



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109906085 B

(45) 授权公告日 2024.03.08

(21) 申请号 201780058489.X
 (22) 申请日 2017.09.22
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109906085 A
 (43) 申请公布日 2019.06.18
 (30) 优先权数据
 16190431.3 2016.09.23 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2019.03.22
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2017/074079 2017.09.22
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02018/055101 EN 2018.03.29
 (73) 专利权人 诺瓦利克有限责任公司
 地址 德国海德尔堡
 (72) 发明人 弗兰克·洛施尔
 拉尔夫·格里伦恩伯杰
 约翰·恩布卢姆
 (74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
 专利代理师 樊英如 张静
 (51) Int.Cl.
 A61K 38/13 (2006.01)
 A61K 9/00 (2006.01)
 A61K 47/06 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 102652022 A, 2012.08.29
 CN 104619314 A, 2015.05.13
 WO 9323010 A1, 1993.11.25
 CN 101502641 A, 2009.08.12
 EP 2335735 A1, 2011.06.22
 WO 2011073134 A1, 2011.06.23
 CN 103054796 A, 2013.04.24
 王慧娟; 宋洪涛; 付仰志. 环孢素A眼用制剂的研究进展. 解放军药理学学报. 2008, (第02期), 第66-69页.
 Uta Gehlsen等. Cyclosporine A using F4H5 as liquid drug carrier is effective in treating experimental dry-eye disease. 《ARVO Annual Meeting Abstract》. 2015, 第56卷(第7期), 第1页.
 王延东等. 环孢素眼用乳剂的制备及质量控制. 《中国实用医药》. 2010, 第5卷(第12期), 第7-9页.
 RM. Dutescu等. Semifluorinated alkanes as a liquid drug carrier system for topical ocular drug delivery. 《Eur J Pharm Biopharm》. 2018, 第88卷(第1期), 第1-21页.
 Frédéric Lallemand等. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. 《Eur J Pharm Biopharm》. 2017, 第117卷第14-28页.

审查员 朱兵

权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称
 含有环孢素的眼用组合物

(57) 摘要
 本发明涉及澄清溶液形式的组合物, 其包含具有低残留含水量的环孢素和1-全氟丁基-戊烷。该组合物可用于局部施用于眼睛。

CN 109906085 B

1. 一种组合物,其能通过将环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中来获得,基于所述环孢素的总重量,所述环孢素的含水量为小于1.0wt%。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述环孢素在不存在共溶剂的情况下溶解。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述环孢素在不存在乙醇的情况下溶解。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中在15-25℃下溶解在所述组合物中的环孢素的浓度大于2.6mg/mL。

5. 根据权利要求1至4中任一项的组合物在制备用于治疗干燥性角膜结膜炎的药物中的用途。

6. 根据权利要求1至4中任一项的组合物在制备用于治疗睑板腺功能障碍的药物中的用途。

7. 一种制备澄清溶液形式的组合物的方法,所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物不含共溶剂,所述方法包括步骤:a) 提供含水量小于1.0wt%的环孢素,所述含水量基于所述环孢素总重量计算,以及b) 将所述环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中步骤a) 提供含水量小于1.0wt%的环孢素,所述含水量基于所述环孢素总重量计算,包括步骤:干燥含水量为1.6wt%或大于1.6wt%的环孢素,该含水量基于该环孢素总重量计算。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中步骤a) 包括在真空下干燥环孢素。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述在真空下干燥环孢素在水干燥剂或除湿剂的存在下进行。

11. 一种药物试剂盒,其包括:

(i.) 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物;

(ii.) 适于容纳所述组合物的容器,其中所述容器具有分配装置,所述分配装置适于将所述组合物局部施用于眼睛或眼组织。

12. 根据权利要求11所述的药物试剂盒,其还包括:

(iii.) 水干燥剂。

13. 根据权利要求11所述的药物试剂盒,其还包括:

(iv.) 关于所述试剂盒用于治疗干燥性角膜结膜炎,或所述试剂盒用于治疗睑板腺功能障碍的使用说明书。

含有环孢素的眼用组合物

背景技术

[0001] 环孢素由于其在水中的极差溶解度和相对大的分子尺寸,因而就配制和递送而言是一种具有挑战性的化合物。在该化合物的配制中通常需要增溶辅料,例如表面活性剂和有机或油基溶剂。

