



(51) МПК
С07К 7/64 (2006.01)
А61К 38/13 (2006.01)
А61Р 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013155033/04, 25.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 25.05.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 27.05.2011 US 61/490,887

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 10.11.2016 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: GB 2211848 A, 12.07.1989. RU 2098122
 С1, 10.12.1997.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 27.12.2013

(86) Заявка РСТ:
 US 2012/039611 (25.05.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/166610 (06.12.2012)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов
 и партнеры"

(72) Автор(ы):

**КЕЙРАМИ Кайомарс (US),
 ГРЭХЭМ Ричард С. (US),
 ГОР Анурадха В. (US),
 СМИТ Скотт В. (US),
 ВУ Ке (US)**

(73) Патентообладатель(и):

АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ЦИКЛОСПОРИНА А, СПОСОБЫ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И
 СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме циклоспорина А. Новая форма имеет более высокую растворимость, чем орторомбическая форма и является более стабильной формой в водном растворе, чем тетрагональная форма, что дает преимущества новой формы по сравнению с известными формами в альтернативных составах, таких как

глазные импланты, таблетки, капсулы и полутвердые составы, жидкие гелевые капсулы, суспензии и микроэмульсии. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей новую кристаллическую форму, и способу лечения глазных заболеваний. 4 н. и 6 з.п. ф-лы, 7 ил., 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07K 7/64 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013155033/04, 25.05.2012**

(24) Effective date for property rights:
25.05.2012

Priority:

(30) Convention priority:
27.05.2011 US 61/490,887

(43) Application published: **20.07.2015** Bull. № 20

(45) Date of publication: **10.11.2016** Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: **27.12.2013**

(86) PCT application:
US 2012/039611 (25.05.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/166610 (06.12.2012)

Mail address:
191002, Sankt-Peterburg a/ja 5, OOO "Ljapunov i partnery"

(72) Inventor(s):
**KEJRAMI Kajomars (US),
GREKHEM Richard S. (US),
GOR Anuradkha V. (US),
SMIT Skott V. (US),
VU Ke (US)**

(73) Proprietor(s):
ALLERGAN, INK. (US)

(54) **CRYSTALLINE FORM OF CYCLOSPORINE A, METHODS FOR PREPARATION AND METHODS FOR USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a new crystalline form of cyclosporine A. New form has higher solubility than orthorhombic form and is a more stable form in aqueous solution, than tetragonal form, which gives new form advantages over existing forms in alternative compounds, such as eye implants, tablets,

capsules and a semi-solid compositions, liquid gel capsules, suspensions and emulsions.

EFFECT: present invention also relates to a pharmaceutical composition containing a new crystalline form, and method of treating eye diseases.

10 cl, 7 dwg, 1 tbl, 4 ex

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке истребуется преимущество в отношении предварительной патентной заявки США №61/490887, поданной 27 мая 2011 г., полное описание которой включено сюда в качестве ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к новой кристаллической форме циклоспорина А и, в частности, к фармацевтическому применению недавно выявленной формы циклоспорина А. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу ее получения и к способам лечения определенных глазных заболеваний.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Открытая часть нормального глаза покрыта тонкой слезной пленкой. Наличие постоянной слезной пленки имеет важное значение для здоровья эпителия конъюнктивы и роговицы и обеспечивает роговицу поверхностью с оптически высоким качеством. Кроме того, водная часть слезной пленки действует как смазка для век во время их мигания. Кроме того, некоторые ферменты, содержащиеся в слезной жидкости, например иммуноглобулин А, лизоцим и бета-лизин, как известно, обладают бактериостатическими свойствами.

Здоровая слезная система функционирует для образования и поддержания правильно структурированной постоянной слезной пленки. Слезный аппарат состоит из секреторной системы (источника), системы распределения и выделительной системы (оттока). В секреторной системе водянистые слезы поставляются через главные и добавочные слезные железы.

Большая часть слезной пленки вырабатывается из такой водянистой слезы. Непрерывное производство и дренирование водянистой слезы играет важную роль в поддержании эпителия роговицы и конъюнктивы во влажном состоянии, в обеспечении питательными веществами для эпителиального дыхания, в снабжении бактериостатическими веществами и в очистке поверхности глаза путем промывающего действия течения слез.

Для лечения сухого глаза были предложены хирургические процедуры. Если имело место значительное разрушение конъюнктивы, рекомендовали трансплантаты слизистой мембраны. Кроме того, предполагали, что для лечения сухих глаз может быть пригодна трансплантация околоушного (слюнного) канала. Тем не менее, хирургическое вмешательство для борьбы с состоянием сухого глаза представляет собой исключительно сильное лечебное средство, и любое преимущество, полученное в результате этих вмешательств, является сомнительным.

Другие болезни глаз включают факоанафилактический эндофтальмит, увеит и сухой кератоконъюнктивит (СКК). Эти заболевания могут локализовываться везде в глазу, в обеих задней и передней камерах глаза, а также в стекловидном теле.

Увеит, воспаление сосудистой оболочки глазного яблока, является причиной приблизительно 10% нарушений зрения в Соединенных Штатах. Факоанафилактический эндофтальмит является аутоиммунным заболеванием человека.

Панувеит относится к воспалению всего увеального (сосудистого) слоя глаза. Задний увеит обычно относится к хориоретиниту, а передний увеит относится к иридоциклиту. Продукты воспаления (то есть клетки, фибрин, избыточные белки) из этих воспалений обычно обнаруживаются в жидкостных пространствах глаза, т.е. в передней камере, задней камере и пространстве стекловидного тела, а также проникают в ткани, тесно вовлеченные в воспалительный процесс. Увеит может возникнуть после хирургических или травматических повреждений глаза; как компонент аутоиммунного заболевания,

такого как ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, анкилозирующий спондилит, саркоидоз; как изолированное иммунно-опосредованное глазное расстройство, т.е. средний увеит, иридоциклит и т.д., не связанное с известными этиологиями; и после определенных системных заболеваний, которые вызывают отложение комплексов антиген-антитело в увеальной ткани. Вместе эти расстройства представляют

5 неинфекционные увеиты.

