požadované účinnosti inhalační cestou je podstatně (asi 10 krát) nižší než dávkování, nezbytné pro dosažení požadovaného CY-A/X-III přičítán resorpci při perorální podání v průběhu testové procedury.

Příklad 2

Systemické resorpční charakteristiky

Ciclosporin se podává morčatům (samečkům) Dunkin-Hartley s tělesnou hmotností asi 300 až 400 g perorální cestou ve formě CY-A/X-III nebo ve formě směsi amorfního ciclosporinu a CY-A/X-I v poměru 1:1. V obou případech je účinná látka podávána ve formě gelové suspenze v karboxymethylcelulóze. Pokusná zvířata jsou rozdělena do skupin, přičemž tyto individuální skupiny pokusných zvířat přijímají Ciclosporin jako CY-A/X-III v dávkách 4, 20 a 40 mg/kg (skupiny 1 až 3), nebo jako směs amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I v dávkách 4, 20 a 40 mg/kg (skupiny 4 až 6). Před

podáním Ciclosporinu a potom 1, 2, 4 a 6 hodin po podání Ciclosporinu se pokusným zvířatům odeberou vzorky krve a v těchto vzorcích se potom stanoví hladina Ciclosporinu za použití standardní monoklonální radioimunologické testovací techniky.

Stanovením krevní hladiny Ciclosporinu po jeho podání se zjistí výrazná systemická resorpce u skupin pokusných zvířat 4 až 6. U skupin pokusných zvířat 1 až 3 nebyla zaznamenána žádná resorpce Ciclosporinu, nebo byla zaznamenána výrazně nižší resorpce Ciclosporinu po jeho podání ve srovnání a resorpcí, zjištěnou u skupin pokusných zvířat 3 a 4.

Příklad 3

Inhalovatelné galenické přípravky

V každém z následujících příkladů je CY-A/X-III použit v jemné partikulární formě, mající střední AMMPS 0,5 až 10,0, výhodně až 5,0, mikrometrů, výhodně asi 3,0 mikrometry nebo menší. Typicky mají nativní krystaly CY-A/X-III, připravené postupy, uvedenými v příkladech 1 nebo 2 výše zmíněného patentového dokumentu GB 2 211 848, a následnou mikronizací v koloidním nebo vzduchovém tryskovém mlýnu, střední AMMPS-velikost asi 9,9 mikrometru, 5 mikrometrů, 3 mikrometry nebo menší, například 2 až 3 mikrometry. Alternativně je nativním materiálem mikrokrytalický CY-A/X-III, mající střední AMMPS velikost částic nebo krystalů v rozmezí od 2 do 10 mikrometrů a připravený krystalizací za působení ultrazvuku s frekvencí asi 10 000 až 30 000 cyklů za sekundu, přičemž i tento způsob přípravy je popsán v uvedeném patentovém dokumentu GB 2 211 848.

3.1. CY-A/X-III

25 mg

Jemný partikulární CY-A/X-III se naplní do tvrdé želatinové kapsle, vhodné pro vložení do konvenčního práškového inhalačního zařízení.

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

Složky a) a b) se intimně smísí konvenčním způsobem a takto získaný homogenní práškový produkt se prosije a naplní do tvrdé želatinové kapsle, vhodné pro použití, uvedené u galenického přípravku 3.1.

3.3.	a) CY-A/X-III	150,0 mg
	b) přečištěná voda	10,0 ml
	c) hydrogenfosforečnan sodný	41,4 mg
	d) kyselina citrónová	8,0 mg
	e) chlorid sodný	74,7 mg
	f) sójový lecitin	4,0 mg
	celkem	288,1 mg

Složka a) se suspenduje ve vodném systému, obsahujícím složky b) až f), konvenčním způsobem a takto získaná suspenze se naplní do zásobníku konvenčního rozprašovacího zařízení.

Výše uvedené farmaceutické kompozice jsou použitelné pro pulmonální podání, například při léčení astmatu.

Příklad 4

Inhalační transportní charakteristiky partikulárních přípravků CY-A/X-III

Tento test se provede za použití zdvojeného impinžrového zařízení (impinžr je zařízení pro odebrání vzorků částic, suspendovaných v plynech), popsaného Hallworth-em a kol. v J. Pharm. Pharmacol, 39, 966-972 (1987), a metodiky, která je v souladu s The British Pharmacopoeia 1988, sv. II, Appendix XVII C (A 204 - A 207). Testované materiály zahrnují tryskové mletý CY-A/X-III preparát s 90 % částic, majících velikost menší než 10 mikrometrů. Testovaný materiál se do impinžrového zařízení dodá z kapsle velikosti 3 za použití Boehringerova práškového aplikátoru.