[0002] 现有技术中公开的许多环孢素眼用制剂基于水包油乳液,其中环孢素溶解在油相(例如蓖麻油)中。在眼用制剂中使用有机或油基溶剂或表面活性剂作为增溶剂的缺点之一是,这些当施用于眼睛时,可能经常引起眼睛刺激,例如疼痛或刺痛感,因此可能耐受性差。在油性辅料的情况下,这些由于与生理泪液的折射率相比折射率的显著差异,也可能对视具有固有的负面影响(例如模糊),尤其是当以大量存在时。水包油乳液制剂也是不利的,因为它们可能具有有限的药物负载能力,因为虽然活性成分可能在油相中具有一定的溶解度,但该相仅分散在相干的水相中,因此配方中的最大的总体药物浓度是有限的。

[0003] W02011/073134A1公开了溶液形式的包含环孢素和半氟化烷烃作为液体载体的药物组合物,其可以施用于患者的眼睛,例如用于治疗角膜结膜炎。公开了在不存在任何共溶剂的情况下,环孢素在半氟化烷烃1-全氟丁基-戊烷(F4H5)中的溶解度为2.54g/L。W02011/073134A1进一步教导了使用少量乙醇作为共溶剂时,环孢素在F4H5中的溶解度显著增大,例如当组合物中包含1.0wt%的乙醇时,增大至5.65g/L。一般而言,乙醇对人眼不是非常耐受的,但是提到包含少量乙醇(如1wt%)不会对耐受性产生负面影响。然而,如果可以避免使用额外的另外的辅料和共溶剂(如乙醇),那将是有利的。

[0004] 因此,本发明的一个目的是提供包含环孢素的改进的组合物,其克服了现有技术制剂的这些限制。基于本发明的以下描述、实施例和权利要求,本发明的其他目的将是清楚的。

发明内容

[0005] 本发明提供一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中该组合物基本上不含共溶剂,并且环孢素的浓度在15-25°C时大于约2.6mg/mL,或大于约3.0mg/mL。在另一方面,组合物的残留含水量小于约0.04mg/mL,或小于约0.03mg/mL。

[0006] 在另一方面,本发明提供了澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且其中所述组合物具有小于约0.04mg/mL的残留含水量,或小于约0.03mg/mL的残留含水量。

[0007] 优选地,本发明的组合物基本上不含乙醇作为共溶剂。该组合物在15-25°C下也优选是热力学稳定的。

[0008] 此外,本发明提供这些组合物的医学用途,特别是用于治疗干燥性角膜结膜炎、睑板腺功能障碍或其症状。在一实施方案中,这些组合物供眼科使用并且局部施用于眼睛,例如以滴眼剂的形式施用。

[0009] 在又一方面,本发明提供了一种组合物,其可通过将含水量小于约1.6wt%的环孢

素,或更优选地,通过将含水量小于约1.0wt%的环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中来获得,所述含水量基于环孢素的总重量计算。还提供了制备本发明的组合物的方法,该方法包括以下步骤:a)提供含水量小于约1.6wt%,或更优选小于约1.0wt%的环孢素,含水量基于环孢素的总重量计算,和b)将所述环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中。

附图说明

[0010] 图1描绘了在25°C下从吸附量热法获得的环孢素的水吸附。插图是在较高相对湿度(RH)水平下的环孢素吸附等温线的放大区域。

[0011] 图2A描述了环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度随相对湿度的变化而变化。

[0012] 图2B描述了环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度随环孢素的含水量的变化而变化。

具体实施方式

[0013] 在第一方面,本发明涉及一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且如在15-25°C测定的环孢素的浓度大于约2.6mg/mL,或更优选大于3.0mg/mL。

[0014] 环孢素(同义词包括环孢素A,CsA或环孢菌素)是包含11个氨基酸的环状非核糖体肽,其经验式为 $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$,分子量为1202.61。它是一种免疫抑制药物,广泛用于过敏后器官移植,以降低患者免疫系统的活性,从而降低器官排斥的风险。环孢素通常以无色或白色粉末形式提供。

[0015] 优选地,用于组合物的配制和本文所述的任何实施方案或优选方案的环孢素具有小于约1.6wt%的含水量,含水量基于环孢素的总重量计算。在另一实施方案中,本发明的组合物包含的总残留含水量小于约0.04mg/mL。更优选地,用于组合物的配制和本文所述的任何实施方案或优选方案的环孢素具有小于约1.0wt%的含水量,含水量基于环孢素的总重量计算。在另一实施方案中,本发明的组合物包含的总残留含水量小于约0.03mg/mL。在又一实施方案中,组合物不包含残留含水量。