Факоанафилаксия является тяжелой формой увеита, при которой хрусталик представляет собой причинный антиген. Белки хрусталика, как правило, отделены капсулой хрусталика еще до рождения. Когда эти белки высвобождаются в глаз в

10 следствие травмы или хирургического вмешательства, или, иногда, во время развития катаракты, они могут стать чрезвычайно антигенными и стимулировать аутоиммунный ответ. Если ответ является умеренным, он наблюдается как хронический увеит. Если ответ очень быстро прогрессирует, глаз становится тяжело воспаленным во всех сегментах. Этот последний ответ назван факоанафилаксией.

Циклоспорины являются группой неполярных циклических олигопептидов с известной иммуносупрессивной активностью. Были идентифицированы циклоспорин А наряду с несколькими другими незначительными метаболитами, а также циклоспорины В, С, D, Е, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y и Z. Применение

15 циклоспорины А и производных циклоспорины А для лечения офтальмологических состояний, изложенных выше, было предметом различных патентов, например, Ding et al Патент США No. 5474979; Garst Патент США No. 6254860; и Garst Патент США No. 6350442, раскрытие каждого из которых включено в его полноте в настоящий документ в качестве ссылки. Что касается его химии твердого тела, циклоспорин А (CsA), как известно, существует в аморфной форме, жидкой кристаллической форме,

20 тетрагональной кристаллической форме (Форма 1) и орторомбической форме (Форма 3).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение представляет новую кристаллическую форму CsA с уникальными и новыми свойствами, подходящими для фармацевтической разработки.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции, включающие терапевтически эффективное количество циклоспорины А в новой кристаллической форме в офтальмологически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлены способы лечения состояния сухого

35 глаза с водным дефицитом, увеита или факоанафилактического эндофтальмита в глазу. Такие способы могут быть выполнены, например, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, циклоспорины А в кристаллической форме 2 в офтальмологически приемлемом носителе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

40 ФИГ.1 изображает характерные образцы рентгеновской порошковой дифракции (РПД) CsA в новой кристаллической форме (в данном документе обозначена как Форма 2), тетрагональной форме (в данном документе обозначена как Форма 1) и орторомбической форме (в данном документе обозначена как Форма 3).

ФИГ.2 изображает дифрактограмму РПД кристаллической Формы 2 CsA.

45 ФИГ.3 изображает профиль водной сорбции/десорбции Формы 2 CsA.

ФИГ.4 изображает МДСК анализ Формы 2 CsA, восстановленной из 0,04% состава с 1% PS80.

ФИГ.5 изображает дифрактограммы РПД для образцов, отобранных из водной

суспензии, содержащей 1% мас./об. полисорбата 80 и избыток Формы 2 CsA после хранения в течение 24 месяцев.

ФИГ.6 изображает дифрактограммы РПД для образцов, отобранных из водной суспензии, содержащей 5% мас./об. гиалуроновой кислоты и избыток Формы 2 CsA после хранения в течение 6 месяцев.

ФИГ. 7 изображает моделированный образец РПД форм циклоспорина А.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что как вышеизложенное общее описание, так и последующее подробное описание являются только показательными и пояснительными и не ограничивают заявленное настоящее изобретение. При использовании в данном документе, единственное число включает множественное число, если специально не указано иное. При использовании в данном документе термин "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включено", не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный предмет обсуждения.

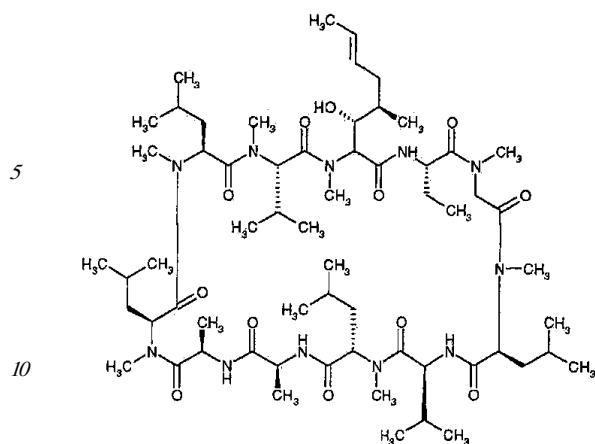
Кроме того, должно быть понятно, что термины "кристаллическая форма" и "псевдоморфная форма" могут быть использованы взаимозаменяемо по всему описанию. "Кристаллическую форму 1" или "кристаллическую форму 2" можно также называть "Псевдоморф 1" или "Псевдоморф 2".

Если не предоставлены конкретные определения, терминология, используемая в связи с ними, лабораторные процедуры и методики аналитической химии, синтетической органической и неорганической химии, описанные в данном документе, являются теми, которые известны в данной области техники. Стандартные химические символы используются взаимозаменяемо с полными названиями, представленными такими символами. Так, например, термины "водород" и "H" понимаются как имеющие одинаковый смысл. Для химического синтеза, химических анализов и состава могут быть использованы стандартные способы.

Настоящее изобретение представляет новую кристаллическую форму CsA, которая называется Форма 2 циклоспорина А. Образцы РПД этой новой Формы 2 существенно отличаются от тетрагональной формы и орторомбической формы (ФИГ.1). Основные кристаллические пики для формы 2 CsA появляются при (2 θ) при сканировании посредством рентгеновского дифрактометра с таким источником рентгеновского излучения, как Cu K α , $\lambda=1.54 \text{ \AA}$, при 30 кВ/15 мА: 7,5, 8,8, 10,2, 11,3, 12,7, 13,8, 14,5, 15,6 и 17,5 (d-расстояние в кристаллической решетке составляет приблизительно 1,8, 10,0, 8,7, 7,8, 7,0, 6,4, 6,1, 5,6 и 5,1 $\frac{1}{\text{\AA}}$, соответственно, Фиг.2). Эти основные пики определяются как являющиеся уникальными для Формы 2 по отношению к орторомбической или тетрагональной формам, а также пики, обладающие интенсивностью, в 5 раз большей, чем фоновая.

В одном варианте осуществления новая кристаллическая форма (Форма 2) CsA является нестехиометрическим гидратом циклоспорина А.

В другом варианте осуществления кристаллическая Форма 2 представлена формулой:



X H₂O;

15 где X является количеством молекул воды и варьируется от 0-3. В одном варианте осуществления, X в вышеприведенной формуле равен 2.

