



NUMERO DE PUBLICATION : 1002665A4

NUMERO DE DEPOT : 8801421

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C07K A61K

Date de délivrance : 30 Avril 1991

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 20 Décembre 1988 à 11h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, 4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)s par : WYMAN Gérard, SANDOZ A.G., Département des Brevets
et Marques - CH-4002 Bale SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVELLE FORME CRISTALLINE DE LA CICLOSPORINE, SA PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LA CONTENANT.

Priorité(s) 21.12.87 US USA 136230 24.03.88 US USA 172613 28.06.88 US USA 212548

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

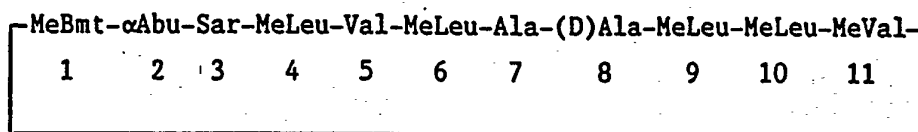
Bruxelles, le 30 Avril 1991
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

Nouvelle forme cristalline de la Ciclosporine, sa préparation et les compositions pharmaceutiques la contenant

La présente invention a pour objet une nouvelle forme cristalline de la Ciclosporine, sa préparation et les compositions pharmaceutiques la contenant.

La Ciclosporine, ou cyclosporine A, est un métabolite fongique connu de grande utilité en thérapeutique. La Ciclosporine est un undécapeptide poly-N-méthylé cyclique de formule



dans laquelle -MeBmt- signifie un reste N-méthyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-méthyl-(L)thréonyle.

La Ciclosporine ainsi que ses procédés de préparation sont décrits par exemple dans le brevet américain n° 4 117 118. Le domaine principal d'investigation clinique pour la Ciclosporine a été en tant qu'agent immunosuppresseur, en particulier en rapport avec son utilisation chez les receveurs de greffes d'organes, par exemple de greffes du coeur, de poumon, de coeur-poumon, du foie, des reins, du pancréas, de la moëlle osseuse, de la peau et de la cornée, et en particulier des greffes d'organes allogènes. Dans ce secteur, la Ciclosporine a remporté d'importants succès et a acquis une excellente réputation; elle est largement utilisée en milieu hospitalier et est à présent disponible dans le commerce sous la marque SANDIMMUN[®] ou SANDIMMUNE[®], par exemple sous forme d'un concentré pour perfusion, d'un soluté buvable et d'une solution encapsulée dans une capsule molle, ces deux dernières variantes étant décrites par exemple dans le brevet américain n° 4 388 307.

Dans le même temps, on a recherché de façon intensive des possibilités d'application de la Ciclosporine à diverses maladies auto-immunes et aux états

inflammatoires, en particulier aux états inflammatoires ayant une étiologie comprenant une composante auto-immune, comme l'arthrite (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite chronique évolutive et l'arthrite déformante) et les maladies rhumatismales, et des rapports relatifs aux résultats de ces essais effectués in vitro, sur des animaux d'essais et en clinique sont largement répandus dans la littérature. Comme maladies auto-immunes pour lesquelles on a proposé ou utilisé la Ciclosporine, on peut citer les troubles hématologiques auto-immuns (comprenant par exemple l'anémie hémolytique, l'anémie aplastique, l'anémie purement érythrocytaire et la thrombocytopénie idiopathique), le lupus érythémateux systémique, la polychondrite, la sclérodermie, la granulomatose de Wegener, la dermatomyosite, l'hépatite active chronique, la myasthénie grave, le psoriasis, la maladie de Steven-Johnson, la sprue idiopathique, l'inflammation intestinale auto-immune (comprenant par exemple la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn), le pemphigus, l'ophtalmopathie endocrine, la maladie de Graves, la sarcoïdose, la sclérose en plaques, la cirrhose du foie primaire, le diabète juvénile primaire (diabète sucré de type I), la maladie de Behcet, l'uvéite (antérieure et postérieure), la conjonctivite vernale, la kératoconjonctivite sèche, la fibrose pulmonaire interstitielle, l'arthrite psoriasique et la glomérulonéphrite (avec ou sans syndrome néphrotique, par exemple comprenant le syndrome néphrotique idiopathique ou la néphropathie à faibles changements).

Comme autre secteur de recherche on peut citer les possibilités d'utilisation de la Ciclosporine comme agent anti-parasitaire, en particulier comme agent anti-protozoaire, notamment pour l'utilisation éventuelle dans le traitement de la malaria, de la

coccidioïdomycose et de la schistosomiase, ainsi que pour supprimer la résistance des tumeurs aux agents chimiothérapeutiques, par exemple aux cytostatiques, et pour favoriser la pousse des cheveux, par exemple pour le traitement de l'alopecie.

A l'état solide, la Ciclosporine existe sous forme amorphe et sous forme cristalline. Les formes cristallines connues de la Cyclosporine sont la forme tétragonale et orthorhombique.

La forme tétragonale ($P4_1$), désignée ci-après "Cy-A/X-I" pour des raisons pratiques, est décrite ainsi que ses procédés de préparation par exemple dans la demande de brevet autrichien n° 353 961. La Cy-A/X-I a une distance réticulaire $a=b= 13,8$ Å $c= 41,2$ Å, volume par unité asymétrique = 1974 Å³, un point de fusion d'environ $140-150^{\circ}\text{C}$ et comprend environ 2 molécules de H_2O par molécule de Ciclosporine.

Une première forme orthorhombique ($P2_12_12_1$) peut être obtenue par recristallisation dans l'éther di-isopropylique comme décrit par R. Wenger dans "Sandorama" 1984/III "Total synthesis - change in molecular structure - biological effect: Ciclosporin as example". Cette forme particulière est un solvat de Ciclosporine et d'éther di-isopropylique (environ 1:2), avec une distance réticulaire de $a = 12,5$ Å, $b = 22,9$ Å, $c = 28,4$ Å, volume par unité asymétrique = 2027 Å³ et un point de fusion d'environ 150°C . Les cristaux orthorhombiques du solvat de Ciclosporine peuvent être obtenus par recristallisation de solutions supersaturées de Ciclosporine dans un milieu solvant approprié, pendant des périodes de temps prolongées. Ainsi la forme orthorhombique du solvat de Ciclosporine et d'éther di-isopropylique préparée par Wenger est obtenue par addition d'une solution concentrée de Ciclosporine dans du chlorure de méthylène (dans

lequel la Ciclosporine est facilement soluble) à de l'éther di-isopropylique (dans lequel la Ciclosporine est relativement moins soluble) et évaporation du chlorure de méthylène. La cristallisation dans l'éther di-isopropylique restant est ensuite effectuée pendant environ 7 jours à la température ambiante. Pour des raisons pratiques, la forme cristalline orthorhombique de ce solvat de Ciclosporine sera désignée ci-après "Cy-A/X-II".

Une autre forme orthorhombique ($P2_12_12_1$) a été identifiée à présent, caractérisée par l'absence totale ou substantielle de tout solvant, c'est-à-dire constituée substantiellement de Ciclosporine libre ou étant essentiellement constituée de Ciclosporine libre.

Les dimensions du réseau cristallin de la forme orthorhombique de Ciclosporine exempte de solvant ou non solvatée, sont $a = 12,7\text{\AA}$, $b = 15,7\text{\AA}$, $c = 36,3\text{\AA}$, volume par unité asymétrique = $1804\text{\AA}^3$. Le point de fusion est compris entre environ 180 et environ 190°C, jusqu'à 195°C, en fonction par exemple du degré de pureté et de l'origine comme indiqué aux exemples 1 et 2 ci-après, dans lesquels les méthodes spécifiques pour l'obtention de cette forme sont décrites. Pour des raisons pratiques la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée (ou exempte de solvant) sera désignée ci-après "Cy-A/X-III". D'autres données caractéristiques (diffraction aux rayons X de la poudre) pour la Cy-A/X-III sont fournies dans le tableau III et la figure IV ci-après, ainsi que les données correspondantes pour la Cy-A/X-I et la Cy-A/X-II.

En dépit du succès considérable et de la réputation de la Ciclosporine et en dépit de sa grande contribution à la science médicale, en particulier dans le secteur des greffes d'organes, son utilisation

pratique n'est pas encore idéale et exempte de problèmes. Une des difficultés réside dans la mise à disposition de formes galéniques permettant une administration commode et entièrement satisfaisante ou mieux appropriée au traitement de maladies spécifiques ou d'états pour lesquels la Ciclosporine a déjà été reconnue comme un médicament de choix potentiel.

Ces difficultés sont imputables en partie aux caractéristiques physiques particulières de la Ciclosporine, par exemple à sa solubilité ou compatibilité (expérimentée jusqu'à présent) relativement limitée avec les véhicules disponibles et pharmaceutiquement applicables. De telles difficultés sont liées à la nature même de certaines maladies pour lesquelles la Ciclosporine représente une première thérapie potentielle ainsi qu'à l'apparition d'effets secondaires indésirables que la Ciclosporine peut provoquer après une administration par voie orale. On a par exemple mis en évidence l'efficacité de la Ciclosporine dans le traitement du psoriasis après une administration par voie orale. Le psoriasis est une maladie très répandue provoquant de graves souffrances aux patients et pour lequel il n'existe pas actuellement de traitement efficace et généralement accepté. Les personnes souffrant de psoriasis constituent de toute évidence une population nécessitant un traitement efficace. Alors que tout porte à croire que la Ciclosporine pourrait combler ce besoin, il semble peu probable que l'administration de Ciclosporine par voie orale soit justifiée comme moyen classique de traitement du psoriasis. De telles considérations s'appliquent au traitement par exemple de maladies oculaires telles que l'uvéite postérieure et la kérato-conjonctivite sèche.

On a proposé divers systèmes pour l'admi-

nistration de la Ciclosporine, y compris des formes galéniques destinées à une application topique ou dermique ou à une application ophthalmique, à savoir une application topique sur l'oeil, par exemple pour une utilisation possible dans le traitement du psoriasis ou d'autres maladies dermatologiques, par exemple la dermatose atopique et l'alopecie, ou pour le traitement de l'uvéite. De tels systèmes n'ont jusqu'ici pas donné de résultats remarquables ou ne se sont pas révélés tout à fait satisfaisants.

C'est ainsi qu'on a mentionné diverses tentatives pour traiter des patients souffrant de psoriasis en appliquant directement à l'endroit de la lésion psoriatique le soluté buvable connu, mais cela n'a été que peu satisfaisant ou pas satisfaisant du tout et n'a pas non plus été très concluant chez des patients souffrant de dermatose atopique. De même, alors que l'application topique sur l'oeil s'est révélée efficace comme moyen de prévention, par exemple en matière de rejet d'une greffe de la cornée ou pour traiter la maladie dans le segment antérieur de l'oeil, on n'a cependant pas décrit jusqu'à présent de formulation destinée à l'application topique qui permette un traitement facile, sûr ou efficace des maladies qui affectent les sites plus profonds de l'oeil, par exemple pour le traitement général de l'uvéite, y compris de l'uvéite postérieure.

On a rencontré des difficultés similaires en ce qui concerne le développement d'autres systèmes d'administration de la Ciclosporine, par exemple sous forme injectable, par exemple appropriée pour l'injection intra-articulaire dans le traitement local de l'arthrite, par exemple comme indiqué plus haut, ou pour une injection à travers la lésion, par exemple dans le traitement de lésions psoriatiques graves, ou

en ce qui concerne de nouveaux systèmes d'administration par voie orale, ayant par exemple une bio-disponibilité modifiée ou des caractéristiques modifiées de libération de la substance.

Jusqu'à présent, les tentatives pour formuler la Ciclosporine ont consisté à utiliser le composé en solution ou, dans une moindre mesure, sous forme amorphe ou sous forme de Cy-A/X-I, cette dernière étant, par exemple, la forme cristalline identifiée par exemple pour l'autorisation de mise sur le marché. En dépit des efforts considérables déployés pour trouver des formes nouvelles ou améliorées, le soluté buvable et et le concentré pour perfusion déjà mentionnés sont cependant demeurés les seuls systèmes d'administration largement utilisés.

Selon l'invention, La Demanderesse a trouvé maintenant de façon surprenante que les formes cristallines orthorhombiques de la Ciclosporine, par exemple la Cy-A/X-II et, en particulier, la Cy-A/X-III, présentent des avantages pour la préparation de diverses formes galéniques de la Ciclosporine.