[0016] 本文所用的术语残留含水量是指可以存在于组合物中的水的比例或痕量水,其来自组合物组分,例如来自环孢素和1-全氟丁基戊烷。对组合物中残留含水量的主要贡献可归因于环孢素的水吸附或缔合(例如,例如但不限于,源自制造过程、或其运输和储存)。通常可用于医药用途和制剂的环孢素通常具有约1.6wt%的含水量,含水量基于环孢素的总重量计算。另一方面,1-全氟丁基戊烷中的水溶解度基本上可忽略不计,即基于1-全氟丁基-戊烷的重量,该水溶解度的量非常低,例如小于 1.20×10^{-5} wt%。

[0017] 环孢素的残留含水量、1-全氟丁基-戊烷的残留含水量或包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素的本发明的组合物的残留含水量可以使用本领域已知的用于水分分析的方法和/或设备来确定,例如,但是不限于使用标准Karl-Fischer滴定法(例如体积测定法或库仑法)等方法来确定。

[0018] 已经发现,在室温(即15-25°C)下出乎意料地高浓度(例如大于约2.6mg/mL,或更优选大于约3.0mg/mL)的环孢素可以溶解在1-全氟丁基-戊烷中,而不需要共溶剂。特别是当组合物的总残留含水量小于约0.04mg/mL,特别是小于0.03mg/mL时,例如当环孢素的残

留含水量低时,已经观察到这种情况。

[0019] 虽然共溶剂可用作溶解环孢素的辅助剂并且能够获得更高浓度的环孢素制剂,但如果可以避免使用它们,则将是优选的。特别地,在眼科使用的情况下,液体增溶辅料(如表面活性剂或非水有机溶剂)形式的共溶剂在局部施用于眼睛时会引起眼睛刺激或眼睛不适(例如视力模糊或疼痛)。可用于帮助溶解环孢素的共溶剂的示例包括油,例如甘油酯或甘油三酯油(例如大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油或甜杏仁油),矿物油(例如凡士林或液体石蜡),液体油性脂肪酸,脂肪醇或山梨糖醇酯,或有机溶剂,例如甘油、聚乙二醇、丙二醇或乙醇。

[0020] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物基本上不含如上定义的共溶剂。如本文所使用的,术语“基本上不含”是指组合物中不存在共溶剂,并且如果存在则以痕量或残余量存在,以便对于本发明的目的没有技术优势,也没有相关性。最优选地,如本文所述的组合物基本上不含乙醇作为共溶剂。

[0021] 与另外包含共溶剂(如乙醇)的更复杂的三组分制剂相比,不存在有机共溶剂(如乙醇)提供了更简单的双组分制剂(基本上由环孢素和1-全氟丁基-戊烷组成)的在成本、制造、搬运、包装以及患者依从性等因素方面的优点。

[0022] 可以获得的较高浓度的环孢素可以在降低患者所需的给药频率方面提供优势,并且还可以导致更有效地将环孢素输送至预期的靶组织,例如眼睛。根据本发明的组合物可以包含溶解在1-全氟丁基戊烷中的环孢素,在室温或环境温度(即约15-25°C)下测量,其浓度大于约2.6mg/mL。在进一步的实施方案中,在15-25°C下,组合物中环孢素的浓度优选大于约3.0mg/mL,或可以在约2.6至4.8mg/mL,或2.8至4.8mg/mL的范围内,或优选在约3.0至4.8mg/mL的范围内。在另一优选的实施方案中,在15-25°C测量,溶解的环孢素的浓度为约4.0mg/mL。溶解在溶液中的环孢素的浓度可以使用本技术领域已知的方法(例如HPLC)定量。如本文所用的术语“约”,在关系到或关联于诸如溶解的环孢素的浓度或浓度范围之类的参数,或基于环孢素的总重量,与环孢素的残留含水量相关,或在与根据本发明的组合物中的总残留含水量相关时,可以包括精确值以及落入在使用本技术和领域已知的标准技术和设备测量或确定这些参数时通常观察到的变化程度内的任何值。

[0023] 在一实施方案中,如本文所用的环孢素是无定形的并且不是结晶的,也不主要是任何特定的晶形。优选地,溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素通过干燥步骤以减少或除去环孢素中残留的水获得。例如,用于制备根据本发明的组合物的环孢素(例如总残留含水量为约1.0%)通过使用本领域已知的干燥方法干燥(例如在真空下干燥,在存在干燥剂或除湿剂下干燥)获得。

[0024] 如本文所理解的,澄清溶液是指其中所有溶质在室温条件下,即在15-25°C之间完全可溶解或完全溶解的液体溶液。澄清溶液不包含任何颗粒或固相组分,例如不包含未溶解的环孢素,并且优选在室温下具有与水的折射率(即1.333)接近的折射率。在一实施方案中,由本发明的组合物提供的澄清溶液可具有约1.3至1.4的折射率。