Форма 2 выступает кинетически стабильной формой CsA в водных суспензиях. Суспензии, содержащие Форму 2, при хранении не демонстрируют преобразование в другие известные полиморфные или псевдоморфные формы. Было обнаружено, что Форма 1 и аморфная форма преобразуются в Форму 2 в присутствии воды.

20 Была определена монокристаллическая структура недавно открытой гидратной формы циклоспорина А (Формы 2), и параметры кристаллической структуры приведены в Таблице 2. Эти результаты показывают, что Форма 2 является уникальной по сравнению с другими известными кристаллическими формами циклоспорина А.

25

Таблица 1	
Данные о кристалле и параметры сбора данных кристаллической структуры раствора Формы 2 CsA.	
формула	C ₆₂ H ₁₁₅ N ₁₁ O ₁₄
масса формулы	1238,67
пространственная группа	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (№19)
a (Å)	12,6390(5)
30 b (Å)	19,7582(8)
c (Å)	29,568(2)
объем(Å ³)	7383,8(7)
Z	4
d _{расчетн} г см ⁻³	1,114
35 размеры кристаллов(мм)	0,27×0,18×0,12
температура (К)	150
излучение (длина волны в Å)	CuK _α (1,54184
монохроматор	конфокальная оптика
коэффициент линейной абсорбции (мм ⁻¹)	0,640
40 применяемая коррекция абсорбции	эмпирическая ^a
коэффициенты передачи (мин, макс)	0,80, 0,93
дифрактометр	Rigaku RAPID-II
h, k, l диапазон	от -13 до 13, от -21 до 21, от -32 до 21
2θ диапазон (град)	5,38-115,00
мозаичность (град)	1,31
использованные программы	SHELXTL
45 F ₀₀₀	27,040
взвешивание	1/[σ ² (Fo ²)+(0,0845P) ² +0,0000P] где P=(Fo ² +2Fc ²)/3
собранные данные	37360
уникальные данные	9964

	R_{int}	0,077
	данные, используемые в уточнении	9964
	отсечки, используемые в расчетах R-фактора	$F_o^2 > 2,0s (F_o^2)$
	данные с $l > 2,0s (1)$	6597
5	количество переменных	834
	наибольший сдвиг / esd в заключительном цикле	0,00
	$R(F_o)$	0,061
	$R_w(F_o^2)$	0,145
	степень согласия	1,037
10	абсолютное определение структуры	параметр контейнера ^b (0,0(3))

Было установлено, что асимметричная единица этой Формы 2 CsA содержит одну молекулу циклоспорина А и две молекулы воды. Вполне возможно, что любая маленькая молекула, которая может связываться с водородом воды, может играть роль пространственного наполнителя, который дал бы диапазон потенциальных структур от орторомбического дигидрата до деформированного моноклинного дигидрата. Образец РПД, рассчитанный из монокристаллической структуры, показан на Фигуре 7, и он соответствует экспериментальному образцу, показанному на Фигуре 2. Эти согласующиеся образцы дополнительно подтверждают, что Форма 2 является уникальной и чистой кристаллической формой циклоспорина А.

Не желая быть связанными теорией, термогравиметрический анализ в сочетании с титрованием КФ и анализом сорбции десорбции паров (VSA) дают возможность предположить, что Форма 2 CsA является нестехиометрическим гидратом CsA. Анализ сорбции паров Формы 2 циклоспорина показывает, что содержание воды в новой кристаллической форме обратимо меняется с относительной влажностью, как показано на Фиг.3. Как и в тетрагональной форме, новая форма CsA претерпевает фазовый переход к жидкой кристаллической или аморфной форме при температуре 124,4°C перед плавлением, как показано анализом модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (МДСК) (Фигура 4).

Новая физическая форма CsA имеет более высокую растворимость (130 мкг/мл), чем орторомбическая форма (100 мкг/мл) в офтальмологической композиции носителей, содержащей 1% PS80. Это является желательным для составов разрабатываемого раствора или суспензии. Новая форма, как представляется, является более стабильной формой в водном растворе, чем тетрагональная. Форма 2 предлагает несколько преимуществ по сравнению с тетрагональной и орторомбической формами в альтернативных составах, таких как глазные имплантаты, таблетки, капсулы и полутвердые составы, жидкие гелевые капсулы, суспензии и микроэмульсии.

Кроме того, было обнаружено, что Форма 2 более пригодна для измельчения, чем Формы 1 или 3. Измельчение является очень важным, поскольку наблюдалось, что в суспензии с длительным высвобождением циклоспорина А, крупные частицы (т.е. более 40 мкм) оседают в составе 2% гиалуроновой кислоты (гидрогель) и их сложно вновь суспендировать. Форму 2 CsA легко измельчить до 10 мкм или меньше. Физически стабильные суспензии этих кристаллов были приготовлены в концентрациях до 10% в 2,5% гиалуроновой кислоте.

В дополнение к физической стабильности, предполагается, что частицы меньшего размера будут доставлять больше лекарственного средства в ткани в силу увеличенной площади поверхности. По этой причине уменьшение размера частиц может быть критическим, поскольку Форма 2, по-видимому, имеет более низкие характеристики растворения, чем аморфная форма и, следовательно, вероятно, будет иметь более

низкую доставку в ткани, хотя меньший размер частиц может смягчить эту проблему. Действительно, было обнаружено, что легче приготовить наночастицы Формы 2, чем Форм 1 или 3. Таким образом, если требуются наноразмерные кристаллы для улучшения доставки лекарств в ткани и/или для улучшения физической стабильности суспензии, Форма 2 обеспечивает значительное преимущество по сравнению с другими формами.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены путем объединения терапевтически эффективного количества Формы 2 CsA согласно настоящему изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли как активного ингредиента с обычными офтальмологически приемлемыми фармацевтическими вспомогательными средствами, и путем приготовления единичных дозированных форм, пригодных для местного глазного применения. Терапевтически эффективное количество обычно составляет от приблизительно 0,0001 до приблизительно 5% (мас./об.), предпочтительно от приблизительно 0,001 до приблизительно 1,0% (мас./об.) в жидких составах.