On a trouvé en particulier que de telles formes cristallines peuvent être utilisées pour préparer des formes galéniques contenant de la Ciclosporine sous une forme stable de fines particules et/ou ayant une stabilité ou des propriétés de libération améliorées. Cela ouvre la voie à la préparation de systèmes nouveaux et améliorés de libération de la Ciclosporine, possédant par exemple des caractéristiques de libération prolongée ou retardée de Ciclosporine, et/ou adaptés ou appropriés au traitement de maladies ou d'états résistant à un traitement à la Ciclosporine ou pour lesquels un traitement classique à la Ciclosporine est moins approprié. On a trouvé plus spécialement qu'en utilisant de telles formes cristal-

lines, par exemple sous forme de fines particules comme indiqué plus haut, on peut obtenir des formes galéniques appropriées pour une application topique ou dermique ou pour une application topique sur l'oeil, dans le traitement de maladies ou d'états affectant la peau ou l'oeil, comme indiqué plus haut, en particulier dans le traitement du psoriasis, de la dermatite atopique, de la dermatite de contact, des symptômes oculaires de la maladie de Behcet, de l'uvéite et de la kérato-conjonctivite sèche. L'utilisation de telles formes cristallines permet également la préparation de formes injectables de la Ciclosporine présentant des caractéristiques de libération prolongée ou retardée et donc d'une utilité particulière, par exemple pour le traitement de maladies ou d'états pour lesquels la fréquence requise d'administration pourrait faire obstacle à son utilité, par exemple pour le traitement de l'arthrite ou de maladies similaires des articulations par injection intra-articulaire ou pour le traitement du psoriasis ou de maladies similaires de la peau par injection dans la lésion.

A cet égard, on a trouvé que les formes cristallines orthorhombiques, en particulier la Cy-A/X-III, sont mieux adaptées que les autres formes disponibles, en particulier la Ciclosporine amorphe ou la Cy-A/X-I, par exemple en termes de propriétés physico-chimiques, spécialement en matière de stabilité et de caractéristiques de libération, c'est-à-dire la libération de Ciclosporine à partir du réseau cristallin, et en termes de possibilités de manipulations nécessaires pour préparer des formes galéniques. La Cy-A/X-III est nouvelle et est la forme cristalline orthorhombique préférée pour une utilisation galénique et/ou thérapeutique selon l'invention. Dans un premier aspect, l'invention concerne donc:

A la Cy-A/X-III, c'est-à-dire la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée, en particulier:

A¹ la Cy-A/X-III ayant une distance réticulaire ou d'autres caractéristiques physiques telles que définies plus haut, et/ou

A² la Cy-A/X-III ayant les caractéristiques de diffraction aux rayons X de la poudre telle que définie dans le tableau III ou la figure IV.

La présente invention concerne également:

B un procédé de préparation de la Cy-A/X-III, procédé selon lequel on cristallise la Ciclosporine dans un milieu donnant naissance à la Cy-A/X-III et on récupère la Cy-A/X-III ainsi obtenue.

Les milieux appropriés donnant naissance à la Cy-A/X-III pour une utilisation dans le procédé décrit ci-dessus, sont en particulier les milieux solvant pour la Ciclosporine constitués de solvants à poids moléculaire élevé, par exemple ayant un poids moléculaire > 200. Les milieux particulièrement appropriés comprennent les éthers à poids moléculaire élevé, en particulier les éthers polymères, par exemple les éthers polyoxyalkyléniques, par exemple les polyéthylèneglycols et les polypropylèneglycols. Comme exemples d'éthers polymères appropriés, on peut citer les polyéthylèneglycols et les polypropylèneglycols, ayant par exemple un poids moléculaire > 200; les esters polyéthylèneglycoliques du glycérol, par exemple les ricinoléates polyéthylèneglycoliques du glycérol et les oxystéarates polyéthylèneglycoliques du glycérol, par exemple ceux disponibles sous les marques "Cremophor EL" et "Cremophor RH" (voir Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe" 2^{ème} édition, vol. 1, p. 257 et 258); les esters polyoxyéthyléniques du sorbitane, par exemple ceux commercialisés sous la marque "Tween" (voir

Fiedler, 2, p. 972-975); les esters polyoxyéthyléniques, par exemple les esters polyoxéthyléniques de l'acide stéarique, par exemple ceux commercialisés sous la marque "Myrj" (voir Fiedler, 2, p. 636); et les produits de trans-estérification de triglycérides d'huiles naturelles avec des polyols polyoxyalkyléniques, comprenant les produits de trans-estérification de l'huile de maïs, de l'huile de noyaux, de l'huile d'amande douce, de l'huile d'arachides, de l'huile d'olive, de l'huile de palme et leurs mélanges, avec les polyéthylèneglycols, en particulier les polyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire compris entre 200 et 800, par exemple ceux commercialisés sous la marque "Labrafil" (voir Fiedler, p. 539). Les milieux spécialement appropriés comprennent les polyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire compris entre environ 200 et environ 600, en particulier entre environ 300 et environ 400.

On notera que le milieu donnant naissance à la Cy-A/X-III peut comprendre un ou plusieurs composants en plus de ceux indiqués plus haut, par exemple des alcools à faible poids moléculaire et/ou de l'eau, servant à modifier les caractéristiques de cristallisation et/ou du solvant. Un milieu donnant naissance à la Cy-A/X-III et particulièrement approprié, est celui comprenant environ 0,5 partie en volume d'éthanol, environ 8,0 parties en volume de polyéthylèneglycol (300) et environ 1,0 partie en volume de H₂O.

Le procédé de l'invention comprend d'abord

la dissolution à une température élevée de la Ciclosporine, par exemple sous forme amorphe ou tétragonale, dans le milieu choisi donnant naissance à la Cy-A/X-III. La température de dissolution dépend bien sûr du milieu particulier choisi, mais se situe en général à $>40^{\circ}\text{C}$, plus spécialement à $>50^{\circ}\text{C}$. Dans le cas de milieu à base de polyéthylèneglycol, la température de dissolution est généralement $>70^{\circ}\text{C}$, par exemple entre environ 75°C et 130°C . La solution obtenue contient de façon appropriée $>5\%$ en poids de Ciclosporine, de préférence $>10\%$, par exemple jusqu'à environ 40-60%, de préférence jusqu'à un maximum de 20% en poids par rapport au poids total de la solution. La cristallisation de la Ciclosporine est ensuite effectuée par refroidissement, de façon appropriée pendant un intervalle de temps prolongé, par exemple entre 10 et 35 minutes ou plus, en fonction de la dimension désirée des cristaux.

Si nécessaire, des procédés de nucléation peuvent être effectués, par exemple par traitement aux ultra-sons ou par addition de germes. Lorsqu'on utilise des milieux éthanol/polyéthylèneglycol/ H_2O donnant naissance à des cristaux, par exemple comme décrit plus haut, on a trouvé par exemple que la nucléation peut être facilement effectuée à des températures comprises entre environ 60°C et 90°C , par exemple entre 65°C et 85°C par application de vibrations ultra-soniques à environ 20.000 c.p.c. (cycles par seconde). Comme indiqué à l'exemple 2 ci-après, en continuant ainsi le traitement aux ultra-sons pendant la durée de la cristallisation, on peut obtenir des micro-cristaux très fins et de dimension relativement constante.

La vitesse de croissance des cristaux et la dimension des cristaux obtenus dépend bien sûr du milieu particulier choisi et des conditions sous les-

quelles est effectuée la cristallisation, par exemple si le traitement est effectué aux ultra-sons ou non et à quelle fréquence. Pour une utilisation selon l'invention, par exemple pour la préparation de formes galéniques comme décrit ci-après, la Cy-A/X-III est utilisée de préférence sous forme de fines particules, ayant par exemple une dimension moyenne inférieure à 200 μM , comprise par exemple entre 0,5 et 200 μM . Lorsque les cristaux obtenus initialement ont une dimension relativement importante, des préparations de particules aux dimensions désirées peuvent naturellement être obtenues selon les procédés habituels permettant une réduction de la dimension des particules, par exemple par broyage, pulvérisation, micronisation ou autres procédés destinés à réduire la dimension des particules. Alors que les préparations obtenues de cette manière peuvent être tout à fait appropriées pour certaines applications, par exemple pour la préparation de compositions topiques destinées à être appliquées sur la peau, l'utilisation des procédés de broyage ou de procédés équivalents n'est pas préférée dans la plupart des cas. Les raisons en sont que les produits issus de tels procédés ont tendance à avoir une distribution de la dimension des particules relativement large et une structure relativement grossière ou abrasive en raison de la cassure des cristaux. En outre, ces procédés ont tendance à détruire les caractéristiques physiques de la surface naturelle des cristaux et il est difficile et coûteux d'opérer tout en maintenant les conditions requises de stérilité, par exemple lors de la préparation de formes galéniques pour une administration intra-articulaire. C'est pour ces raisons qu'on préfère habituellement effectuer le procédé de l'invention de telle manière qu'on obtienne des cristaux, par exemple des micro-cristaux, ayant une

dimension située dans l'intervalle final désiré de dimension des particules. Ainsi pour une utilisation dans la préparation par exemple de compositions destinées à une administration par voie intra-articulaire ou parentérale, on utilisera de préférence des préparations de particules de Cy-A/X-III sous forme micro-cristalline non fragmentée (c'est-à-dire des micro-cristaux de Cy-A/X-III à l'état natif ou non fragmenté, qui n'ont pas été soumis par exemple à un broyage, à une micronisation ou à tout autre procédé de réduction de la dimension des particules).

Pour obtenir des micro-cristaux de Cy-A/X-III qui peuvent être utilisés directement sans qu'il soit nécessaire de les fragmenter comme décrit ci-dessus, on effectue le procédé de l'invention sous agitation, par exemple à 200-300 tpm, passant par exemple à 700 tpm pendant la cristallisation et, spécialement, par application de vibrations ultrasoniques, par exemple comprises entre 10 000 et 30 000 cycles par seconde, avantageusement d'environ 20 000 cycles par seconde.

En faisant varier le milieu donnant naissance à la Cy-A/X-III et en réglant la vitesse de refroidissement et le degré d'agitation pendant la cristallisation selon des techniques connues des spécialistes et décrites ci-après dans les exemples, on peut préparer des micro-cristaux de Cy-A/X-III ayant une dimension moyenne variée, par exemple comme décrit plus haut ou comme indiqué ci-après pour l'utilisation en relation avec les types individuels de formes galéniques selon l'invention.

Comme indiqué précédemment, la cristallisation selon le procédé de l'invention est effectuée de façon appropriée sous des conditions stériles. La purification de la Cy-A/X-III obtenue peut être

effectuée selon les méthodes habituelles, par exemple par rinçage avec du polyéthylèneglycol (300) et de l'eau par exemple dans un rapport 3-4:1 parties en poids, et/ou lavage à l'eau chaude, comme décrit dans les exemples. La Cy-A/X-III ainsi obtenue est, de façon appropriée, récupérée exempte ou substantiellement exempte de Ciclosporine sous n'importe quelle autre forme, de préférence sous une forme pure ou substantiellement pure. L'étape de rinçage décrite plus haut permet d'éviter la formation de Ciclosporine amorphe.

L'invention concerne également une Ciclosporine préparée selon l'un quelconque des procédés décrits plus haut ainsi que

- A³ la Cy-A/X-III selon l'un quelconque des points A à A² précédents, exempte ou substantiellement exempte de Ciclosporine sous une autre forme, par exemple exempte ou substantiellement exempte de Ciclosporine sous forme amorphe, de Cy-A/X-I ou de Cy-A/X-II;
- A⁴ la CY-A/X-III selon l'un quelconque des points A à A³ précédents, sous forme pure ou substantiellement pure;
- A⁵ la CY-A/X-III selon l'un quelconque des points A à A⁴ précédents, sous forme de fines particules, ayant par exemple les caractéristiques de dimension de particules telles que décrites plus haut ou ci-après, par exemple en rapport avec les formes galéniques contenant la Cy-A/X-III;
- A⁶ la CY-A/X-III selon l'un quelconque des points A à A⁵ précédents, constituée de façon prédominante ou constituée entièrement ou presque entièrement de cristaux non fragmentés, par exemple la Cy-A/X-III selon A⁵ dans laquelle les particules sont constituées de façon prédominante ou constituées entièrement ou presque entièrement de micro-cristaux non

fragmentés; et

- A⁷ la CY-A/X-III selon l'un quelconque des points A à A⁶ précédents à l'état stérile ou substantiellement stérile, par exemple à un état approprié pour une utilisation pharmaceutique, par exemple pour une administration par voie parentérale, par exemple une injection intra-articulaire.

L'invention concerne en outre:

- C une composition pharmaceutique comprenant
- a) comme substance active une Ciclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques et
 - b) un diluant ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

La Ciclosporine peut être présente dans les compositions de l'invention sous n'importe quelle forme de cristaux orthorhombiques, par exemple sous forme de Cy-A/X-II ou de Cy-A/X-III. Toutefois, l'utilisation de la Cy-A/X-II est généralement moins préférée en raison de ses propriétés physico-chimiques qui sont moins appropriées pour une utilisation en termes de tolérance et d'aptitude d'utilisation pour la préparation de formes galéniques efficaces à base de Ciclosporine. Plus préférablement, la Ciclosporine est présente dans les compositions de l'invention sous forme de Cy-A/X-III, par exemple selon l'un quelconque des points A à A⁷ indiqués plus haut.