[0025] 特别是,澄清溶液在15-25°C之间是热力学稳定的,这意味着在平衡状态下,所有溶解的组分(包括环孢素)都保持在溶解状态,并且没有发生溶液的相分离、沉淀或物理形式的变化。优选地,如本文所述的根据本发明的澄清溶液形式的组合物当在15-25°C(即室温下)储存一段时间(例如至少约2周、或约1个月、或3个月或至少约6个月)时是热力学稳定

的。此外,本发明可以提供一种组合物,其在较低温度下储存时,例如在冷藏下,例如在0-10℃的温度下储存时,可以部分沉淀,但当回到15-25℃(室温)时,返回到一种热力学稳定且澄清的溶液,所有先前沉淀的组分再次溶解。

[0026] 根据本发明的组合物的液体载体(1-全氟丁基-戊烷)是具有化学式 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 的半氟化烷烃。它是惰性水不溶性液体,在25℃下密度为 $1.284g/cm^3$,在20℃下折射率为1.3204。该化合物的替代命名法包括F4H5,其中F表示包含4个碳原子的直链全氟化烷烃链段,并且其中H表示5个碳原子的直链和非氟化烷烃链段。

[0027] 如本文所述的任何组合物或方法中所表征的1-全氟丁基-戊烷优选基本上不含水。在这种情况下,根据本发明的组合物中残留水的存在来自环孢素或任选地,来自如果存在的一种或多种功能上不是共溶剂的辅料。更优选地,1-全氟丁基-戊烷不包含任何水,或具有不大于水在1-全氟丁基-戊烷中的最大溶解度的含水量,例如,具有小于 $1.6 \times 10^{-4}mg/mL$ 的含水量,如通过本领域已知的用于水分分析的方法(例如Karl-Fischer滴定方法)测定的。

[0028] 在另一方面,本发明提供了一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且其中所述组合物具有小于约0.04mg/mL的残留含水量。

[0029] 在另一实施方案中,本发明提供一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且其中所述组合物具有小于约0.03mg/mL的残留含水量。

[0030] 在进一步的实施方案中,组合物可具有小于0.03mg/mL或小于0.025mg/mL,或小于0.02mg/mL,或小于0.015mg/mL,或小于0.01mg/mL的总残留含水量。

[0031] 特别地,如在任何实施方案描述的和本文中所述表征的组合物中所表征的环孢素比残留含水量的相对比例可以是至少大于约65比1,或优选地,大于100比1,或大于约200比1。

[0032] 在15-25℃下,这种组合物中环孢素的浓度优选为约0.5mg/mL至4.8mg/mL。在进一步的实施方案中,在室温下测定的组合物中环孢素的浓度可以为约2.6mg/mL至4.8mg/mL,或优选约3.0mg/mL至4.8mg/mL。在一个特别优选的实施方案中,在15-25℃,溶解的环孢素浓度为约4.0mg/mL。环孢素的较低浓度,例如溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素的约0.5至2.6mg/mL,或约0.5至1.0mg/mL的范围内的浓度也可预期用于本发明。由于溶解度与温度的依赖性关系,因而当溶液在较低温度条件下储存时,通常存在活性成分如环孢素从溶液中沉淀出来的趋势。如本发明所述的环孢素的低含水量有利地可以为在1-全氟丁基戊烷中形成的溶液提供改善的物理稳定性,例如即使当溶液在较低温度下储存时,例如在冷藏下(例如在0-10℃),当组合物回到15-25℃(室温)时,任何可能出现的沉淀物都会很容易再次溶解。

[0033] 在又一实施方案中,本文所表征的任何实施方案或优选方案中描述的组合物(包括其任何组合)基本上由1-全氟丁基-戊烷和环孢素组成,并且具有小于约0.04mg/mL的残留含水量。

[0034] 在另一实施方案中,本文所表征的任何实施方案或优选方案中所述的组合物(包括其任何组合)基本上由1-全氟丁基-戊烷和环孢素组成,并且具有小于约0.03mg/mL的残留含水量。

[0035] 组合物的残留含水量可主要归因于环孢素的残留含水量,例如,其中组合物的残留含水量中的至少99%可归因于环孢素。如本文所用,术语“由……组成(consists)”和相关术语“由……组成(consisting)”或“由……组成(consist)”应理解为表示除了存在由该术语开头那些特征之外不存在其他特征。术语“基本上”意味着如果存在其他特征,则其以痕量或剩余量存在,以便不赋予关于本发明目的的技术优势或相关性。

[0036] 如在任何上述实施方案和此处的实施方案中描述的组合(包括其任何组合或优选方案)可以用作药物,并用于治疗用途。在本发明的上下文中还提供了所述组合在制备用于治疗有需要的患者的药品或药物中的用途。