Растворы для офтальмологического применения предпочтительно готовят используя физиологический солевой раствор в качестве основного носителя. Уровень pH таких офтальмологических растворов предпочтительно следует поддерживать между 4,5 и 8,0 с подходящей буферной системой, нейтральный уровень pH является предпочтительным, но не обязательным. Составы могут также содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

Предпочтительные консерванты, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, хлорбутанол, тимеросал, фенолртутти ацетат и фенолртутти нитрат. Предпочтительным поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Подобным образом, различные предпочтительные носители могут быть использованы в офтальмологических препаратах по настоящему изобретению. Эти носители включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу циклодекстрин и очищенную воду.

Регуляторы тоничности могут быть добавлены при необходимости или для удобства. Они включают, но не ограничиваясь перечисленным, соли, в частности хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин, или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

Различные буферы и средства для регулирования уровня pH могут быть использованы до тех пор, пока полученный в результате препарат является офтальмологически приемлемым. Соответственно, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Кислоты или основания могут быть использованы для регулирования уровня pH этих составов по мере необходимости.

Аналогичным образом, офтальмологически приемлемый антиоксидант для использования в настоящем изобретении включает, но, не ограничиваясь этим, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксизол и бутилированный гидрокситолуол.

Другие вспомогательные компоненты, которые могут быть включены в офтальмологические препараты, являются хелатирующими веществами.

Предпочтительным хелатирующим веществом является эдетат динатрия, хотя другие хелатирующие вещества также могут быть использованы вместо него или в сочетании с ним.

Ингредиенты обычно используются в следующих количествах:

Количество ингредиента (% мас/мас): активный ингредиент приблизительно 0,001-5, консервант 0-0,10, носитель 0-40, регулятор тоничности 0-10, буфер 0,01-10, регулятор уровня pH q.s. для pH 4,5-7,5, антиоксидант по мере необходимости, поверхностно-активное вещество по мере необходимости, очищенная вода по мере необходимости,
5 чтобы получить 100%.

Фактическая доза активных соединений настоящего изобретения зависит от конкретного соединения и от состояния, подлежащего лечению, выбор подходящей дозы находится в пределах знаний специалиста в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие Форму 2 CsA, применимы для лечения
10 различных глазных заболеваний. Таким образом, в другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечиваются способы лечения состояния сухого глаза с водным дефицитом, увеита, факоанафилактического эндофтальмита или сухого кератоконъюнктивита (СКК) в глазу, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, циклоспорина А в кристаллической форме 2 в офтальмологически приемлемом
15 носителе.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для облегчения симптомов, связанных с сухим глазом, например у пациентов, имеющих иммунно-опосредованный сухой кератоконъюнктивит (СКК) или заболевание сухого глаза или другую аутоиммунную дисфункцию слезной железы, а также симптомы сухих
20 глаз у пациентов, которые носят контактные линзы.

Сухой глаз в целом относится к любой патологии слезной пленки, обычно, с эпителиальными патологиями. Специфический дефицит водного компонента слезной пленки известен как сухой кератоконъюнктивит (СКК), который поражает
25 приблизительно 30 миллионов человек во всем мире. Он обычно включен как часть синдрома Шегрена. Буквально термин означает воспаление роговицы и конъюнктивы, вторичные по отношению к высушиванию.

Если слезная пленка не выполняет свои функции смазки, оксигенации и удаления остатков органических веществ, то в результате это приводит к симптомам ощущения инородного тела (зернистости, царапанья, чувства наличия песка), усталости и сухости.
30 Пациент может испытывать сильную боль, особенно при наличии нитевидной кератопатии. Потеря гладкой преломляющей поверхности слезной пленки вызывает затуманенность зрения, которая может варьироваться от мигания до мигания, что отвечает за изменяющееся проявление преломления и за жалобы на изменяющееся зрение в течение дня. Высушивание поверхности может привести к рефлекторному
35 слезотечению и ложным жалобам на избыточные слезы. Как правило, симптомы дефицита слез являются более сильными в конце дня, при длительном использовании глаз (например, когда пациент читает или смотрит телевизор) и в условиях жары, ветра и низкой влажности (как на пляже или на снежных склонах). Симптомы, сильнее проявляющиеся утром, означают связанный хронический блефарит, рецидивирующие
40 эрозии эпителия роговицы или воздействия кератопатии. Кроме того, симптомы включают поверхностные точечные эрозии, филаменты роговицы, грубые слизистые налеты и дефекты эпителия.

Как отмечено выше, большинство из этих симптомов появляются в результате нестабильной слезной пленки и патологической глазной поверхности, которые
45 уменьшают способность поверхности глаза отвечать на изменения окружающей среды. Синдром сухого глаза, если его не лечить, может привести к прогрессивным патологическим изменениям эпителия конъюнктивы и роговицы.

Этиологии сухого глаза являются разнообразными. Болезнь, которую обычно

называют "сухой глаз", может быть результатом возрастного уменьшения системной андрогенной поддержки слезных желез или системных аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена. Все больше исследований показывают, что сухой глаз является результатом лежащего в основе опосредованного цитокинами и рецептором воспалительного процесса.

Паллиативные средства, такие как замещение слез, сохранение слез и вегетативная стимуляция слез, могут обеспечить полное или частичное облегчение симптомов. Однако терапевтические процедуры, направленные на лежащий в основе воспалительный процесс, могут оказаться полезным при коррекции основного расстройства.

Слезная пленка в нормальном глазу состоит из тонкой (толщиной приблизительно 6-45 мкм) пленки, состоящей из слизистого слоя, лежащего над эпителием роговицы и водного слоя, покрывающего слизистый слой и эпителий, который в свою очередь покрывается чрезвычайно тонким (0,01-0,22 мкм) слоем липидных молекул.

Наличие постоянной слезной пленки имеет важное значение для здоровья эпителия конъюнктивы и роговицы и обеспечивает роговицу поверхностью с оптически высоким качеством. Кроме того, водная часть слезной пленки действует как смазка для век во время их мигания. Кроме того, некоторые ферменты, содержащиеся в слезной жидкости, например иммуноглобулин А, лизоцим и бета-лизин, как известно, обладают бактериостатическими свойствами.