Bien que la Ciclosporine soit présente dans les compositions de l'invention sous forme solide (cristalline), les compositions elles-mêmes peuvent avoir n'importe quelle constitution appropriée. Les compositions selon l'invention comprennent donc des formes solides telles que gélules, comprimés, dragées, poudres et granulés, des formes semi-solides telles que pommades, gels, crèmes et pâtes, ainsi que des formes liquides telles que celles comprenant la Ciclosporine

sous forme de fines particules (par exemple sous forme micronisée ou de micro-particules), mises en suspension ou dispersées dans un diluant ou un véhicule pharmaceutique liquide, dans lequel la forme cristalline choisie peut être conservée.

Les compositions de l'invention comprennent les systèmes constitués d'une phase ou d'un compartiment unique contenant la Ciclosporine, par exemple les crèmes, gels et pommades simples etc..., ou des gélules ou ampoules simples à un compartiment, par exemple des capsules de gélatine dures ou molles ou des ampoules pour injection, ainsi que les systèmes comprenant plusieurs phases ou compartiments. Ainsi, l'invention dit être comprise comme englobant par exemple des compositions comprenant une phase ou un compartiment contenant la Ciclosporine et une ou plusieurs phases ou compartiments ne contenant pas la Ciclosporine, par exemple des phases d'enrobage, de véhicule, retard, ou placebo, ou des phases ou des compartiments comprenant d'autres substances actives ou d'autres adjuvants. L'invention comprend donc par exemple: les comprimés enrobés constitués d'un noyau contenant la Ciclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques entouré par exemple par des phases d'enrobage ne contenant pas de Ciclosporine; les comprimés doubles dans lesquels la Ciclosporine sous forme orthorhombique se trouve soit dans le noyau, soit dans l'enveloppe; les granulés mixtes comprenant une première phase de granulés comprenant de la Ciclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques et une seconde phase de granulés exempte de Ciclosporine; et les capsules à fente ayant deux ou plusieurs compartiments, séparés par exemple par une paroi interne, l'un contenant de la Ciclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques et l'autre pas. D'autres alternatives sont évidentes pour les

spécialistes. Dans les compositions de l'invention, la Ciclosporine est présente de façon prédominante ou, de préférence, entièrement ou presque entièrement sous forme de cristaux orthorhombiques, par exemple sous forme de Cy-A/X-III.

Les compositions de l'invention comprennent avantageusement au moins une phase ou un compartiment contenant la Ciclosporine sous forme de cristaux orthorhombiques, par exemple la Cy-A/X-III, où la Ciclosporine est répartie uniformément. De tels systèmes comprennent par exemple les crèmes, pommades, et gels homogènes et analogues, ainsi que les systèmes liquides dans lesquels la Ciclosporine cristalline qu'ils contiennent est ou peut être facilement répartie de manière homogène, par exemple par agitation manuelle.

Les compositions selon l'invention peuvent inclure les formes appropriées pour une application topique, par exemple pour une application dermique ou topique sur l'oeil; pour une administration par voie parentérale, par exemple par perfusion ou par injection, y compris par injection par voie sous-cutanée ou intra-musculaire et, en particulier, pour une injection dans la lésion ou intra-articulaire; ainsi que les formes destinées à une administration par voie entérale, par exemple des suppositoires, des ovules et analogues, et les formes pour une administration par voie orale. Les formes entérales, par exemple les formes orales sont toutefois moins préférées.

La Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, par exemple la Cy-A/X-III, est présente dans les compositions de l'invention de préférence sous forme de fines particules, par exemple sous forme micronisée, de micro-particules ou sous forme micro-cristalline non fragmentée comme décrit plus haut. La

dimension appropriée des particules dépend bien sûr de la nature particulière de la composition, de l'utilisation à laquelle elle est destinée, de son mode d'application et des effets désirés. En général toutefois, la dimension moyenne des particules est avantageusement comprise entre 0,5 et 200 μM . Les ordres de grandeur pour les formes orales, topiques ou injectables sont en outre indiqués ci-après.

Formes topiques: appropriées par exemple pour une application dermique ou topique sur l'oeil, par exemple pour le traitement du psoriasis ou de la dermatose atopique ou de maladies ou d'états de l'oeil nécessitant un traitement immuno-suppresseur, par exemple l'uvéite, la conjonctivite, y compris la kérato-conjonctivite sèche ou la kérato-conjonctivite vernale, ou les greffes de cornées.

Les gels, crèmes, pommades et analogues destinés à une application par voie topique ou dermique peuvent être préparés selon l'une quelconque des techniques connues et habituellement utilisées dans la technique, par exemple en combinant la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique avec une matière de base coulable, par exemple un gel aqueux, par exemple un gel à base d'éther cellulosique, et addition d'agents tensio-actifs, d'épaississants appropriés etc..., comprenant par exemple l'aérosil.

La Ciclosporine est présente de préférence sous forme de fines particules, par exemple ayant une dimension moyenne des particules comprise entre 0,5 et 200 μM . La dimension moyenne des particules est de préférence inférieure à 60-80 μM , plus préférablement inférieure à 40 μM , spécialement inférieure à 30 μM et tout particulièrement inférieure à 20 μM . Les particules ont avantageusement une distribution de la dimension de particules aussi étroite que possible. De

préférence, toutes les particules sont essentiellement inférieures à 60-80 μM .

Les compositions de l'invention destinées à une utilisation ophtalmique topique, c'est-à-dire à une application sur l'oeil, peuvent comprendre par exemple des suspensions ou des dispersions suffisamment épaisses présentées par exemple sous forme de préparations visqueuses pour gouttes ophtalmiques ou de crèmes ou de gels pour une application sur l'oeil. Dans le cas de compositions destinées à une application sur l'oeil, la dimension moyenne des particules de Ciclosporine cristalline est avantageusement inférieure à 25 μM . Plus préférablement, toutes les particules présentes sont inférieures à 25 μM . La dimension moyenne des particules pour de telles gouttes ophtalmiques est comprise avantageusement entre 0,1 ou, de préférence, entre environ 0,5 et environ 20 μM ou, de préférence, environ 10 μM .

La teneur en composant hydrophile/lipophile du système servant de véhicule pour une utilisation dans les formes destinées à une application dermique ou pour une utilisation dans les préparations destinées à une application sur l'oeil peut varier, par exemple, en fonction de la surface particulière sur laquelle on applique la composition, par exemple en fonction des caractéristiques de la zone de peau particulière à traiter.

Les compositions destinées à une application topique, en particulier dermique, comprennent avantageusement un milieu véhicule dans lequel la substance active (la Ciclosporine) est seulement faiblement soluble. Avantageusement, la solubilité de la Ciclosporine (par exemple la Cy-A/X-III) dans de telles compositions est inférieure à 10%, de préférence inférieure à 1,0% en poids. La solubilité est plus préférablement

inférieure à 0,1%, tout spécialement inférieure à 0,001% en poids.

Les milieux véhicules appropriés comprennent les véhicules hydrophiles, miscibles dans l'eau, ainsi que les véhicules hydrophobes.

Les véhicules hydrophiles, miscibles dans l'eau ont avantageusement une volatilité relativement faible. Comme exemples de véhicules appropriés appartenant à cette classe on peut citer les polyalkylène-glycols liquides, le propylèneglycol, le glycérol et l'éthylèneglycol. Comme polyalkylèneglycols appropriés, on peut citer en particulier les polyéthylèneglycols liquides, ayant par exemple un poids moléculaire moyen allant jusqu'à 600, de préférence compris entre 250 et 450, spécialement d'environ 300.

Les compositions selon l'invention, destinées par exemple à une application par voie topique, comprennent donc:

- C¹ a) la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, de préférence sous forme cristalline orthorhombique non solvatée, par exemple la Cy-A/X-III, par exemple telle que définie à l'un quelconque des points A à A' précédents;
- b) un véhicule hydrophile, miscible dans l'eau, par exemple comme décrit plus haut, et éventuellement
- c) de l'eau à usage pharmaceutique.

La quantité de composant (a) présent est avantageusement comprise entre environ 0,1 et environ 30,0%, spécialement entre environ 0,5 ou 1,0 et 20%, par exemple d'environ 1,0, 2,0, 5,0 ou 10% en poids par rapport au poids total de la composition. Les composants (b) et (c) sont présents avantageusement dans un rapport compris entre 1:0 et 1:20 parties en poids. Les composants (b)

et (c) sont présents plus préférablement dans un rapport compris entre 1:0,5 et 1:5, par exemple entre 1:1 et 1:3, spécialement entre 1:1,5 et 1:2,5 parties en poids.

De telles compositions comprennent avantageusement également:

d) un agent tensio-actif.

Les composants (d) appropriés comprennent entre autre

d¹ les produits de trans-estérification de triglycérides d'huiles végétales naturelles avec des polyols polyoxyalkyléniques. De tels produits de trans-estérification sont connus des spécialistes et peuvent être obtenus par exemple selon les procédés généraux décrits dans le brevet américain n° 3 288 824. Ils comprennent les produits de trans-estérification de diverses huiles végétales naturelles (par exemple non-hydrogénées), par exemple l'huile de maïs, l'huile de noyaux, l'huile d'amande douce, l'huile d'arachide, l'huile d'olive et l'huile de palme et leurs mélanges, avec des polyéthylèneglycols, en particulier avec des polyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire moyen compris entre 200 et 800. Les produits préférés sont ceux obtenus par trans-estérification de 2 parties molaires d'un triglycéride d'huile végétale naturelle avec 1 partie molaire de polyéthylèneglycol (par exemple d'un poids moléculaire moyen compris entre 200 et 800). Diverses formes de produits de trans-estérification de cette classe sont connus et commercialisés sous la marque Labrafil [voir Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe", 2^{ème} édition révisée et complétée (1981), vol. 2, page 539]. Les

produits spécialement utiles comme composants des compositions de l'invention sont: le Labrafil M 1944 CS, un produit de trans-estérification de l'huile de noyaux avec du polyéthylèneglycol, ayant un indice d'acide d'environ 2, un indice de saponification de 145-175 et un indice d'iode de 60-90; et le Labrafil M 2130 CS, un produit de trans-estérification d'un glycéride en C_{12} - C_{18} avec polyéthylèneglycol, ayant un point de fusion compris entre environ 35 et 40°C, un indice d'acide <2, un indice de saponification d'environ 185-200 et un indice d'iode <3.

- d² Les produits de réaction d'une huile de ricin naturelle ou hydrogénée avec de l'oxyde d'éthylène. De tels produits peuvent être obtenus selon les méthodes connues, par exemple par réaction d'une huile de ricin naturelle ou hydrogénée avec l'oxyde d'éthylène, par exemple dans un rapport molaire compris entre environ 1:35 et environ 1:60, avec élimination éventuelle du polyéthylèneglycol du produit, par exemple selon les méthodes décrites dans les demandes de brevet allemand 1 182 388 et 1 518 819. Les divers agents tensio-actifs commercialisés sous la marque Cremophor sont particulièrement appropriés. Les produits spécialement appropriés sont le Cremophor RH 40 ayant un indice de saponification d'environ 50-60, un indice d'acide <1, un indice d'iode <1, une teneur en eau (Fischer) <2%, une valeur n_D^{60} d'environ 1,453-1,4578 et une valeur HLB d'environ 14-16; le Cremophor RH 60 ayant un indice de saponification d'environ 40-50, un indice d'acide <1, un indice d'iode <1, une

teneur en eau (Fischer) de 4,5-5,5%, une valeur n_D^{25} d'environ 1,453-1,57 et une valeur HLB d'environ 15-17; et le Cremophore EL ayant un poids moléculaire d'environ 1630, un indice de saponification d'environ 65-70, un indice d'acide d'environ 2, un indice d'iode d'environ 28-32 et une valeur n_D^{25} d'environ 1,471. Les divers agents tensio-actifs commercialisés sous la marque Nikkol, par exemple le Nikkol HCO-60, sont également appropriés. Ledit produit Nikkol HCO-60 est un produit de réaction de l'huile de ricin hydrogénée avec de l'oxyde d'éthylène présentant les caractéristiques suivantes: indice d'acide de 0,3; indice de saponification de 47,4; valeur hydroxy de 42,5; pH (5%) de 4,6; couleur APHA = 40; point de fusion de 36,0°C; point de congélation de 32,4°C; teneur en H₂O (% KF) de 0,03.

d³ Les esters d'acide gras avec des éthers polyoxyéthyléniques du sorbitane ou les polysorbates, par exemple ceux connus et commercialisés sous les marques Tween et Armotan (voir Fiedler, 2, p. 745-746 et 972-975) comprenant les produits Tween

20 [monolaurate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

40 [monopalmitate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

60 [monostéarate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

65 [tristéarate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

80 [monooléate de polyoxyéthylène(20)-sorbitane],

85 [trioléate de polyoxyéthylène(20)-

- sorbitane],
21 [monolaurate de polyoxyéthylène(4)-sorbitane],
61 [monostéarate de polyoxyéthylène(4)-sorbitane], et
81 [monooléate de polyoxyéthylène(5)-sorbitane].
- d⁴ Les esters d'acides gras d'éther polyoxyéthyléniques, par exemple les esters de l'acide stéarique avec des éthers polyoxyéthyléniques comme ceux connus et commercialisés sous la marque Myrj (voir Fiedler, 2, p. 636) ainsi que les esters d'acides gras d'éthers polyoxyéthyléniques connus et commercialisés sous la marque Cetiol HE (voir Fiedler, 1, p. 228) et les éthers polyoxyéthyléniques d'alcools gras, par exemple les éthers stéaryliques, oléyliques ou cétyliques polyoxyéthyléniques, par exemple ceux connus et commercialisés sous la marque Brij (voir Fiedler, 1, 184-186), par exemple Brij 78 et 96, et Cetomacrogel 1000 (voir Fiedler, 1, 229).
- d⁵ les co-polymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène, comme ceux connus et commercialisés sous les marques Pluronic et Emkalyx (voir Fiedler, 2, p. 720-722).
- d⁶ Les esters d'acides gras avec le sorbitane, par exemple ceux connus et commercialisés sous la marque Span, comprenant par exemple les esters monolauryliques, monopalmitiques, monostéaryliques, tristéaryliques, monooléyliques et trioléyliques du sorbitane (voir Fiedler, 2, p.850-851).
- d⁷ Les glycérides partiels, par exemple les produits comprenant des composants mono- et/ou

di-glycérides, par exemples des agents tensio-actifs à base de mélanges de mono-/di-/tri-glycérides/glycérol, ainsi que, par exemple, les monostéarates du glycérol et les monooléates du glycérol. Comme exemples de tels produits on peut citer ceux connus et commercialisés sous les marques Imwitor (voir Fiedler, 1, 491), par exemple Imwitor 191 et Imwitor 780 et Softigen (voir Fiedler, 2, 833), par exemple Softigen 701.