Výsledky získané pro CY-A/X-III ukazují překvapivě vysokou dodávku materiálu do spodní impinžrové komory (viz lok. cit. Hallworth a British Pharmacopoeia), což odpovídá vysokému stupni dodávky účinné látky do plic. Při jednom z těchto testů bylo ze spodní impinžrové komory získáno asi 42 % materiálu.

Zlepšení transportních charakteristik CY-A/X-III může být dosaženo smísením testovaného materiálu s jiným inertním jemným partikulárním inhalovatelným nebo neinhlovatelným ředidlem (jaké bylo například již popsáno výše) tak, aby se zvýšila nebo snížila střední velikost částic nebo hustota takto získané směsi CY-A/X-III + ředidlo oproti uvedenému testovanému materiálu.

Příklad 5

Příprava sféroidní partikulární formy CY-A/X-III

CY-A/X-III v partikulární formě, mající velikost částic v rozmezí od asi 3,0 do 40 mikrometrů, přičemž částice této formy jsou tvořeny nativními mikrokrystaly CY-A/X-III (které mají například vnější vzhled zobrazený na obr. 1), se ve formě 1% suspenze ve vodě zahřívá v autoklávu na teplotu 120 až 121 °C při tlaku asi 0,25 MPa po dobu 2 až 3 minut. Takto získaná suspenze se zfiltruje a oddělené částice se vysuší. Získaný produkt obsahuje částice CY-A/X-III, které mají v podstatě sférickou formu a průměr v rozmezí asi 3,0 až asi 40 mikrometrů (tyto částice mají vzhled, který je například zobrazen na připojených obrázcích 2 a 3).

Opakováním uvedeného způsobu s partikulárním výchozím materiálem, obsahujícím mikrokrystaly CY-A/X-III, vykrytalované za působení ultrazvuku a mající velikost částic 1,0 až 5,0 mikrometrů a střední velikost částic asi 3,0 mikrometry, a udržováním

v pohybu, například mícháním, suspenze v průběhu pobytu v autoklávu, se získá sféroidní partikulární forma CY-A/X-III, mající střední velikost částic asi 3,0 mikrometry.

Ekvivalentní výsledky se získají nahrazením výchozího materiálu produktem CY-A/X-I v nesféroidní partikulární formě.

Příklad 6

Galenické přípravky obsahující CY-A/X-III nebo CY-A/X-I ve sféroidní partikulární formě.

6.1 Forma pro intralesionální injekci

Za sterilních podmínek a za použití následujících složek se připraví suspenze CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě, jejíž částice mají průměr v rozmezí asi 3 až 40 mikrometrů, postupem popsáním v příkladu 5:

a) sféroidní partikulární CY-A/X-III	20,0 mg
b) Plysorbát 80	4,0 mg
c) natriumkarboxymethylcelulóza	5,0 mg
d) chlorid sodný	9,0 mg
e) benzylalkohol	9,0 mg
f) voda pro injekce, doplnit na finální objem	1,0 ml.

Takto získaná suspenze se naplní do injekčních ampulí pro intralesionální injekci, použitelných při léčení lupénky.

6.2. Injikovatelná forma pro nitrokloubní injekci

Za sterilních podmínek a za použití následujících složek se postupem podle příkladu 5 připraví injikovatelná forma, obsahující CY-A/Y-III ve sféroidní partikulární formě s průměrem částic v rozmezí od 1,0 do 5,0 mikrometrů:

a) sféroidní partikulární CY-A/X-III	10,0 mg
b) natriumkarboxymethylcelulóza	10,0 mg
c) Na-EDTA	2,0 mg
d) voda pro injekce, doplnit na finální objem	1,0 ml

Takto získaná kompozice se naplní do ampulí pro nitrokloubní injekci, použitelnou při léčení revmatoidní artritidy.

6.3. Inhalovatelné formy pro použití například při léčení astmatu

Tyto kompozice jsou analogické s kompozicemi, uvedenými v příkladech 3.1 až 3.3, přičemž se však použije CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě se střední AMMPS v rozmezí od 1,0 do 5,0 mikrometrů, výhodně rovnou asi 3,0 mikrometrům nebo menší, a připraví se postupem podle příkladu 5. Kompozice se prosijí a naplní například do tvrdé želatinové kapsle, vhodné pro vložení do konvenčního práškového inhalátoru a použitelné například pro léčení astmatu.