Считается, что липидный слой отвечает за замедление испарения воды из глаза. Если липидный слой слезной пленки нарушается, например, из-за травмы, заболевания, раздражения глаза или ношения контактных линз, то может возникнуть чрезмерное испарение воды из глаза, в результате чего поверхность глаза остается "сухой" (см., например, Cedarstaff and Tomlinson, Am. J. Optometry & Physiol. Optics, 60:167-174, 1983 [tear film disruption in patients with keratoconjunctivitis sicca, or "dry eye"]).

Нормальная слезная система функционирует для образования и поддержания правильно структурированной, постоянной слезной пленки. Слезная система состоит из секреторной системы (источника), системы распределения и выделительной системы (оттока). В секреторной системе, водянистые слезы поставляются через главные и добавочные слезные железы.

Чрезмерное испарение воды из слезной пленки в результате приводит к главному дискомфорту (часто испытываемому человеком как сухость и усталость глаз или другими, реже регистрируемыми, симптомами дискомфорта) и в конечном итоге может привести к физиологическим и патологическим изменениям в тканях глаза, особенно в роговице. Для пациентов, которые носят контактные линзы, такой дискомфорт является особенно острым, так как потеря воды из слезной пленки происходит на границе между слезной пленкой и линзой. Кроме того, если линза является гидрогелевой "мягкой" линзой, чрезмерное испарение воды из слезной пленки также может привести к чрезмерному испарению воды с линзы.

Таким образом, с учетом этого испарения, непрерывное производство и дренирование водянистой слезы играет важную роль в поддержании эпителия роговицы и конъюнктивы во влажном состоянии, в обеспечении питательными веществами для эпителиального дыхания, в снабжении бактериостатическими веществами и в очистке поверхности глаза путем промывающего действия течения слез.

В относительно легких случаях, основным симптомом СКК является ощущение инородного тела или мягкого "царапанья". Это может прогрессировать и стать постоянным интенсивным раздражающим ощущением жжения, которое может быть изнурительным для пациента. Более тяжелые формы СКК прогрессируют в развитие

нитевидного кератита, болезненного состояния, характеризующегося появлением многочисленных нитей или волокон, прикрепленных к поверхности роговицы. Последние данные свидетельствуют о том, что эти нити представляют собой разрывы в целостности нормальных эпителиальных клеток роговицы. Сдвиг, создаваемый движением века, тянет эти нити, вызывая боль. Лечение этой стадии СКК является очень сложным.

Частым осложнением СКК является вторичная инфекция. Представляется, что происходят некоторые нарушения в нормальном механизме защиты глаз, по-видимому, относящиеся к снижению концентрации антибактериального лизоцима в водянистых слезах пациента, страдающего от СКК.

Как правило, состояние сухого глаза с водным дефицитом, такое как, например, СКК, пролечивают дополнением слез с искусственными заменителями слез. Тем не менее, облегчение ограничено временем удерживания введенного раствора искусственной слезы в глаз. Как правило, эффект от введения в глаз раствора искусственной слезы исчезает в течение от приблизительно тридцати до сорока пяти минут. Эффект от таких продуктов, хотя первоначально является успокаивающим, не длится достаточно долго. Пациенту причиняет неудобство необходимость повторного введения раствора искусственной слезы в глаз по мере необходимости для дополнения нормальных слез.

Следующие примеры предназначены только для демонстрации настоящего изобретения и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие предмет настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

0,05 мас.% водного раствора CsA, содержащего 1% мас./об. Твин 80, приготовили и хранили при температуре 65°C. Новая кристаллическая форма циклоспорина образуется путем осаждения через 24 часа хранения.

Пример 2

Циклоспорин А (30,19 г) суспендировали в 900 мл раствора 1% мас./об. Твин 80 в воде при комнатной температуре. Суспензию нагревали до температуры 65°C и затравливали 0,2 г Формы 2 циклоспорина А при температуре 52°C. Суспензию перемешивали в течение 22-23 часов при температуре 65-61°C. Осажденное твердое вещество восстанавливали вакуумной фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме сначала при температуре 40°C, затем при комнатной температуре. Выход составил 30,3 г.

Пример 3

Водные суспензии, содержащие 1 мас./об.% полисорбата 80 (PS80) и избыток Формы 2 CsA, приготовили и хранили при температуре 25°C и 40°C. Образцы твердого остатка были собраны в течение 24-месячного периода и проанализированы при помощи рентгеновской порошковой дифракции. Фигура 5 демонстрирует РПД дифрактограммы образцов, отобранных после 24 месяцев. В сравнении с эталонной дифрактограммой Формы 2, изменений нет, что означает, что Форма 2 является физически стабильной в условиях испытания.

Пример 4

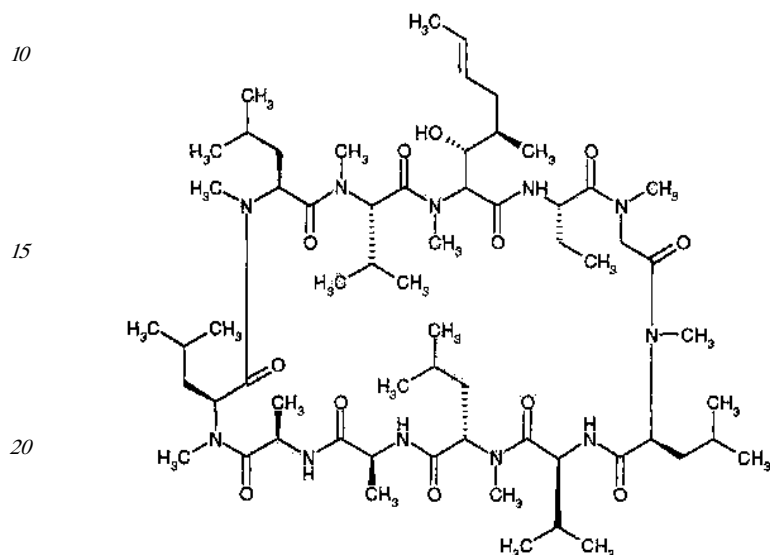
Суспензию Формы 2 циклоспорина в 5% мас./об. геля гиалуроновой кислоты в воде приготовили и хранили при температуре 25°C. Образцы были собраны в течение 6-месячного периода времени и проанализированы посредством рентгеновской порошковой дифракции. Фигура 6 демонстрирует РПД дифрактограммы образцов, отобранных после 6 месяцев. В сравнении с эталонной дифрактограммой Формы 2

изменений нет, что означает, что Форма 2 является физически стабильной в условиях испытания.