- d⁸. Les agents tensio-actifs ioniques ou les agents émulsifiants tels que le laurylsulfate de sodium et le cétostéarylsulfate de sodium.

Lorsque les composants (d) sont présents, ils représentent de préférence une quantité maximale de 30%, plus préférentiellement jusqu'à 15% en poids, par rapport au poids total de la composition. Les composants (d) représentent spécialement une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 10% par exemple environ 1,0% en poids, par rapport au poids total de la composition.

De telles compositions comprennent également:

- e) Un épaississant.

Les composants (e) appropriés comprennent par exemple les suivants:

- e¹ Les résines polyméthacryliques, par exemple celles connues et commercialisées sous la marque Eudispert (voir Fiedler, 1, 371-372).
e² Les dérivés de la cellulose, comprenant par exemple l'éthyl-, la propyl-, la méthyl-, l'hydroxypropylméthyl- et la carboxyméthyl-cellulose.
e³ Les résines polyvinyliques, comprenant par exemple les alcools polyvinyliques et les

polyvinylpyrrolidones, ainsi que d'autres matières polymères comprenant la gélatine, les alginates, les pectines, la gomme adragante, la gomme arabique, la gomme xanthane et les acides polyacryliques tels que ceux connus et commercialisés sous la marque Carbopol (voir Fiedler, 1, 206-207).

- e⁴ Les matières telles que le gel de silice, la bentonite, le silicate de magnésium-aluminium.

Lorsque les composants (e) sont présents, ils représentent de préférence une quantité maximale de 20%, plus préférentiellement jusqu'à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition. Les composants (e) représentent avantageusement une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 15%, spécialement entre environ 1,0 et 3,0% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, de telles compositions comprennent également un agent anti-microbien tel que le méthylparaben, le propylparaben, le chlorure de benzalconium ou l'alcool benzylique, par exemple en une quantité comprise entre 0,05 et 0,5% ou, dans le cas de l'alcool benzylique, jusqu'à 2,0%, par exemple environ 0,1% ou, dans le cas de l'alcool benzylique, environ 1,0% en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme autres milieux véhicule, on peut citer les matières hydrophobes, par exemple celles répondant aux critères de solubilité en ce qui concerne la substance active spécifiée plus haut. D'autres compositions préférées selon l'invention, par exemple pour une application topique, comprennent donc

- C² a) la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, de préférence sous forme cristalline orthorhombique non solvatée, par exemple la

Cy-A/X-III telle que définie sous A à A' plus haut, et

- f) un véhicule hydrophobe, comme indiqué plus haut.

La quantité de composant (a) présent est avantageusement telle que décrite plus haut concernant les compositions définies sous C¹. Comme composants (f) appropriés, on peut citer par exemple les dérivés du pétrole, comprenant les huiles minérales, les graisses et les gelées, comme par exemple la vaseline (graisse minérale), la vaseline liquide (huile minérale blanche ou paraffine liquide), ou l'un quelconque des produits connus et commercialisés sous la marque Vaseline [voir Fiedler 2, 986], ainsi que les dérivés non ioniques à base de lanoline tels que ceux commercialisés sous la marque Amerchol, par exemple Amerchol CAB [Fiedler, 1, 119-120].

Comme autres composants (f) appropriés, on peut citer par exemple les huiles et les graisses naturelles ou végétales saturées, par exemple les huiles de coco fractionnées comme celles commercialisées sous la marque Miglyol, par exemple Miglyol 812 (voir Fiedler, 2, 616), les huiles d'arachide et les huiles d'arachide saturées, ainsi que les alcools gras supérieurs ou ramifiés et les esters gras tels que l'alcool stéarique, le palmitate de cétyle et le 2-octyldodécanol qui est connu et commercialisé sous la marque Eutanol G (voir Fiedler, 1, 375).

De telles compositions peuvent également comprendre un ou plusieurs des composants (d) et (e) décrits plus haut, ainsi que un ou plusieurs des agents anti-microbiens décrits plus haut.

De telles compositions peuvent également comprendre en plus un ou plusieurs composants (d), avantageusement en une quantité maximale n'excédant pas

30%, de préférence n'excédant pas 20%, notamment une quantité comprise entre environ 1 et environ 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions hydrophobes selon C² et comprenant un émulsifiant (d), peuvent également être préparés sous forme de crèmes ou d'émulsions par addition d'eau. Les crèmes ou les émulsions obtenues peuvent être soit du type huile dans l'eau ou du type eau dans l'huile. La quantité d'eau présente dans de telles compositions peut ainsi varier par exemple de 5 à 80%, de préférence de 20 à 70% par rapport au poids total de la composition.

Les quantités de composants (e) et d'agent anti-microbien, lorsqu'ils sont incorporés, seront du même ordre ou identiques à celles indiquées pour les compositions de l'invention selon C¹.

La quantité de forme utilisée pour l'application topique, dépend bien sûr de la concentration de la composition, des états à traiter et des effets désirés ainsi que, dans le cas d'une application dermique, de la zone à couvrir. Dans le cas de compositions destinées à une application dermique, par exemple pour le traitement du psoriasis ou de la dermatose atopique, les quantités appliquées sont généralement suffisantes pour permettre une dose de Ciclosporine comprise entre environ 0,1 et environ 5 mg/cm², par exemple d'environ 0,5 mg/cm², appliquée 2 fois par jour sur la zone désirée. Dans le cas de préparations ophtalmiques, l'application est avantageusement effectuée en utilisant des préparations contenant d'environ 0,1 à environ 10%, par exemple 1,0 ou 2% de Ciclosporine en poids, appliquées dans chaque oeil sous forme de gouttes jusqu'à 3 fois par jour.

Formes injectables, par exemple pour une injection sous-cutanée, intra-musculaire ou tout autre forme

parentérale, comprenant en particulier l'injection par voie intra-articulaire, par exemple pour le traitement de l'arthrite tel que l'arthrite rhumatoïde, ou pour une injection dans la lésion, par exemple pour le traitement du psoriasis.

Les compositions sous forme de dispersions, de suspensions, d'émulsions et analogues appropriées pour l'injection peuvent être préparées selon l'une quelconque des techniques connues et utilisées habituellement dans la technique, par exemple en dispersant, en mettant en suspension ou en répartissant la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique et de fines particules dans un milieu véhicule liquide approprié par addition d'émulsifiants, d'agents tensio-actifs, de stabilisants ou d'agents de floculation appropriés etc.. De préférence, la Ciclosporine dans de telles compositions a une dimension moyenne de particules inférieure à 100 μM , plus préférentiellement inférieure à 50 μM , spécialement inférieure à 20 μM . La dimension moyenne des particules est avantageusement comprise entre 0,1 ou 0,5 et jusqu'à un maximum indiqués de 20, 50 ou 100 μM .

Lorsqu'on désire que les formes injectables aient par exemple un effet à libération prolongée, par exemple pour une injection par voie sous-cutanée ou par voie intra-musculaire, on peut utiliser des particules de plus grande dimension. Lorsque de telles formes sont destinées à une application dans la lésion ou, en particulier, par injection intra-articulaire, l'utilisation de préparations à particules plus fines est recommandé. Pour de telles utilisations, la dimension moyenne des particules est avantageusement comprise par exemple entre environ 0,1 ou environ 0,5 à environ 20 μM , par exemple d'environ 5 à 15 μM .

Pour stabiliser les particules dans les

formes injectables, par exemple pour éviter une augmentation de la dimension des particules cristallines plus grandes aux dépens des particules plus petites, la dimension des particules doit de préférence être aussi uniforme que possible. Avantageusement, la variation entre la dimension maximale et minimale des particules ne dépasse pas environ 50 μM , de préférence environ 20 μM .

Bien que la dimension désirée des particules puisse être obtenue selon les procédés appropriés de fragmentation, par exemple par micronisation, on préfère généralement utiliser des micro-cristaux non fragmentés, c'est-à-dire des cristaux qui se sont développés aux dimensions désirées (comme décrit plus haut), afin de minimiser les variations de dimensions des particules, d'éviter la présence de particules fragmentées et la modification de la surface des cristaux, par exemple pour conserver des caractéristiques de mouillabilité, et de répondre encore plus facilement aux exigences de stérilité.

Les compositions injectables selon l'invention comprennent donc avantageusement:

- C³ a) la Ciclosporine, sous forme cristalline orthorhombique, de préférence sous forme cristalline orthorhombique non solvatée, par exemple la Cy-A/X-III, par exemple comme définie sous A à A⁷, en particulier sous A⁶ e A⁷, et sous forme de fines particules, répartie ou susceptible d'être répartie dans
- b) un véhicule pour injection.

Les véhicules appropriés comprennent, en particulier, l'eau à usage pharmaceutique.

En plus les compositions telles que définies sous C³ comprennent avantageusement un agent tensio-actif (g) comme agent de dispersion ou émulsifiant

et/ou un agent de floculation, pour assurer ou maintenir la répartition des particules dans le véhicule.

Comme agents tensio-actifs (g) on peut citer les esters d'acides gras avec des éthers polyoxyéthyléniques du sorbitane ou les polysorbates, comme décrit par exemple sous (d³) plus haut, par exemple le Tween 80 ou le Polysorbate 80 (voir Fiedler, 2, p. 746).

Comme agents de floculation (g) appropriés, on peut citer l'acide éthylènediaminetétraacétique et ses sels, par exemple l'EDTA calcique et l'EDTA sodique, ainsi que d'autres agents de chélation équivalents, et des agents de peptisation tels que l'acide succinique ou l'acide citrique.

Pour maintenir la répartition de la dimension des particules, on incorpore également un agent de stabilisation. Comme agents de stabilisation appropriés, on peut citer par exemple les gélatines ou les gélatines modifiées telles que les substituts du plasma connus et commercialisés sous les marques Gelafundin et Haemaccel ou les gélatines solubles dans l'eau froide d'hydrolysats du collagène hautement purifiés.

Les compositions selon C³ peuvent également contenir un ou plusieurs agents anti-microbiens, par exemple comme décrit plus haut, ainsi que des agents de peptisation tels que l'acide succinique ou l'acide citrique.

Le rapport pondéral du composant (a) au composant (b) dans les compositions définies sous C³, est avantageusement compris entre 1:10 et 1:1.000, de préférence entre 1:50 et 1:200, par exemple d'environ 1:100 parties en poids.

Pour ne pas trop perturber la stabilité des particules, les agents tensio-actifs présents en tant que composant (g) sont utilisés de préférence uniquement à de faibles concentrations, par exemple entre 0,1

et 2,0%, avantageusement environ 1% en poids par rapport au poids du composant (a). Lorsqu'un agent de floculation est présent, le rapport de l'agent de floculation au composant (a) est avantageusement de l'ordre de 1:3 à 1:8 parties en poids, par exemple environ 1:5 partie en poids. Lorsqu'un agent de stabilisation est présent, le rapport du composant (a) à l'agent de stabilisation est avantageusement compris entre 1:5 et 1:30, plus préféablement entre 1:10 et 1:30, par exemple environ 1:20 parties en poids.

Lorsqu'un agent de peptisation est présent, le rapport de l'agent de peptisation au composant (a) est avantageusement compris entre 1:1 et 1:10, par exemple environ 1:15 parties en poids.

La quantité de Ciclosporine présente dans les doses unitaires destinées à l'injection selon l'invention dépend bien sûr par exemple des états à traiter, de la zone d'injection et de l'effet désiré, par exemple si l'on désire un effet à libération prolongée ou à libération relativement rapide dans les tissus voisins. Les doses unitaires contiennent avantageusement d'environ 10 à 500 mg de Ciclosporine, spécialement d'environ 20 à 100 mg.