Kompozice, které jsou ekvivalentní kompozicím, popsáním ve výše uvedených odstavcích 6.1 až 6.3, mohou být připraveny tak,

že se CY-A/X-III složka nahradí CY-A/X-I ve sféroidní partikulární formě.

Příklad 7

Příprava aerosolové kompozice, obsahující Ciclosporin v roztoku v polychlorfluoruhlovodíkovém hnacím médiu

1 ppw Ciclosporinu ve formě směsi (1:1) amorfního Ciclosporinu a CY-A/X-I nebo jako CY-A/X-III se přidá ke směsi, obsahující 0,65 ppw Spanu 85, 21, 22 ppw Frigenu 113 a 21, 13 ppw Frigenu 11/12. Ciclosporinová složka se rozpustí ve Frigenových složkách za vzniku roztoku, který se plní do zásobníku konvenčního inhalčního zařízení, schopného uvolnit například 1,0, 2,0, 5,0 nebo 10,0 mg. Ciclosporinu při každé aktivaci a použitelného například při léčení astmatu.

Účinnost CY-A/X-III, použitého v souladu s vynálezem, eliminace systemické resorpce a ostatní výhody, které byly uvedeny výše, mohou být rovněž demonstrovány klinickými testy, které mohou být provedeny například následujícím způsobem.

Klinické testy

Pro klinický test byli vybráni pacienti s diagnózou chronického astmatu, včetně pacientů, kteří musí pravidelně užívat glukokortikosteroidová léčiva za účelem dosažení kontroly nad onemocněním. Tito pacienti přijímají CY-A/X-III v dávkách od 50 do 200 mg, například 100 mg, denně, podávaných v dílčích dávkách 3 až 4 krát denně, CY-A/X-III se podává v partikulární formě, obsahující:

- práškový přípravek, odvozený od v tryskovém mlýnu rozemletého nativního mikrokrystallického CY-A/X-III, majícího AMMPS v rozmezí od 0,5 do 5,0 mikrometrů, typicky asi rovnou 3,0 mikrometrům, nebo
- CY-A/X-III ve sféroidní partikulární formě, který byl například připraven postupem podle příkladu 5 a který má AMMPS v rozmezí od 1,0 do 5,0 mikrometrů, typicky rovnou asi 3,0 mikrometrům.

CY-A/X-III se dodává pulmonální cestou z konvenčního práškového rozprašovače, uvolňujícího odměřenou dávku rozprašovaného materiálu. V průběhu tohoto klinického testu se v předem stanovených intervalech měří následující parametry: nucený expiratorní objem (FEV), maximální expiratorní průtok (PEFR) a u pacientů, kteří jsou senzibilní na specifické antigeny, také obstrukce dýchacích cest po inhalaci testových dávek antigenu. Kromě toho se v průběhu celého klinického testu monitoruje požadované dávkování steroidů nebo použití jiné protizánětové protiastmatické chemoterapie. Před započítáním testu, po jeho ukončení a v případě, že se test provádí dlouhodobě, také v průběhu tohoto testu se pacientům provádí broncheolární výplach (BAL). Vzorky těchto výplachů se analyzují za účelem stanovení přítomnosti zánětových buněk, zejména eosinofilních buněk. Před započítáním klinického testu, v jeho průběhu (například ve 14 denních intervalech) a po ukončení testu

se pacientům odebírají vzorky krve. Ve všech těchto vzorcích krve se monitorují obvyklé parametry, jakož i celková koncentrace Ciclosporinu (za použití standardního monoklonálního protilátkového radioimunologického stanovení).

Výsledky získané u pacientů, kterým je podáván CY-A/X-III, jsou srovnány s výsledky, získanými u paralelní skupiny pacientů se srovnatelnou diagnózou, kterým je poskytována pouze obvyklá terapie. Alternativně je klinický test zdvojen slepým pokusem tak, že se paralelním skupinám pacientů podává i) CY-A/X-III, jak již bylo popsáno, nebo ii) pouze práškové placebo. Individuální klinické probíhají po dobu od jednoho týdne nebo méně až do 1 až 6 měsíců, kdy musí být monitorováno užívání steroidů.