Хотя настоящее изобретение было описано по отношению к этим конкретным примерам, следует понимать, что возможны другие модификации и изменения, не выходящие за пределы сущности настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Циклоспорин А, имеющий формулу



в кристаллической форме 2, характеризующейся рентгеновской порошковой
дифрактограммой с основными пиками приблизительно при (2 θ): 7,5, 8,8, 10,2, 11,3,
12,7, 13,8, 14,5, 15,6 и 17,5.

2. Кристаллическая форма циклоспорина А, характеризующаяся рентгеновской
дифрактограммой, по существу такой, как показана на Фиг. 2.

3. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает эндотермой
дегидратации при температуре в диапазоне приблизительно от 65°C до 110°C и фазовым
переходом при температуре 122-125°C в ее профиле модулированной дифференциальной
сканирующей калориметрии.

4. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что имеет профиль МДСК,
как показано на Фиг. 4.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное
количество циклоспорина А в кристаллической форме 2 по п. 1 в офтальмологически
приемлемом носителе, для лечения состояния сухого глаза с водным дефицитом, увеита,
факоанафилактического эндофтальмита или сухого кератоконъюнктивита (СКК) в
глазу.

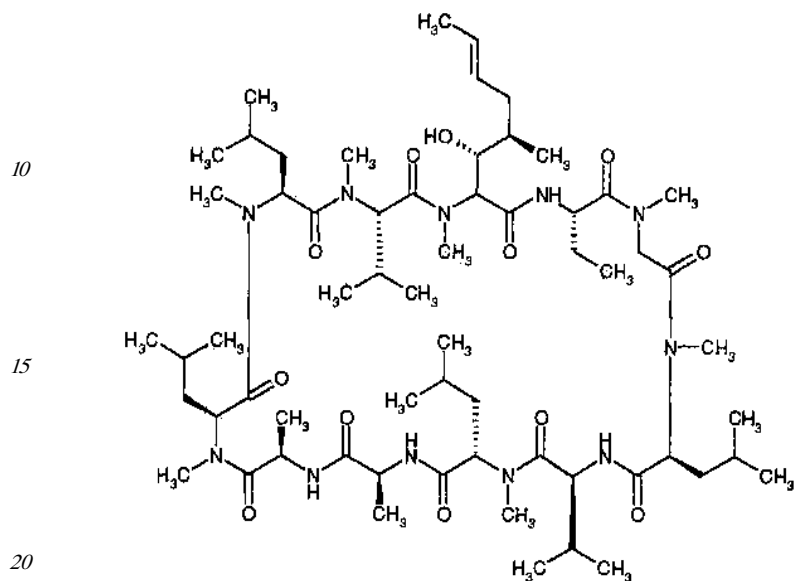
6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что офтальмологически приемлемый
носитель выбран из группы, состоящей из офтальмологически приемлемых разбавителей,
буферов, соляной кислоты, гидроксида натрия, консервантов, стабилизаторов,
регуляторов тоничности, веществ, повышающих вязкость, хелатирующих веществ,
поверхностно-активных веществ и/или солубилизаторов и их комбинаций.

7. Способ лечения состояния сухого глаза с водным дефицитом, увеита,
факоанафилактического эндофтальмита или сухого кератоконъюнктивита (СКК) в
глазу, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, циклоспорина А в
кристаллической форме 2 по п. 1 в офтальмологически приемлемом носителе.

8. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что практически не содержит другие кристаллические формы.

9. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что является нестехиометрическим гидратом циклоспорина А.

5 10. Кристаллическая форма по п. 9, представленная формулой



X H₂O;

отличающаяся тем, что X является количеством молекул воды и равен 2.