On notera que les doses unitaires selon l'invention comprennent également des systèmes plus complexes, par exemple des seringues à double compartiments ou des seringues à cartouche dans lesquelles les particules de Ciclosporine ainsi que les autres composants appropriés, par exemple l'agent de stabilisation ou l'agent anti-microbien, sont contenus dans un premier compartiment et le milieu servant de véhicule se trouve dans un second compartiment, les composants des deux compartiments étant mélangés, par exemple par manipulation du piston de la seringue. De telles seringues à double compartiments sont connues des spécia-

listes et les doses unitaires les comprenant font également partie de l'invention.

Formes pour la voie orale, par exemple pour le traitement des maladies auto-immunes telles que spécifiées plus haut, par exemple pour la prévention des rejets de greffes.

Comme indiqué plus haut, bien que les formes pour l'administration par voie orale selon l'invention présentent en général un moindre intérêt et sont donc moins préférées, de telles formes font également partie de l'invention.

Les formes pour l'administration par voie orale selon l'invention peuvent être préparées en utilisant n'importe quel milieu approprié connu servant de véhicule et utilisé dans la technique. Les formes liquides ou semi-liquides destinées à une administration par voie orale peuvent par exemple comprendre la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, par exemple la Cy-A/X-III, en association avec des diluants ou des véhicules pharmaceutiquement acceptables dans lesquels la forme cristalline est insoluble ou essentiellement insoluble. De tels véhicules et diluants comprennent par exemple les produits de trans-estérification de triglycérides d'huiles végétales naturelles avec des polyols polyoxyalkyléniques comme ceux décrits plus haut sous (d¹) par exemple les Labrafils ainsi que les produits de réaction de l'huile de ricin naturelle ou hydrogénée avec l'oxyde d'éthylène comme décrit plus haut sous (d²), en particulier les produits Cremophore liquides, par exemple le Cremophore EL.

La Ciclosporine est présente de préférence sous forme de fines particules ayant par exemple une dimension moyenne comprise entre 0,5 et 200 μM , spécialement entre par exemple 0,5 et 30 μM , de préférence inférieure à 20 μM , comprise par exemple entre 0,5 et

10 μ M.

Pour faciliter l'administration, les compositions décrites plus haut sont contenues dans des capsules de gélatine dures ou molles.

Les doses unitaires de l'invention destinées à une administration par voie orale comprennent de façon appropriée une quantité de Ciclosporine comprise entre environ 25 et environ 75mg, ou jusqu'à 200 mg, par exemple d'environ 50 à 100 mg. De telles formes sont administrées par exemple 1 à 4 fois par jour afin que le patient ait des taux plasmatiques de Ciclosporine (par exemple comme déterminé par RIA) identiques ou équivalents à ceux obtenus par un traitement habituel avec la Ciclosporine, par exemple en utilisant le soluté buvable de Ciclosporine.

Les ingrédients indiqués dans la description ou définis comme composants des compositions pharmaceutiques de l'invention doivent être entendus comme étant appropriés pour une application pharmaceutique, par exemple dans le cas des ingrédients des compositions destinées à une administration par voie orale, comme étant pharmaceutiquement acceptables ou, dans le cas des ingrédients des compositions destinées à une application topique, comme étant acceptables ou tolérables d'un point de vue topique, par exemple d'un point de vue dermique ou ophtalmique.

D'autres formes galéniques destinées à une administration selon des voies autres ou équivalentes à celles décrites précédemment, sont évidentes pour le spécialiste.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont indiquées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

PREPARATION DE LA Cy-A/X-III

- a) Sous agitation, on dissout 100 g de Ciclosporine sous forme amorphe dans 400 g de polyéthylèneglycol 300 à 50°. La formation de Cy-A/X-III commence peu après la fin de la dissolution. On laisse reposer la solution pendant 24-48 heures à une température comprise entre environ 35 et 40° pour terminer la cristallisation et on la dilue avec 1000 ml d'eau sous agitation vigoureuse. On filtre le précipité obtenu, on le lave avec de l'eau pour éliminer le polyéthylèneglycol restant et on le sèche, ce qui donne la Cy-A/X-III sous forme essentiellement pure; F = 195°, dimension des particules = environ 100-200 μ M.

Les formes de la Cy-A/X-III peuvent être préparées de manière analogue à celle décrite plus haut, mais en utilisant les matières suivantes comme solvant à la place du polyéthylèneglycol 300.

SOLVANTPt. F. DE LA Cy-A/-X-III (°C)

b) Polyéthylèneglycol 300/ Cremophore RH 40 (1:1 en volume)	---
c) Cremophore EL	190
d) Solutol HS 15	188
e) Gelucire 44/14	180
f) Myrj 52	184
g) Tween 80	186
h) Cremophore RH40	190

Dans chaque cas, la dimension moyenne des particules est comprise entre environ 50 et environ 200 μ M. La structure réticulaire déterminée est telle que définie plus haut. Les données de diffraction aux rayons X sont comme décrit au tableau III et à la

figure IV.

EXEMPLE 2

PREPARATION DE LA Cy-A/X-III

On dissout 20 g de Ciclosporine sous forme de Cy-A/X-I dans 60 ml d'éthanol et on concentre la solution à 1/6 de son volume initial par distillation sous pression réduite à une température supérieure à 60°. On ajoute ensuite lentement à une température comprise entre 50 et 85° et sous agitation à 300 tpm 160 ml de polyéthylèneglycol (PM 300) + 20 ml d'H₂O. Dans la solution, on installe un vibreur/mélangeur à ultrasons à 20 000 cycles par seconde. On commence la nucléation à 65-75° pendant 3 à 5 minutes. On refroidit ensuite de façon linéaire la dispersion obtenue pendant 10 à 20 minutes à 40° sous agitation continue à 700 tpm et vibration aux ultrasons. On filtre le mélange pâteux et épais obtenu, on le rince avec du polyéthylèneglycol (PM 300)/H₂O (3:1 parties en volume), on le lave à l'eau chaude (30°) et on le sèche à 50° sous vide poussé, ce qui donne la Cy-A/X-III sous forme pure: F = 192°. Dimension des particules = 3-15 µM. La structure réticulaire déterminée est comme indiqué plus haut. Les données de diffraction aux rayons X sont décrits ci-après dans le tableau III et la figure IV.

Des expériences répétées ont mis en évidence que la dimension des cristaux dépend plus de la température de nucléation et de la vitesse de croissance des cristaux que de la durée du procédé. Ainsi, en commençant la nucléation à environ 75° et en continuant la cristallisation à la même température, on obtient une dimension moyenne des particules cristallines d'environ 50 µM.

EXEMPLE 3

PREPARATION D'UNE FORME GALENIQUE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

3.1 GELULES; PREPARATIONS I

On broie à une température élevée une suspension comprenant 20% en poids de Cy-A/X-III obtenue selon les procédés de l'exemple 1 dans du Gelucire 44/14 en utilisant un broyeur colloïdal, jusqu'à l'obtention d'une dimension moyenne de particules de Cy-A/X-III comprise entre 0,5 e 10 μ M. On remplit des gélules de dimension 2 avec des portions de 250 mg de la suspension broyée obtenue, chaque gélule contenant 50 mg de Ciclosporine (sous forme de Cy-A/X-III) comme substance active.

3.2 GELULES; PREPARATIONS II

On broie dans un broyeur colloïdal la Cy-A/X-III obtenue selon le procédé de l'exemple 1 jusqu'à l'obtention d'une dimension moyenne des particules de Cy-A/X-III comprise entre 0,5 et 20 μ M. On mélange ensuite à fond des portions de 50 mg avec 200 g de Cremophore EL et on remplit des gélules de dimension 2, contenant chacune 50 mg de Ciclosporine (sous forme de Cy-A/X-III) comme substance active.

EXEMPLE 4

PREPARATION DE FORMES GALENIQUES DESTINEES A UNE APPLICATION TOPIQUE

4.1 GEL; PREPARATION I

On micronise la Cy-A/X-III obtenue selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant un broyeur à jet d'air. Le produit micronisé ayant une dimension maximale des particules de 60-70 μ M et une dimension moyenne des particules de 2-10 μ M, est combiné et mélangé en procédant selon les méthodes habituelles avec les ingrédients indiqués dans le tableau ci-après, ce qui donne un gel aqueux comprenant 10% en poids de Ciclosporine (sous forme de Cy-A/X-III) et approprié pour une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micronisée)	10,0
b) Acide polyacrylique (Carbopol 934P)	0,5
c) Solution de NaOH (5%)	3,0
d) Méthylparaben	0,07
e) Propylparaben	0,03
f) H ₂ O (à usage pharma- ceutique)	jusqu'à 100,0 %

4.2 GEL; PREPARATION II

<u>INGREDIENS</u>	<u>% EN POIDS</u>	
		Composition A Composition B
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micronisée)	10,0	1,0
b) Polyéthylèneglycol 300	30,0	30,0
c) Labrafil M 2130 CS	1,0	1,0
d) Carbopol 934 P	1,0	1,0
e) Hydroxyde de sodium à 5%	6,0	6,0
f) Méthylparaben	0,07	0,07
g) Propylparaben	0,03	0,03
h) H ₂ O (à usage pharmaceutique)	<u>51,9</u> 100,0%	* <u>60,9</u> 100,0%

On prépare a) comme décrit sous 4.1 plus haut. On dissout c), f) et g) dans b) par chauffage et on refroidit le mélange obtenu à la température ambiante. On disperse ensuite cette solution dans h) (eau). On ajoute d) et on homogénéise le mélange pour effectuer la dispersion. On ajoute a) et on homogénéise à nouveau le mélange. On ajoute e) sous agitation pour neutraliser, et on remplit de gel des tubes pour gels destinés à une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.3 POMMADE

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>	
	Composition A	Composition B
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micronisée)	1,0	10,0
b) Amerchol CAB	2,0	2,0
c) Paraffine liquide	42,0	37,5
d) Vaseline blanche	<u>55,0</u>	<u>50,5</u>
	100,0%	100,0%

On prépare a) comme décrit sous 4.1. On fait fondre b), c) et d) ensemble, on agite et on ajoute a) à environ 30°, les particules étant réparties en utilisant un homogénéiseur. On refroidit la pommade obtenue et on la verse dans des tubes pour gels, destinés à une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.4 CREME

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micro-nisée)	1,0
b) Polysorbate 60	5,0
c) Alcool cétylstéarylique	10,0
d) Glycérol à 85%	10,0
e) Vaseline blanche	24,0
f) Méthylparaben	0,07
g) Propylparaben	0,03
h) H ₂ O (à usage pharmaceutique)	<u>49,0</u>
	100,0 %

On prépare a) comme décrit sous 4.1, on le combine avec les composants b) à h) en procédant comme décrit sous 4.3 et on verse le mélange dans des tubes pour crèmes destinés à une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.5 POMMADE

On broie à l'état humide une suspension

constituée de 20% en poids de Cy-A/X-III (obtenue comme décrit à l'exemple 1) dans du polyéthylèneglycol 300 jusqu'à l'obtention d'une dimension moyenne des particules de Cy-A/X-III comprise entre 2 et 10 μ M. On mélange selon les méthodes habituelles, 10 g du produit broyé obtenu avec 50 g de polyéthylèneglycol 300 et 40 g de polyéthylèneglycol 1500 à l'état fondu, ce qui donne une pâte pouvant s'écouler comprenant 10% en poids de Ciclosporine (sous forme de Cy-A/X-III) et destinée à une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.6 GEL

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>
a) CICLOSPORINE	
(Cy-A/X-III micronisée)	1,0
b) Labrafil M 1944 CS	1,0
c) Polyéthylèneglycol 300	30,0
d) Alcool benzylique	1,0
e) Hydroxypropylméthyl- cellulose (Methocel E4M)	2,5
f) H ₂ O (à usage pharmaceutique)	<u>64,5</u> 100,0 %

On prépare a) comme indiqué sous 4.1. On mélange b), c) et d) et on ajoute f) au mélange. On met ensuite a) en suspension dans le mélange résultant par homogénéisation. On ajoute ensuite e) lentement sous agitation jusqu'à la formation du gel soit terminée. On verse ensuite le gel dans des tubes pour gels destinés à l'application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.7 GEL

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micronisée)	5,0
b) Polyéthylèneglycol 300	30,0
c) Monostéarate de glycérol	5,0
d) Méthylparaben	0,07
e) Propylparaben	0,03
f) Carbopol 934 P	1,0
g) Hydroxyde de sodium à 5%	6,0
h) H ₂ O (à usage pharmaceutique)	<u>52,9</u> 100,0 %

On prépare a) comme indiqué sous 4.1. On dissout c), d) et e) dans b) en chauffant. On disperse le mélange chaud dans h) par homogénéisation et on le refroidit à la température ambiante. On ajoute ensuite a) et f) et on homogénéise le tout. On ajoute ensuite g) et on termine la formation du gel. On verse le gel obtenu dans des tubes destinés à une application topique, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.8 CREMES; PREPARATIONS (EAU DANS L'HUILE)

<u>INGREDIENTS</u>	<u>% EN POIDS</u>
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III micronisée)	2,0
b) Amerchol CAB	5,0
c) Miglyol 812	10,0
d) Vaseline blanche	53,0
e) H ₂ O (à usage pharmaceutique)	<u>30,0</u> 100,0 %

On prépare a) comme indiqué sous 4.1 et on le disperse avec b) dans e) tout en chauffant et en homogénéisant. On fait fondre ensemble c) et d), on les mélange et on les ajoute à la dispersion obtenue précédemment sous homogénéisation intense, et on refroidit le mélange pour obtenir une crème blanche grasse. On la verse dans des tubes destinés à une application topi-

que, par exemple pour le traitement du psoriasis.