[0037] 特别优选的是该组合用于治疗干燥性角膜结膜炎或其症状的用途。干燥性角膜结膜炎也称为干眼病或干眼综合征,或功能失调的泪液综合征。患有干燥性角膜结膜炎的患者可能经历泪高渗透压、泪膜不稳定性或泪膜的脂质层组成异常中的任何一种或其组合。如本文所理解的水缺乏性干眼病、蒸发性干眼病、**Sjögren**综合征、泪腺功能不全、睑板腺功能障碍可被认为是在干燥性角膜结膜炎的范围内,例如作为其子类型。

[0038] 角膜结膜炎的症状可包括任何一种症状或以下症状的组合:眼睛中的干燥感、刮擦(scratchy)感、砂砾感或沙质感;异物感;疼痛或酸痛;刺痛或灼热感;瘙痒;眨眼增加;眼疲劳;畏光;视力模糊;发红;粘液排出;隐形眼镜不耐受;过度的反射流泪。应理解,并非所有患有干燥性角膜结膜炎的患者都可能同时表现出所有症状。因此,目前没有一套统一的诊断疾病标准。然而,重要的是要注意,在本发明的范围内,可以解决干燥性角膜结膜炎的任何方面、症状或病理生理学后果。

[0039] 还优选的是,本文所述任何实施方案中定义的组合用于治疗睑板腺功能障碍或其症状的用途。睑板腺功能障碍的特征可以是腺体阻塞和通过腺体的角化过度和睑板腺导管的睑脂质分泌物的粘度增加而导致的堵塞。在患者患有睑板腺功能障碍的病例下,可以改变泪膜所需的脂质组分的定量或定性分泌。这可能导致形成稳定且连续的泪膜的失败,其可能进一步伴随蒸发损失和高渗透压。睑板腺功能障碍可能由原发性眼睑边缘相关疾病或由全身性疾病如红斑痤疮或脂溢性皮炎引起的继发性疾病引起。除了如上所述的干燥性角膜结膜炎症状中的任何一种症状之外,具有睑板腺功能障碍的患者还可能经历包括以下任何一种症状或其组合在内的症状:瘙痒、发红、肿胀、疼痛或酸痛,眼睑边缘的排出物积聚或结痂。

[0040] 根据上述用途所述的组合优选是眼用组合,其局部施用于眼表和眼睛的任何可以局部施用的区域或组织,例如施用于角膜或结膜。

[0041] 如本文所述的本发明的组合可以作为试剂盒的一部分提供,试剂盒例如包含该组合和适于容纳该组合的容器的试剂盒,其中该容器具有适于将该组合局部施用于眼睛或眼科组织的分配装置。任选地,这种试剂盒可包含水干燥剂或水干燥装置,以例如在储存期间维护稳定的残留含水量。残留含水量的增加可能影响环孢素的溶解度,这进而可能影响组合物的稳定性并可能导致沉淀。进一步任选地,还可以包括关于该试剂盒用于治疗干燥性角膜结膜炎或其症状,或该试剂盒用于治疗睑板腺功能障碍或其症状的使用说明书作为试剂盒的一部分。

[0042] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种组合,该组合可通过在1-全氟丁基-戊烷中溶解环孢素来获得,基于环孢素总重量,环孢素的含水量小于约1.6wt%。在本发明

的另一方面,提供了一种组合物,该组合物可通过在1-全氟丁基-戊烷中溶解环孢素来获得,基于环孢素总重量,环孢素的含水量小于约1.0wt%。在其他实施方案中,用于获得此类组合物的环孢素可具有小于约0.8wt%,或0.6wt%或0.5wt%或0.4wt%,或0.3wt%的含水量。特别优选基于环孢素的重量,使用含水量为0.4wt%或更低环孢素,以得到在1-全氟丁基-戊烷中的溶液,优选澄清溶液。

[0043] 优选地,获得组合物,其包括如上所述的任何实施方案或优选方案,其中在没有共溶剂的情况下,例如在不存在乙醇或任何上述的共溶剂的情况下,将环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中。可在15-25°C下溶解以获得组合物的环孢素的浓度优选大于2.6mg/mL。在进一步的实施方案中,获得的组合物在15-25°C下的环孢素浓度可以大于3.0mg/mL,或者在约2.6mg/mL至4.8mg/mL的范围内,或优选约3.0mg/mL至4.8mg/mL。在进一步优选的实施方案中,溶解的环孢素的浓度为约4.0mg/mL。