U pacientů, kterým byl při klinickém testu podáván CY-A/X-III, lze pozorovat zlepšení měřených parametrů, týkajících se funkce plic, snížení počtů zánětových buněk v broncheolárním výplachu, jakož i postupné snižování dávkování steroidů nebo xan-
tinu, anebo jiné protizánětové chemoterapeutické látky v průběhu testu a to ve srovnání s kontrolními skupinami pacientů, kterým nebyl podáván CY-A/X-III, nebo kterým bylo podáváno pouze placebo. Hladina Ciclosporinu v krevních vzorcích skupiny pacientů, kterým byl podáván CY-A/X-III, je poměrně nízká až zanedbatelná. Terapie za použití CY-A/X-III je organismem dobře tolerována a nebyly zaznamenány výrazné vedlejší účinky nebo jakýkoliv nežádoucí vliv na parametry krevního séra. Z výše uvedených klinických testů vyplývá, že použití CY-A/X-III není v žádném směru problematické.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

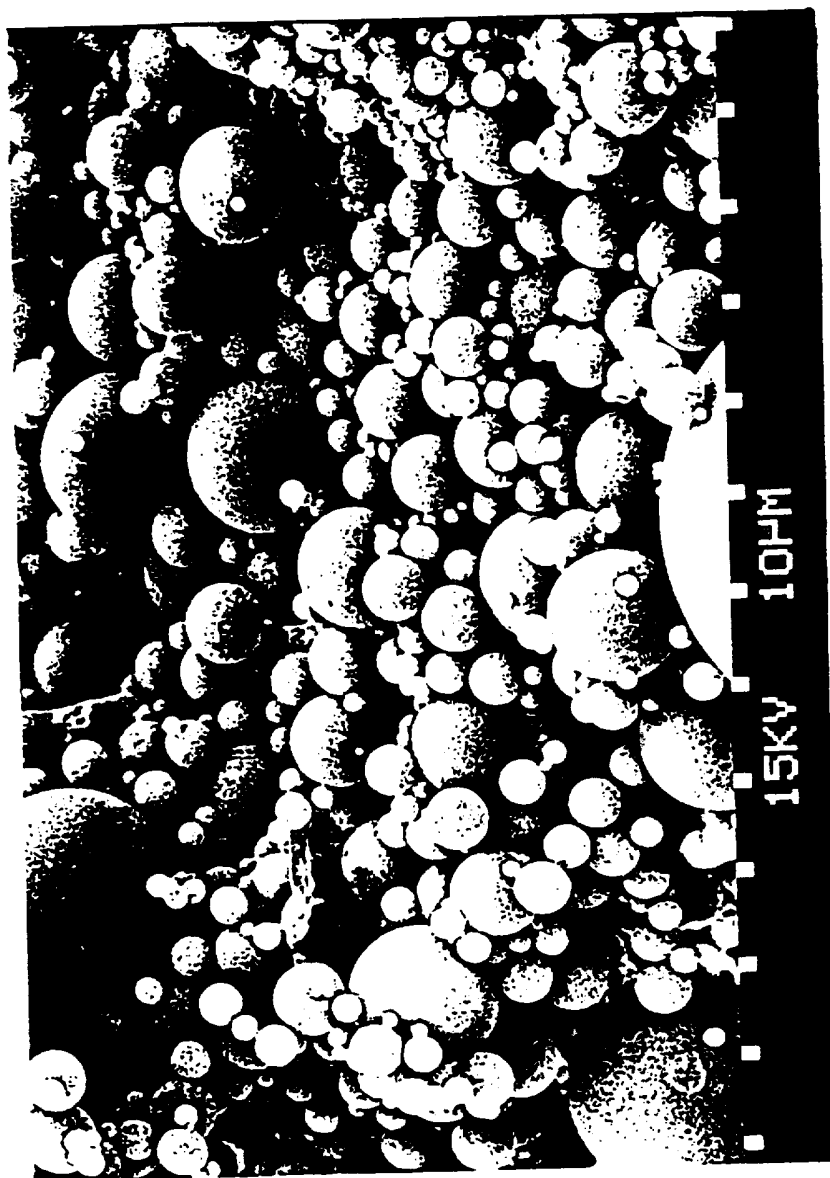
1. Farmaceutická kompozice pro pulmonální podání, v y z n a -
č e n á t í m, že jako účinnou látku obsahuje krystalický
Ciclosporin CY-A/X-III, mající rozměry krystalické mřížky
 $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$ a objem na asymetrickou
jednotku $1,804 \text{ nm}^3$.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m, že obsahuje krystalický Ciclosporin CY-A/X-III v suché
partikulární formě nebo v partikulární formě, distribuované
nebo dispergované v pulmonálně podatelném pevném nebo kapalném
ředidle nebo nosiči.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, v y z n a č e n á
t í m, že partikulární forma má aerodynamickou hmotovou
střední velikost částic menší než 10 mikrometrů, výhodněji
menší než 5 mikrometrů, zejména od 1 do 5 mikrometrů.
4. Farmaceutická kompozice podle nároků 2 a 3, v y z n a č e n á
t í m, že částice partikulární formy obsahují nativní krysta-
ly krystalického Ciclosporinu CY-A/X-III.