4.9 GELS/CREMES; PREPARATIONS

On procède comme décrits aux exemples 4.1 à 4.8, mais en utilisant la Ciclosporine cristalline de l'exemple 2 directement comme substance active.

EXEMPLE 5

5.1 FORME INJECTABLE, PAR EXEMPLE POUR UNE APPLICATION PAR VOIE PARENTERALE

On prépare une suspension de Cy-A/X-III sous des conditions stériles en procédant selon les méthodes habituelles et en utilisant les ingrédients suivants:

<u>INGREDIENTS</u>	<u>POIDS (MG)</u>
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III)	20,0
b) Polysorbate 80	4,0
c) Carboxyméthylcellulose de sodium	5,0
d) NaCl	9,0
e) Alcool benzylique	9,0
f) H ₂ O (pour injection)	q.s.p. 1,0ml

Les caractéristiques de libération de la substance active de la formulation obtenue dépendent de la dimension moyenne des particules du composant a). Ainsi, lorsqu'une activité sur de plus longues périodes de temps est requise, on choisit le produit Cy-A/X-III ayant une dimension des particules plus grande (par exemple 100-200 μ M, que l'on obtient directement en procédant comme décrit à l'exemple 1). Lorsqu'une activité sur des périodes de temps plus courtes est requise, on choisit le produit Cy-A/X-III ayant une dimension des particules relativement plus petite (que l'on obtient par exemple par micronisation ou par broyage du produit de l'exemple 1, par exemple à une dimension comprise entre 0,5 et 10 μ M). On verse la suspension obtenue dans des ampoules pour injection destinées à une administration par voie parentérale ou pour une injection dans la lésion, pour le traitement

du psoriasis, afin d'obtenir par exemple un effet à libération prolongée.

Selon un aspect préféré, on utilise pour cet exemple la Cy-A/X-III préparée selon l'exemple 2, ayant une dimension des particules comprise entre 5 et 15 μM et préparée sous des conditions stériles.

5.2 FORMES INJECTABLES, PAR EXEMPLE POUR UNE INJECTION PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

<u>INGREDIENTS</u>	<u>POIDS (MG)</u>
<u>Composition A</u>	
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III)	10,0
b) Carboxyméthylcellulose de sodium	10,0
c) EDTA de Na	2,0
d) H ₂ O (pour injection) q.s.p.	1,0 ml
<u>Composition B</u>	
a) CICLOSPORINE (Cy-A/X-III)	10,0
b) Polysorbate 80	0,1
c) Acide citrique	2,0
d) H ₂ O (pour injection) q.s.p.	1,0 ml

Pour la formulation on procède selon les techniques habituelles sous des conditions stériles. Le composant a) est constitué de micro-cristaux non fragmentés, préparés sous des conditions stériles et selon le procédé de l'exemple 2, ayant une dimension des particules comprise entre 3 et 15 μM . Sous des conditions stériles, on verse les compositions obtenues dans des ampoules pour injection, par exemple pour une injection par voie intra-articulaire, pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

Les propriétés avantageuses des compositions de l'invention peuvent être mises en évidence lors d'essais effectués sur des animaux ou en clinique. L'utilité particulière des compositions de l'invention destinées à une application dermique, par exemple pour le traitement du psoriasis ou de la dermatose, peut

être mise en évidence dans l'essai suivant:

DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE CHEZ LE COBAYE (ESSAI
D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE)

On sensibilise des cobayes (de souche Hartley, ♂, de 400-500 g) par application dans la partie interne de l'oreille droite de 50 μ l de dinitrofluorobenzène à 2% (DNFB) dans un mélange d'acétone et d'huile d'olive (1:1). 7 jours plus tard, on traite les animaux par 20 μ l de DNFB à 0,5% dans un mélange d'acétone et d'huile d'olive (4:1) appliqué à des zones marquées du flanc gauche et du flanc droit rasés. La seconde exposition provoque une inflammation allergique, avec rougeur et infiltration cellulaire (épaississement) de la peau. A l'aide d'une spatule on applique sur la zone traitée au DNFB du flanc droit la composition à essayer en une quantité comprise entre 200 et 250 mg. On traite le flanc gauche de manière similaire à l'aide d'un placebo, pour servir de témoin. On applique la composition à essayer et le placebo 5 fois c'est-à-dire à des intervalles de 20 minutes, 8 heures, 24 heures, 32 heures et 48 heures. On détermine l'épaisseur de la peau sur la zone d'application avant chaque application et 8 heures après la dernière application, en pinçant la peau pour en mesurer l'épaisseur. On évalue également visuellement le degré de rougeur ou d'inflammation de la peau selon une échelle de 0 à 4. On détermine l'efficacité de la préparation à essayer à prévenir l'inflammation, par comparaison avec les résultats obtenus sur les flancs traités avec le placebo.

Les résultats obtenus dans l'essai ci-dessus en utilisant les compositions selon les exemples 4.1 et 4.5, mais comprenant 0,1 % en poids de Ciclosporine sous forme de Cy-A/X-III, comparés à ceux obtenus avec le placebo et avec 0,1% en poids de Ciclosporine par application topique du soluté buvable connu, sont

présentés sur les figures I, II et III en annexe. [On utilise une concentration de 0,1% de Cy-A/X-III dans cet essai en raison de son extrême sensibilité. Les compositions à essayer sont préparées comme décrit aux exemples 4.1 et 4.5, mais par réduction de la teneur en Ciclosporine à 0,1 g et par compensation par addition de 9,9 g d'eau dans le cas de l'exemple 4.1 et de polyéthylèneglycol dans le cas de l'exemple 4.5].

Dans chaque figure, l'épaisseur de la peau est indiquée par rapport au temps. La figure 1 présente les résultats obtenus par l'utilisation de 0,1% en poids de Ciclosporine, appliquée sous forme du soluté buvable du commerce, en comparaison avec les résultats obtenus avec le placebo. En ce qui concerne le soluté buvable, on constate une faible réduction de la réaction comparé au placebo. Sur les figures II et III, les résultats obtenus avec les compositions contenant 0,1% en poids de Ciclosporine selon les exemples 4.1 et 4.5 sont respectivement comparés avec le placebo. Dans les deux cas, on observe une réduction substantielle de l'épaisseur de la peau par rapport au placebo à l'issue de la première application et se poursuivant pendant toute la durée du traitement.

L'utilité des compositions de l'invention peut également être démontrée par les essais cliniques suivants:

ESSAI CLINIQUE: TRAITEMENT DU PSORIASIS PAR APPLICATION TOPIQUE (DERMIQUE)

L'essai randomisé est effectué en double aveugle contrôlé par placebo. Chaque patient reçoit simultanément la composition à essayer et le placebo (seulement le véhicule) sur deux lésions symétriques. La composition active et le placebo sont appliqués sur les lésions de droite et de gauche selon la randomisation.

Les patients choisis sont répartis en groupes de 12 à 24, de 18 à 70 ans et comprenant des hommes et des femmes post-ménopausées, stériles suite à une opération ou utilisant des contraceptifs oraux et dont le test de grossesse est négatif.

Les critères de participation à l'essai sont les suivants: a) consentement écrit et b) une plaque de psoriasis chronique, stable et déterminée cliniquement. Chaque patient doit présenter au moins deux lésions symétriques bilatérales modérées à graves, chacune mesurant de 4 à 25 cm² et avec une gravité >5 sur une échelle de 0 à 9. Ce score est une combinaison des scores individuels de 0 (pas grave) à 3 (très grave) pour chacun des trois paramètres suivants: érythème, desquamation et inflammation cutanée. Les lésions sur les deux côtés doivent être comparables pour un même patient (c'est-à-dire qu'elles ne doivent pas différer de plus de 20% en gravité ou en superficie).

On applique les critères d'exclusion suivants:

- a) tout état médical qui, selon le spécialiste, pourrait compromettre la bonne marche de l'étude.
- b) Un traitement systémique du psoriasis (PUVA, méthotrexate, stéroïdes, rétinoïdes, ciclosporine) au cours des deux derniers mois.
- c) Un traitement topique spécifique - à l'exception de substances neutres (par exemple la vaseline blanche) ou de formulations contenant de l'acide salicylique (pas plus de 10%) - sur les lésions choisies pour l'étude et effectué au cours des deux semaines avant le début de l'étude. Ces émollients peuvent toutefois être utilisés sur des lésions non choisies pour l'étude.
- d) Les patients dont le psoriasis paraît s'améliorer spontanément, augmenter sans traitement ou s'aggra-

- vant après arrêt du traitement.
- e) Une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit à essayer.
 - f) Les patients non coopératifs qui vraisemblablement ne suivront pas exactement les instructions médicales, les patients ne voulant pas ou n'étant pas capables d'effectuer des visites médicales régulières.
 - g) Une participation à un autre essai clinique dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude.
 - h) Une maladie concomitante grave, spécialement une insuffisance rénale avec une créatinine sérique supérieure à 130 μ Mole/l.
 - i) Une hypertension artérielle (diastolique > 95 mm Hg au bout de 5 minutes en position assise). Les patients avec une hypertension artérielle contrôlée par un traitement sont inclus dans l'étude.
 - j) Les patients ayant eu ou ayant un cancer, y compris un cancer cutané.
 - k) Des lésions aiguës de la peau d'origine bactérienne, virale ou fongique.
 - l) Une grossesse, un allaitement.
 - m) Les patients alcooliques, abusant de médicaments, présentant une psychose ou des problèmes émotionnels ou intellectuels.
 - n) Les patients nécessitant un traitement concomittant continu avec d'autres immuno-suppresseurs, avec des agents chimiothérapeutiques, des composés à potentiel néphrotoxique (par exemple des aminoglucosides) et des médicaments connus pour exercer une interaction sur la pharmacocinétique de la Ciclosporine (kétoconazole, érythromycine, phénytoïne, phénobarbitone, rifampicine, INH, carbamazépine, valproate de sodium).
 - o) Les patients présentant des résultats de labo-

ratoire initiaux de 15% supérieurs à la normale du laboratoire.

- p) Les patients présentant une anomalie à l'examen clinique.

Les compositions d'essai utilisées sont telles que décrites à l'un des exemples 4.1 à 4.9 décrits plus haut, par exemple la composition B à 1% de l'exemple 4.2 ou la composition B à 10% de l'exemple 4.3.

Chaque patient reçoit deux tubes codés de 20 g munis d'une double étiquette. L'étiquette est bleue pour désigner la substance devant être appliquée sur le côté droit et rouge pour le côté gauche. En outre, on écrit sur chaque partie de l'étiquette le côté à traiter, gauche ou droit, le code de l'étude, le nom du médecin, le numéro du patient et la date de début du traitement. La partie détachable de l'étiquette est collée sur le dossier du malade.

On applique la substance à essayer 2 fois par jour, le matin et le soir, la quantité appliquée étant fonction de l'étendue de la lésion, ce qui correspond à une dose quotidienne de Ciclosporine comprise entre 0,2 et 2,0 mg par cm^2 , par exemple dans une série d'essai environ 0,5 mg de Ciclosporine par cm^2 . On applique le placebo en quantités équivalentes. On n'applique pas la composition à essayer ni le placebo sur une superficie supérieure à 25 cm^2 et on n'applique pas plus de 1 g de Ciclosporine par semaine. A chaque visite, on pèse les tubes renfermant le médicament et le placebo et on détermine la dose quotidienne appliquée par voie topique. Les patients peuvent se baigner peu avant l'application de la substance. Des gants jetables sont mis à disposition pour appliquer chacun des traitements, afin d'éviter la contamination croisée. Il faut attendre 3 heures entre l'administra-

tion et le lavage des superficies traitées. La première application est faite sous contrôle médical et on fournit au patient une feuille d'instructions. La durée du traitement est de 4 semaines. Lorsqu'une élimination complète des lésions se produit plus tôt, on continue le traitement jusqu'à la quatrième semaine. On examine les patients avant le début de l'essai (semaine 1), au début de l'essai (semaine 0) et après 1, 2, 3 et 4 semaines.