[0044] 优选地,所获得的组合物(包括如上所述的任何实施方案或优选方案)提供了在15-25°C下热力学稳定的澄清溶液。

[0045] 可根据任何上述实施方案获得的组合物可用作药物,或用于制备药物。特别地,该组合物可用于治疗干燥性角膜结膜炎或其症状;或用于治疗睑板腺功能障碍或其症状。优选地,根据本文所述的任何实施方案可获得的组合物是眼用组合物,并且用于局部施用于眼表以及局部施用于可以局部施用的任何此类眼睛区域或组织,例如角膜或结膜。

[0046] 本发明进一步提供制备如任何上述实施方案或优选方案中所述的组合物的方法,其包括步骤:a)提供含水量为小于约1.6wt%的环孢素,含水量基于环孢素的总重量计算,和b)将所述环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中。

[0047] 该方法的其他实施方案可包括根据以下实施方案制备组合物的方法:

[0048] 1.一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且在15-25°C下环孢素的浓度大于约2.6mg/mL。

[0049] 2.根据项1的组合物,其中组合物的残留含水量小于约0.04mg/mL。

[0050] 3.根据项1或2中任一项所述的组合物,其中在15-25°C,环孢素的浓度的范围为约2.6至4.8mg/mL,或优选约3.0至4.8mg/mL。

[0051] 4.一种澄清溶液形式的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,其中所述组合物基本上不含共溶剂,并且其中所述组合物具有小于约0.04mg/mL的残留含水量。

[0052] 5.根据项4所述的组合物,其中环孢素在15-25°C下的浓度为约0.5mg/mL至4.8mg/mL。

[0053] 6.根据项1-5中任一项所述的组合物,其中所述共溶剂是乙醇。

[0054] 7.根据项1-6中任一项所述的组合物,其中所述溶液在15-25°C下是热力学稳定的。

[0055] 此外,本发明还提供了一种制备如任何上述实施方案或优选方案中所述的组合物的方法,即一种制备澄清溶液形式的组合物的方法,所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素,并且其中所述组合物基本上不含共溶剂,所述方法包括步骤:a)提供含水量为小于约1.0wt%的环孢素,含水量基于环孢素的总重量计算,以及b)将所述环孢素溶解在1-全氟丁基-戊烷中。

[0056] 在进一步的实施方案中,步骤a)可以是提供环孢素,基于环孢素的重量,环孢素的

含水量小于约0.8wt%，或0.7wt%，或0.6wt%，或0.5wt%，或优选0.4wt%。在另一个实施方案中，步骤a)可以是提供环孢素，基于环孢素的重量，其含水量小于约0.3wt%。

[0057] 在更进一步的实施方案中，如上所述的方法可以用于制备以下组合物：

[0058] 1.一种澄清溶液形式的组合物，其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素，其中所述组合物基本上不含共溶剂，其中环孢素在15-25℃的浓度为约0.5mg/mL至4.8mg/mL，或更优选约0.5mg/mL至3.0mg/mL，或约0.5mg/mL至1.0mg/mL。

[0059] 2.一种澄清溶液形式的组合物，其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素，其中所述组合物基本上不含共溶剂，其中环孢素在15-25℃下的浓度范围为约3.0mg/mL至4.8mg/mL。

[0060] 3.根据项1或2中任一项所述的组合物，其中共溶剂是乙醇。

[0061] 4.根据项1至3中任一项所述的组合物，其中该溶液在15-25℃下是热力学稳定的。

[0062] 此外，该方法的步骤a)可包括干燥含水量为约1.6wt%或大于约1.6wt%的环孢素，该含水量基于环孢素总重量计算。

[0063] 提供具有低残留含水量的环孢素的步骤，例如提供含水量小于约1.0wt%的环孢素(该含水量基于环孢素总重量计算)的步骤，可以包括干燥具有更高含水量的环孢素的步骤，例如，基于环孢素的总重量，含水量大于1.6wt%，或基于环孢素的总重量，含水量大于约1.3wt%，或约1.4wt%，或约1.5wt%。

[0064] 特别地，提供含水量小于约1.0wt%，小于约0.8wt%或小于约0.6wt%，或优选小于约0.4wt%的环孢素的步骤可以包括使具有更高含水量的环孢素(优选环孢素的含水量为约1.6wt%，或大于1.6wt%，该含水量基于环孢素的总重量计算)进行干燥处理的步骤。干燥方法包括但不限于在真空下干燥环孢素，任选地在水干燥剂或除湿剂的存在下进行。可以调整干燥的持续时间和方法以提供环孢素的目标含水量值。

[0065] 本发明的进一步的实施方案可以如下：

[0066] 1.一种澄清溶液形式的组合物，其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素，其中所述组合物基本上不含共溶剂，并且其中所述组合物具有小于约0.03mg/mL的残留含水量。

[0067] 2.根据项1所述的组合物，其中环孢素在15-25℃下的浓度为约0.5mg/mL至4.8mg/mL。

[0068] 3.根据前述1或2中任一项所述的组合物，其中共溶剂是乙醇。7.