25

30

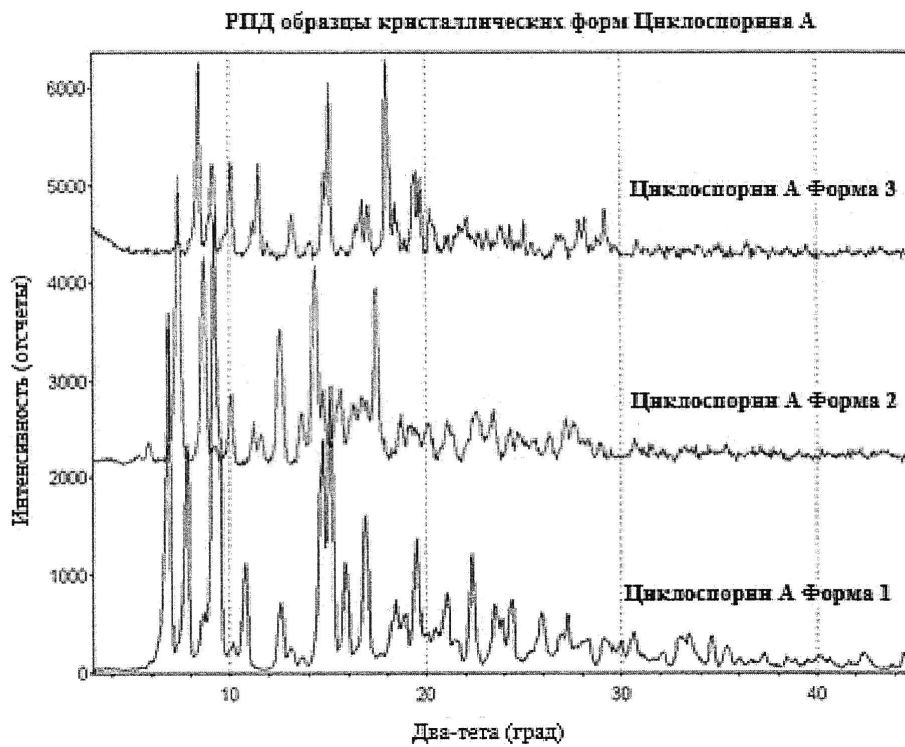
35

40

45

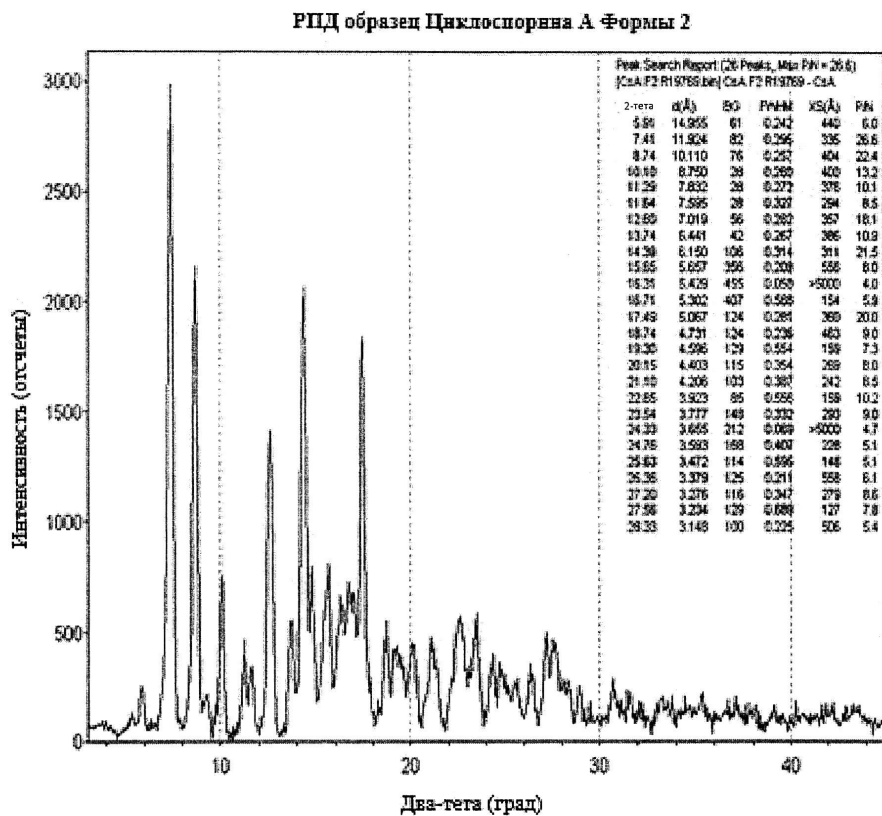
Фиг. 1

Характерные образцы рентгеновской порошковой дифракции (РПД) СаА кристаллической формы 1 (тетрагональной), кристаллической формы 3 (орторомбической) и новой кристаллической формы (Форма 2)



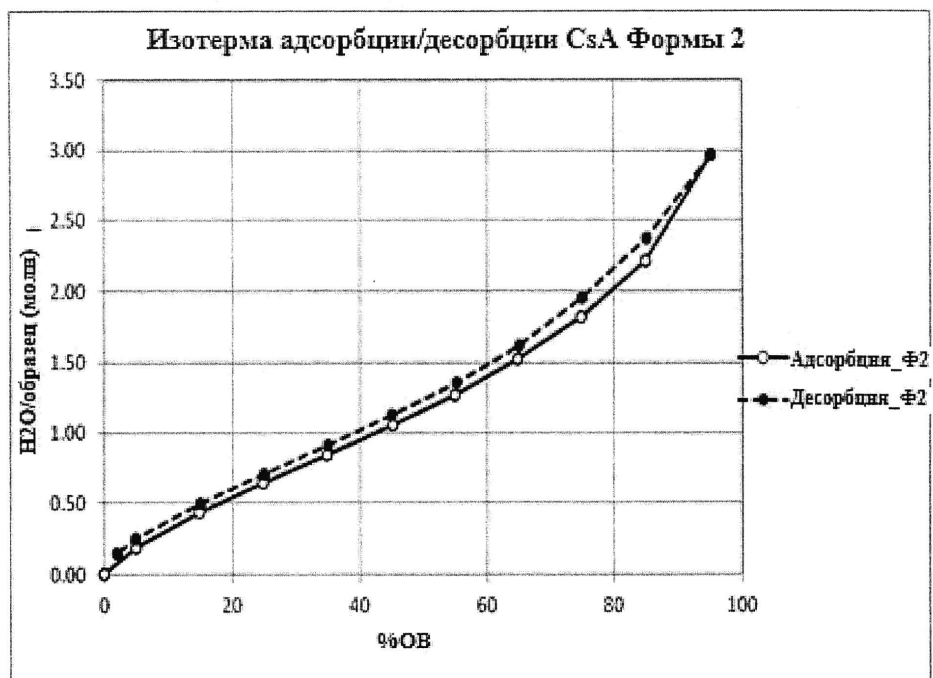
Фиг. 2

Образец рентгеновской порошковой дифракции (РПД) новой кристаллической формы СсА (Форма 2)



Фиг. 3

Профиль водной сорбции/десорбции новой кристаллической формы CsA
(Форма 2)