L'évaluation dermatologique (indice de gravité locale du psoriasis ou IGLP) est effectuée par le même médecin, non impliqué dans l'application du traitement, en utilisant les échelles numériques de 0 à 3 suivantes:

<u>Erythème</u>	<u>Desquamation</u>	<u>Inflammation cutanée</u>
0 = aucun	0 = aucune	0 = aucune
1 = minimal: erythème à peine détectable; rose très pâle	1 = minimale: desquamations peu définies	1 = minimale: élévation à peine perceptible
2 = modéré rouge terne visible	2 = modérée: desquamations bien définies donnant des squames épais	2 = modérée: élévation bien per- ceptibles
3 = prononcé : profond/ rouge vif	3 = grave: desquamations bien définies; squames bien épais à compact	3 = grave: élévation importante

On détermine l'échelle IGLP totale = la valeur de l'érythème plus desquamation et plus l'épaisseur = 0 à 9. Pour participer à l'étude, au moins 2 signes doivent être de modéré à prononcé pour les

deux lésions choisies (IGLP > 5).

Au début de l'étude et à chaque visite, on évalue la superficie des lésions traitées (dimension au début: 4 à 25 cm² pour chaque plaque). La superficie fait référence à un ou plusieurs des trois critères, érythème, desquamation et inflammation cutanée. La pigmentation à l'intérieur de la lésion n'entre pas en ligne de compte pour l'évaluation.

On photographie les plaques avant (semaine -1) et après le traitement (semaine 4). On prend trois photos: une montrant les deux lésions ensemble et une pour chaque lésion.

On détermine le prurit à l'issue d'un entretien avec le patient, en utilisant l'échelle suivante:

0 = aucun

1 = minimal: ressent occasionnellement le besoin de se gratter.

2 = modéré: ressent fréquemment le besoin de se gratter.

3 = prononcé: ressent très fréquemment le besoin de se gratter, peut perturber son sommeil.

A la fin de l'étude, on effectue une évaluation globale du traitement en fonction des critères suivants:

- Nettoyage de la lésion = résolution de 100%
- amélioration importante = réduction d'au moins 66% de l'IGLP, et/ou d'au moins 66% de la superficie des plaques.
- amélioration modérée: réduction de 33 à 65% de l'IGLP, et/ou de 33 à 65% de la superficie des plaques.
- faible amélioration: réduction inférieure à 32% de l'IGLP, et/ou inférieure à 32% de la superficie des plaques.
- Aggravation: reprise de la maladie.

Le succès du traitement est défini par l'élimination ou par une amélioration nette de la maladie.

Le médecin et le patient font également part de leur préférence entre le traitement du côté gauche ou du côté droit en fonction des critères suivants:

- . côté gauche nettement amélioré
- . côté gauche légèrement mieux
- . aucune différence visible
- . côté droit légèrement mieux
- . côté droit nettement amélioré.

Pour vérifier l'efficacité à la fin du traitement, on compare les résultats de l'IGLP du patient et les superficies des lésions à l'aide du test de Wilcoxon et on compare les traitements sur le côté traité avec la Ciclosporine et celui traité avec le placebo en fonction des variations des résultats entre le début du traitement et après 4 semaines.

Toutes les autres comparaisons (à d'autres intervalles de temps et pour les autres paramètres d'efficacité), comprenant les valeurs p qui s'y rattachent, sont considérées comme indices de progrès.

Dans l'essai ci-dessus, les patients ont présenté une amélioration de la lésion psoriasique, par exemple en ce qui concerne les résultats de l'IGLP pour l'érythème, la desquamation et l'inflammation cutanée, sur les côtés auxquels on a appliqué la composition à essayer selon l'invention et contenant de la Ciclosporine en comparaison avec le côté recevant le placebo. On a noté également une amélioration subjective ainsi qu'une amélioration des valeurs concernant le prurit pour les côtés traités avec de la Ciclosporine, en comparaison avec les côtés traités avec le placebo.

On obtient également des résultats positifs

dans des essais suivant un protocole parallèle sur des patients présentant une dermatite atopique dont le diagnostic a été effectué en fonction de 3 ou plusieurs des critères suivants:

- Prurit
 - Morphologie et distribution typiques:
 - lichénification au niveau des plis ou linéaire chez les adultes; lésions de la face et des zones d'extension chez les nourrissons et les enfants,
 - Dermatite chronique ou récidivante,
 - Antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique);
- plus trois ou plusieurs des critères mineurs suivants: xérose, ichtyose/hyperlinéarité palmaire/kératose pilaire, hypersensibilité de type immédiat (type I) après test cutané, taux élevé de IgE dans le sérum, apparition précoce (< 5 ans), propension aux infections cutanées (spécialement Staph. aureus et Herpes simplex)/ défaut d'immunité à médiation cellulaire, propension à une dermatite non spécifique de la main ou du pied, eczéma du mamelon, chéilite, conjonctivite récurrente, pli de Dennie-Morgan au niveau de la paupière inférieure, kératocône, cataracte sous-capsulaire antérieure, pigmentation peri-orbitaire, pâleur faciale/ érythème facial, pityriasis alba, plis du cou marqués, démangeaison lors de la sudation, intolérance à la laine et aux solvants des lipides, aggravation perifolliculaire, intolérance à la nourriture, aggravation des lésions sous l'influence des facteurs émotionnels et d'environnement et dermographisme blanc. L'essai dure trois semaines, avec une évaluation selon une échelle de 0 à 3 pour les paramètres suivants: prurit, érythème, exsudation, écorchure et lichénification.

Les formulations toiques telles que décrites

ci-dessus aux exemples 4.1 à 4.9, contenant de 1 à 10% de Ciclosporine, par exemple la composition à 5,0% selon l'exemple 4.7, sont également efficaces pour le traitement de la dermatite de contact allergique ainsi que de l'alopécie.

Conformément à ce qui précède, la présente invention concerne également:

La Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée, par exemple la Cy-A/X-III, par exemple comme définie à l'un quelconque des points A à A' ci-dessus, pour une utilisation comme médicament, par exemple comme agent immunosuppresseur ou anti-inflammatoire, par exemple pour la prévention des rejets de greffes, le traitement de maladies auto-immunes ou rhumatismales, le traitement de maladies ou états impliquant une réponse élevée indésirable du système immunitaire, le traitement d'infections parasitaires, de la résistance aux agents chimiothérapeutiques, par exemple pour supprimer la résistance des tumeurs aux agents anticancéreux, ainsi que le traitement de l'alopécie, en particulier pour le traitement de maladies et d'états de la peau ou de l'oeil, par exemple le psoriasis, la dermatite atopique ou de contact, la greffe de cornée, la conjonctivite et l'uvéite, par application topique, ainsi que le traitement de l'arthrite rhumatoïde et d'autres maladies ou états des articulations, par administration intra-articulaire; et

la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, par exemple la Cy-A/X-III, par exemple comme définie à l'un quelconque des points A à A' ci-dessus, pour une utilisation dans la préparation d'un médicament pour une utilisation telle que définie ci-dessus.

Dans la figure IV jointe, le diagramme de diffraction a été obtenu en utilisant une caméra

Guinier-DeWolff II, en utilisant la radiation $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$

TABLEAU I

Diagramme de diffraction aux rayons X de la Cy-A/X-I

Ligne N°	d (Å)	Intensité
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

TABLEAU II

: Diagramme de diffraction aux rayons X de la Cy-A/X-II

Ligne N°	d (Å)	Intensité
1.	17,9	S
2.	11,4	VS
3.	11,0	S
4.	10,6	M
5.	10,2	S
6.	8,9	M
7.	8,7	M
8.	8,1	M
9.	7,2	VS
10.	6,3	M
11.	5,95	M
12.	5,7	M
13.	5,35	M
14.	5,1	S
15.	4,85	S
16.	4,8	M
17.	4,55	M
18.	4,4	M

TABLEAU III

Diagramme de diffraction aux rayons X de la Cy-A/X-III

Ligne N°	d (Å)	Intensité
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 = très forte

S = forte

M = moyenne

REVENDECATIONS

1. La Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée.

2. La Ciclosporine selon la revendication 1, caractérisée en ce que les distances réticulaires sont $a = 12,7 \text{ \AA}$, $b = 15,7 \text{ \AA}$, $c = 36,3 \text{ \AA}$, volume par unité asymétrique = $1804 \text{ \AA}^3$.

3. La Ciclosporine selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle a les caractéristiques suivantes de diffraction aux rayons X:

Ligne N°	d (Å)	Intensité
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 = très forte

S = forte

M = moyenne

4. La Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, exempte ou substantiellement exempte de Ciclosporine sous une autre forme, ou sous forme pure ou substantiellement pure.

5. La Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, sous forme de fines particules.

6. La Ciclosporine selon la revendication 5, caractérisée en ce que les particules ont une dimension moyenne inférieure à 200 μM .

7. La Ciclosporine selon la revendication 6, caractérisée en ce que les particules ont une dimension moyenne comprise entre 0,5 et 200 μM .

8. La Ciclosporine selon la revendication 6 et 7, caractérisée en ce que les particules ont une dimension moyenne inférieure à 25 μM .

9. La Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est constituée de façon prédominante ou constituée entièrement ou presque entièrement de cristaux non fragmentés.

10. La Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que les particules sont constituées de façon prédominante ou entièrement ou presque entièrement de micro-cristaux non fragmentés.

11. La Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente à l'état stérile ou substantiellement stérile.

12. Un procédé de préparation de la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solva-

tée, caractérisé en ce qu'on cristallise la Ciclosporine dans un milieu solvant donnant naissance à la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée et on récupère la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique non solvatée ainsi obtenue.

13. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend

a) la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique comme substance active et

b) un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

14. Une composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que la Ciclosporine présente dans ladite composition se présente de façon prédominante ou entièrement ou presque entièrement sous forme cristalline orthorhombique.

15. Une composition pharmaceutique selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un compartiment ou une phase comprenant de la Ciclosporine sous forme cristalline orthorhombique, ladite forme cristalline étant répartie ou pouvant être répartie dans ledit compartiment ou ladite phase, ou étant répartie ou pouvant être répartie de façon homogène ou substantiellement homogène dans ledit compartiment ou ladite phase.

16. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend la Ciclosporine telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 11.

17. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, sous forme coulable permettant une application topique ou une administration par injection ou par perfusion.

18. Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée

sée en ce qu'elle comprend de 0,05 à 30% en poids de Ciclosporine par rapport au poids total de la composition.

19. Une Ciclosporine selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour l'utilisation comme médicament.

20. Une Ciclosporine selon la revendication 19, pour une utilisation comme agent immuno-suppresseur ou anti-inflammatoire.