[0069] 4.根据前述任一项所述的组合物，其中该溶液在15-25℃下是热力学稳定的。

[0070] 5.根据前述任一项所述的组合物，其用作药物。

[0071] 6.根据项5所述的供使用的组合物，其中所述组合物用于治疗干燥性角膜结膜炎或其症状；或用于治疗睑板腺功能障碍或其症状。

[0072] 以下实施例用于说明本发明，但这些实施例不应理解为限制本发明的范围。

[0073] 实施例

[0074] 实施例1

[0075] 使用插入双-孪微量热计(a double-twin microcalorimeter)中的28mm双室量热单元确定25℃下环孢素的等温吸附量热法。将通过在真空下和分子筛上干燥环孢素一天制备的干燥样品置于上部(吸附)室中，并在下部(蒸发)室中注入纯水。根据蒸发室中记录的蒸发水的功率计算水活度。发现环孢素当暴露于99%RH的相对湿度时，可包含最多约8wt%

的水。

[0076] 图1描绘了在25℃下在吸附量热法中获得的环孢素的水吸附。图1中的插图是在较高相对湿度(RH)水平下环孢素吸附等温线的放大区域。环孢素在99.25%RH下的含水量约为7.41wt%。

[0077] 然后测定环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度作为其含水量的函数。将如上干燥的样品在干燥器中在室温下在不同的固定相对湿度下温育5天。使用饱和盐溶液(LiCl、MgCl₂、Mg(NO₃)₂、NaCl、K₂SO₄) 在干燥器中调节各种相对湿度。

[0078] 温育后,将每个样品中过量的环孢素加入1-全氟丁基-戊烷中,并将每个样品密封,并且使用轨道式振荡器(IKA KS130Basic, IKA[®]-Werke GmbH&Co)在恒定搅拌和温度(室温)下孵育3天。将得到的饱和溶液通过0.2μm PTFE注射器过滤器过滤,并用乙腈稀释(稀释倍数50、100或200),然后通过反相HPLC-UV测定浓度。从在乙腈中制备的标准溶液(10-100μg/mL)的校准曲线计算环孢素的浓度。基于环孢素的水吸附等温线,可以确定环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度随环孢素含水量的变化而变化。表1描述了获得的数据集。

[0079] 表1

相对湿度 (RH) %	含水量, wt %	CsA 在 F4H5 中的溶解度 (mg/mL)
0	0.00	4.75 ± 0.025
11	0.40	3.88 ± 0.027
33	0.76	2.75 ± 0.167
52	1.57	2.64 ± 0.099
53	1.60	2.00 ± 0.099
75	3.05	1.10 ± 0.061
97	6.00	0.90 ± 0.073
100	n.a.	0.52 ± 0.021

[0081] 图2A描述了环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度随相对湿度的变化而变化,图2B描述了环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度随环孢素中的含水量的变化而变化。观察到,环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度从环孢素中残留的含水量基于环孢素的总重量小于1.6wt%时开始迅速增加(图2B)。

[0082] 获得了在干燥过程之前(即未处理)和干燥(即在真空下和在分子筛存在下持续一天,如上所述的)后的环孢素的Karl-Fischer滴定测量值,并且类似地测定在1-全氟丁基-戊烷中的最大溶解度。结果总结在表2中。

[0083] 表2

[0084]	环孢素	CsA含水量 (wt %)	在CsA-F4H5组合物中的残留含水量 ¹ (mg/mL)	CsA在F4H5中的溶解度(mg/ml)
	刚供应的	1.56 ± 0.06	0.0412	2.64 ± 0.10
	干燥的	0.40	0.0163	4.08 ± 0.39

[0085] ¹表示的值不包括F4H5中可忽略的残留水 $<1.6 \times 10^{-4}$ mg/mL

[0086] 当使用低和降低(例如小于约1.6wt%,特别是小于1.0wt%)的含水量的环孢素时,可以获得显著更高的浓度,即大于约2.6mg/mL,和高达4.8mg/mL的溶解在1-全氟丁基-戊烷中的环孢素。使用具有降低的含水量的环孢素(基于环孢素的重量,含水量约0.4wt%),观察到环孢素在1-全氟丁基-戊烷中的溶解度有约1.6倍的意外增加。