5. Použití krystalického Ciclosporinu CY-A/X-III, majícího rozměry krystalické mřížky $a = 1,27 \text{ nm}$, $b = 1,57 \text{ nm}$, $c = 3,63 \text{ nm}$ a objem na asymetrickou jednotku $1,804 \text{ nm}^3$, při přípravě léčiva pro pulmonální podání.
6. Použití podle nároku 5 při přípravě léčiva pro léčení zánětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest pulmonálním podáním.
7. Použití podle nároku 5 při přípravě léčiva pro léčení astmatu.
8. Použití podle některého z nároků 5 až 7, v y z n a č e n é t í m, že krystalický Ciclosporin CY-A/X-III je v partikulární formě, mající aerodynamickou hmotovou střední velikost částic menší než 10 mikrometrů.
9. Použití podle nároku 8, v y z n a č e n é t í m, že krystalický Ciclosporin CY-A/X-III je v partikulární formě, mající aerodynamickou hmotovou střední velikost částic menší než 5 mikrometrů.
10. Použití podle nároku 8, v y z n a č e n é t í m, že krystalický Ciclosporin CY-A/X-III je v partikulární formě, mající aerodynamickou hmotovou střední velikost částic rovnou od 1 do 5 mikrometrů.
11. Použití podle některého z nároků 5 až 10, v y z n a č e n é t í m, že krystalický Ciclosporin CY-A/X-III je v partikulární formě, jejíž částice obsahují nativní krystaly krystalického Ciclosporinu CY-A/X-III.

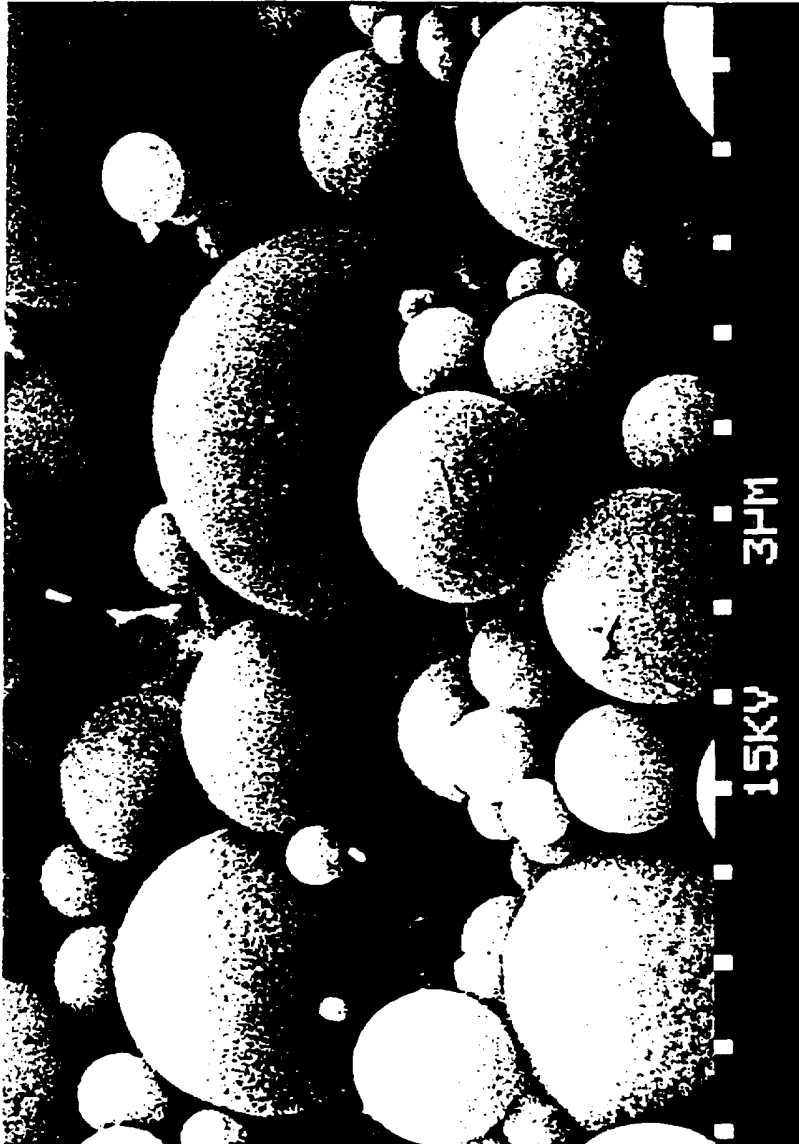
3 výkresy



OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3

Konec dokumentu