FIG. 1

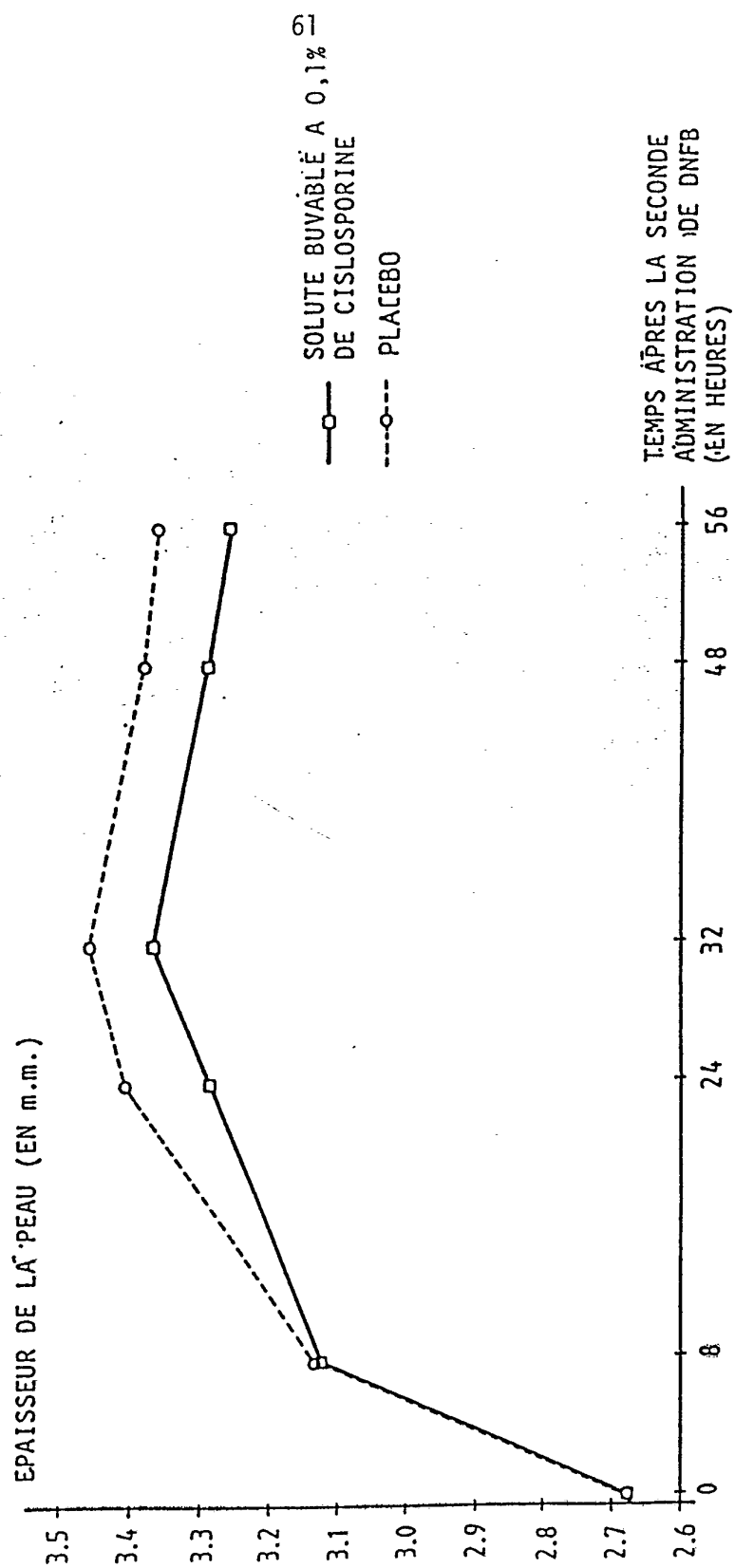


FIG. 2

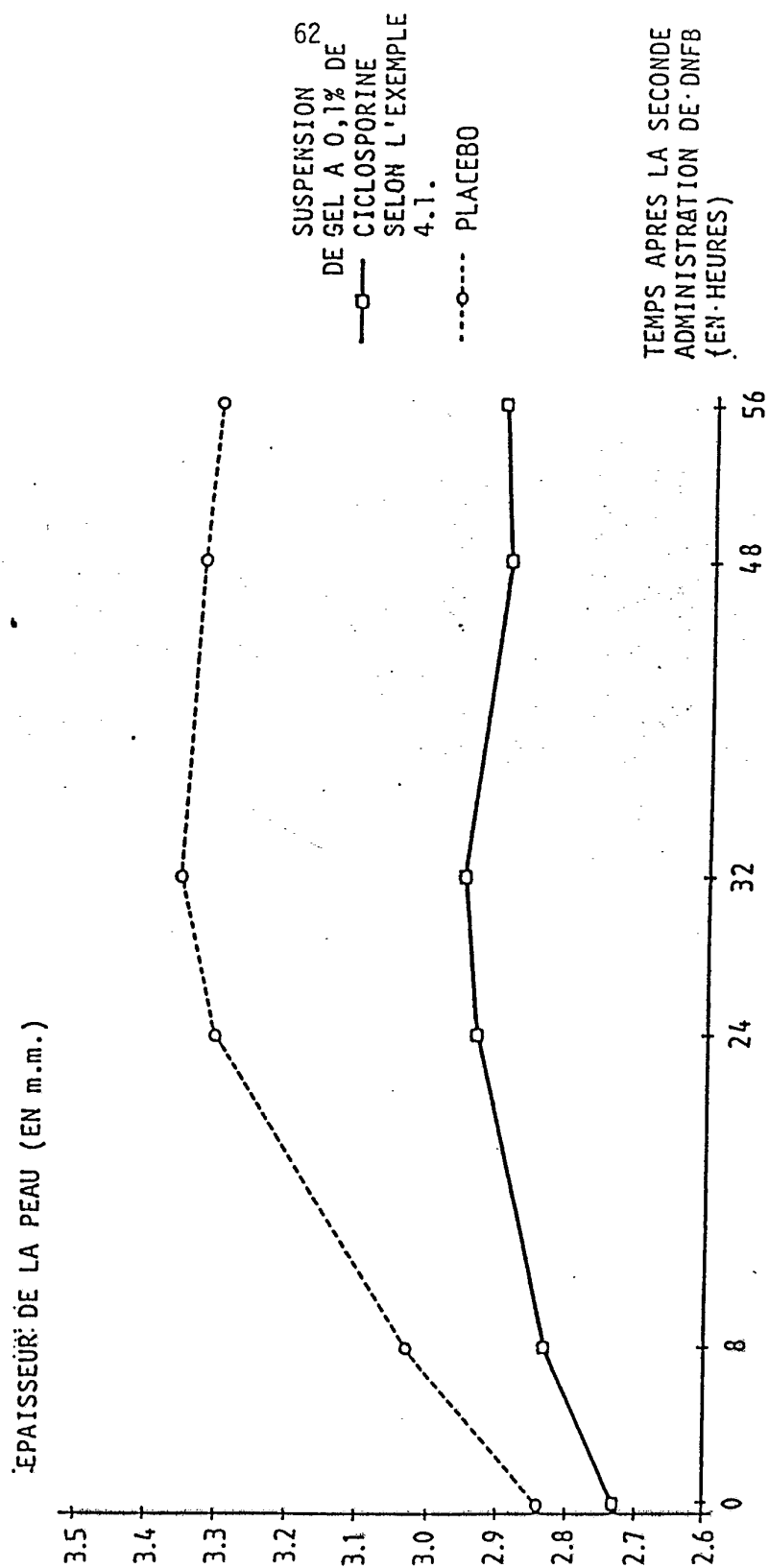


FIG. 3

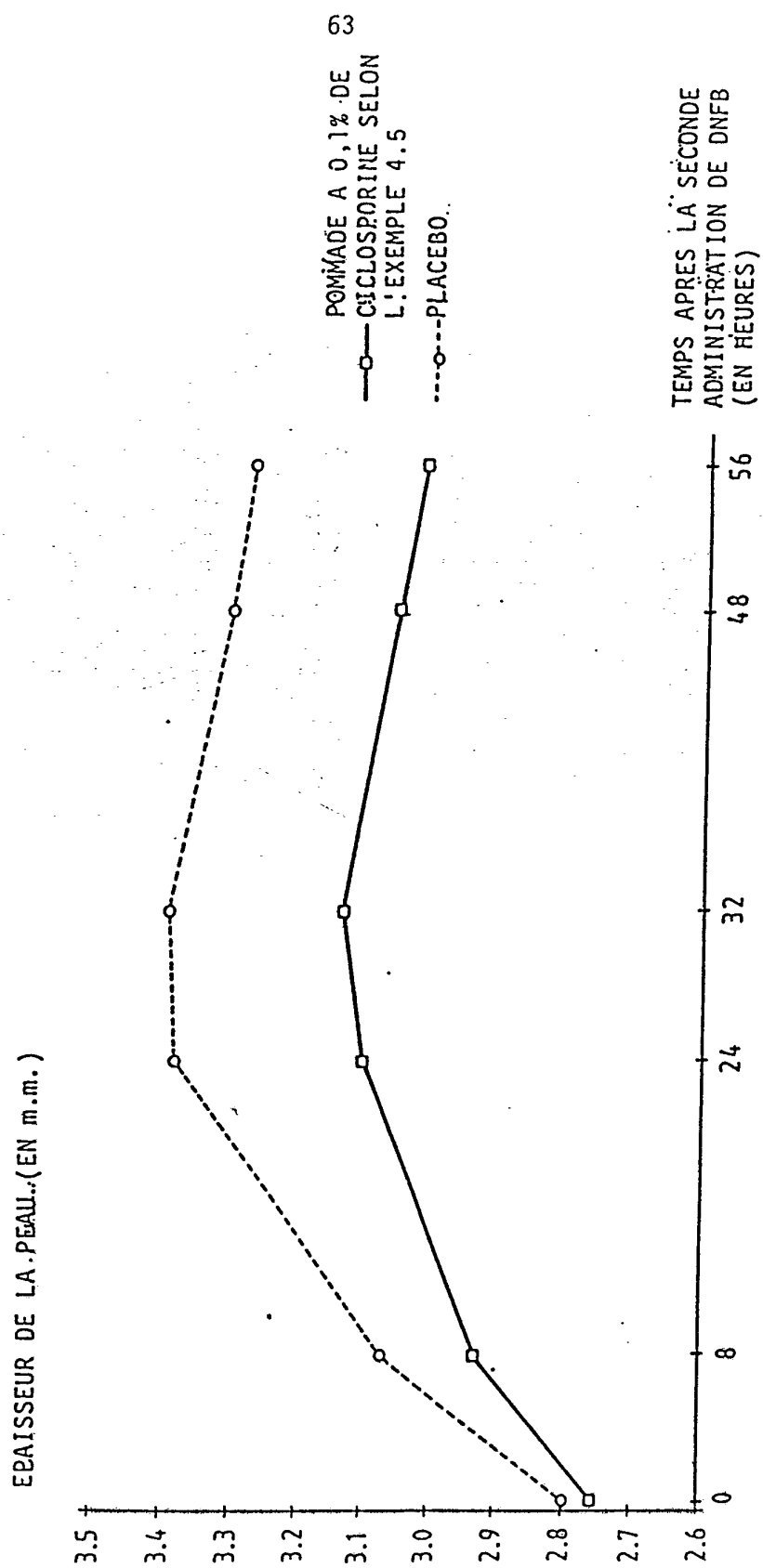
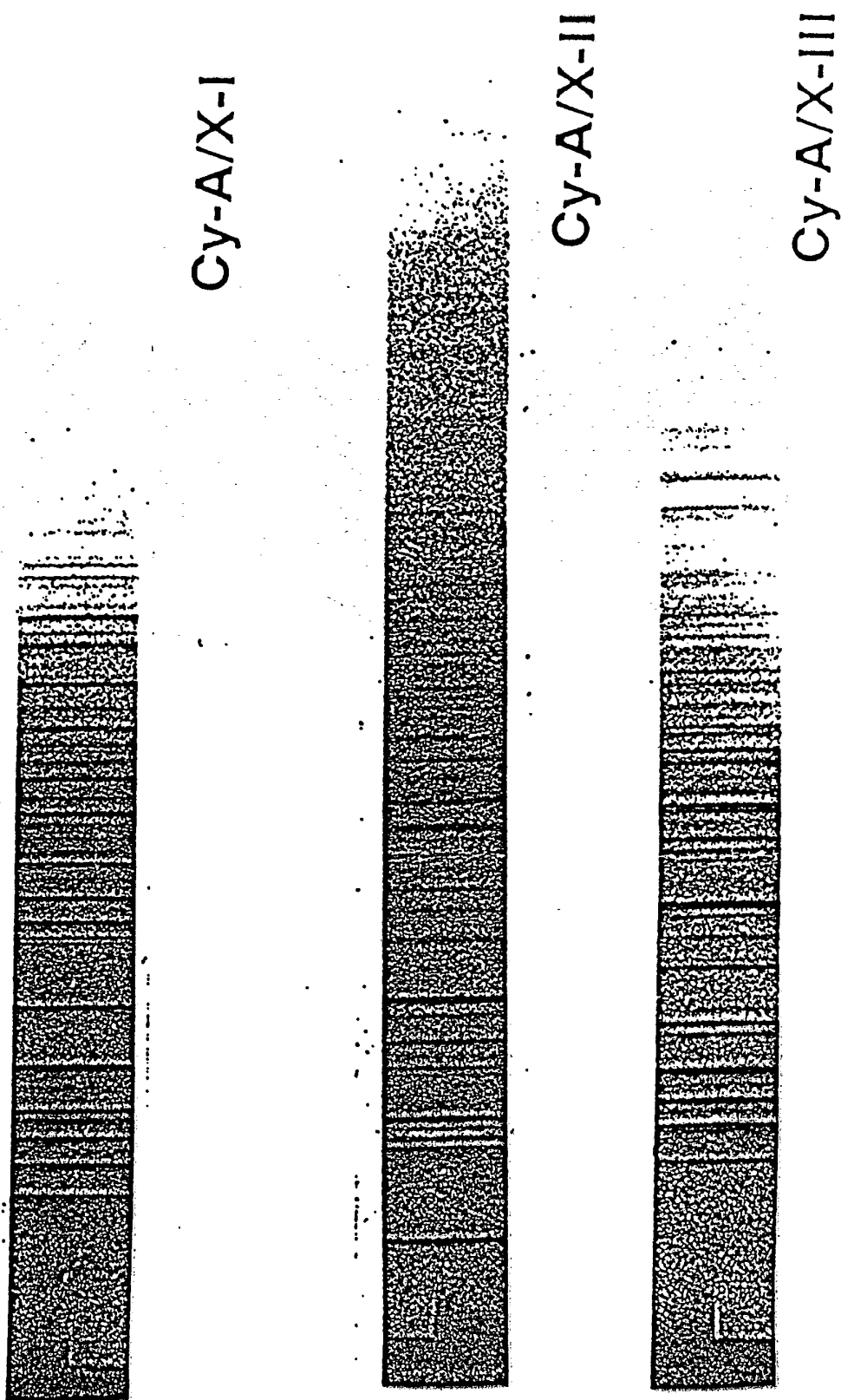


Fig. IV





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8801421

B0 1529

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	US-A-4 117 118 (EUGEN HÄRRI et al.) ---		C 07 K 7/64 A 61 K 37/02
A	THE MERCK INDEX, édition 10, 1983, page 396, résumé no.2748, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., US; "Cyclosporins" -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 K C 12 P A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30-11-1989		NOVOA Y SANJURJO M.A.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

BE 8801421
BO 1529

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19/12/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 4117118	26-09-78	CH-A- 640519	13-01-84
		AT-B- 353961	10-12-79