WO 2012/166610

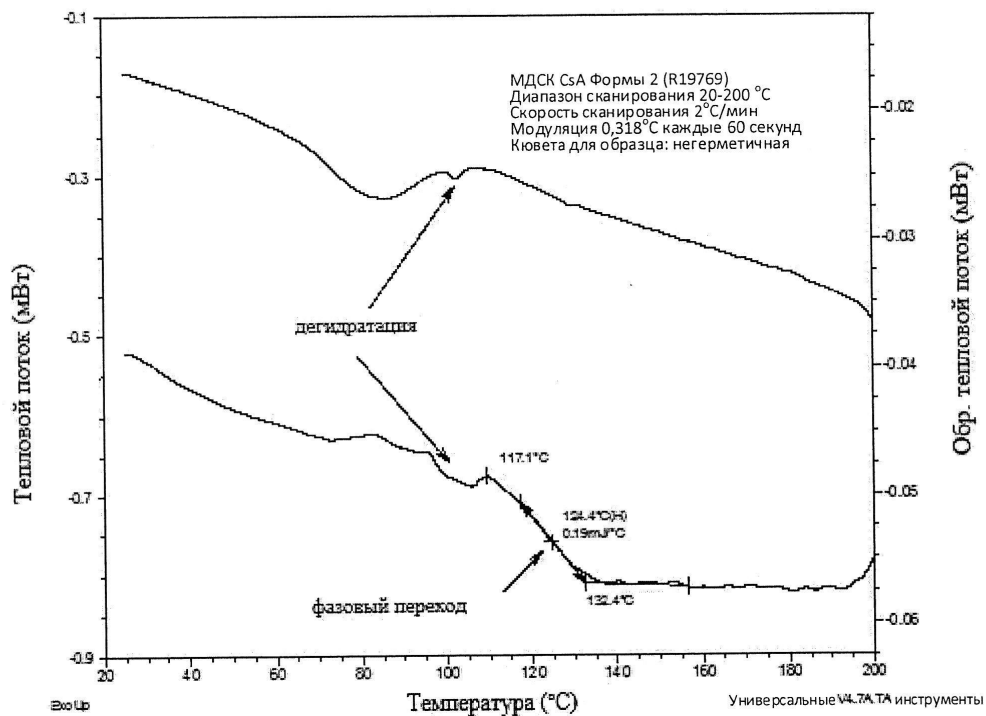
PCT/US2012/039611

Фиг. 4

Образец: CsA Форма_2_R19769
 Размер: 0,0000 мг
 Способ: CsA Solvias
 Комментарий: SOL21689-3 CSO#219635

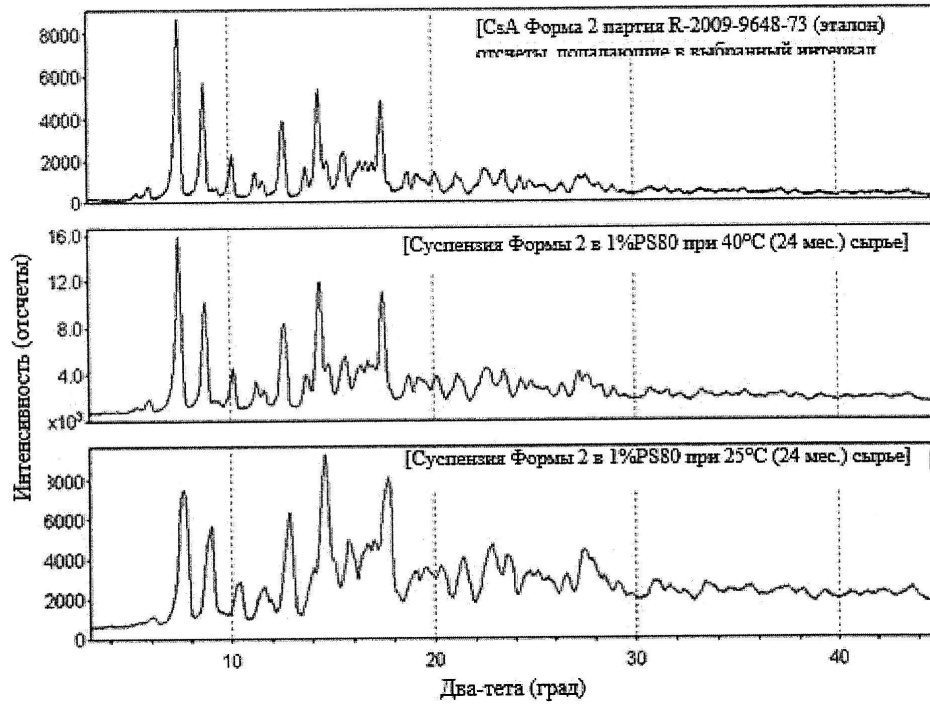
ДСК

Файл: C:\CsA Form 2_R19769_nonhermetic
 Оператор: K.Wu
 Дата проведения: 08-Ноя-2010 19:56
 Инструмент: DSC Q2000 V24.4 Build 116



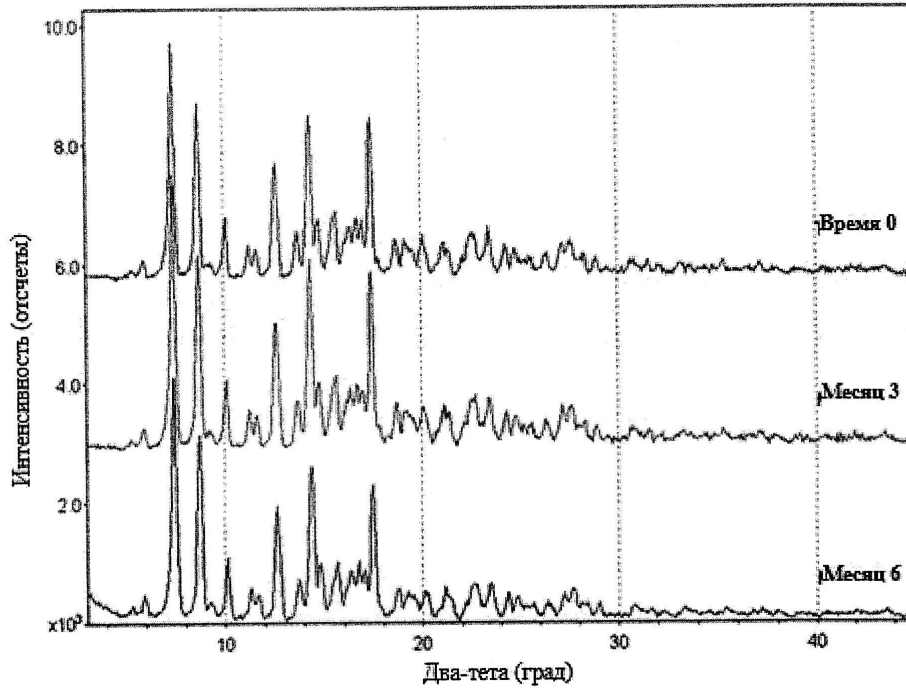
Фиг. 5

Порошковые рентгеновские дифрактограммы CsA Формы 2 в суспензиях (1мас./об.% Полисорбат 80) после хранения в течение 24 месяцев при температуре 25°C и 40°C



Фиг. 6

Порошковые рентгеновские дифрактограммы Формы 2 CsA в суспензиях (5% мас./об. гиалуроновой кислоты) после хранения в течение 6 месяцев при температуре 25°C



Фиг. 7

Моделированный образец РПД Форм циклоспорина А.