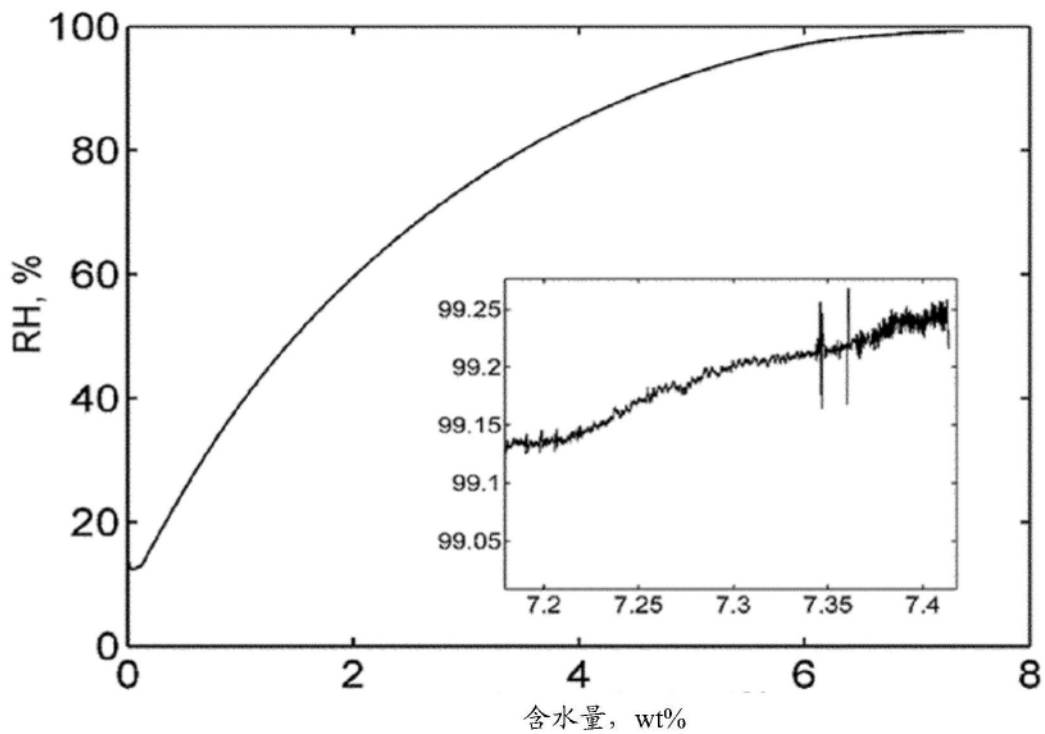


图1

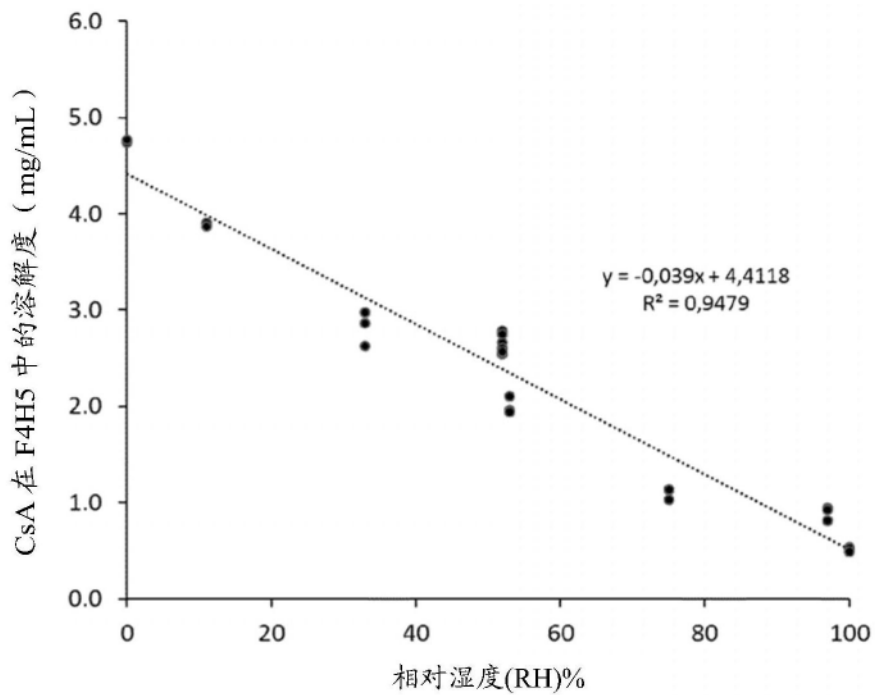


图2A

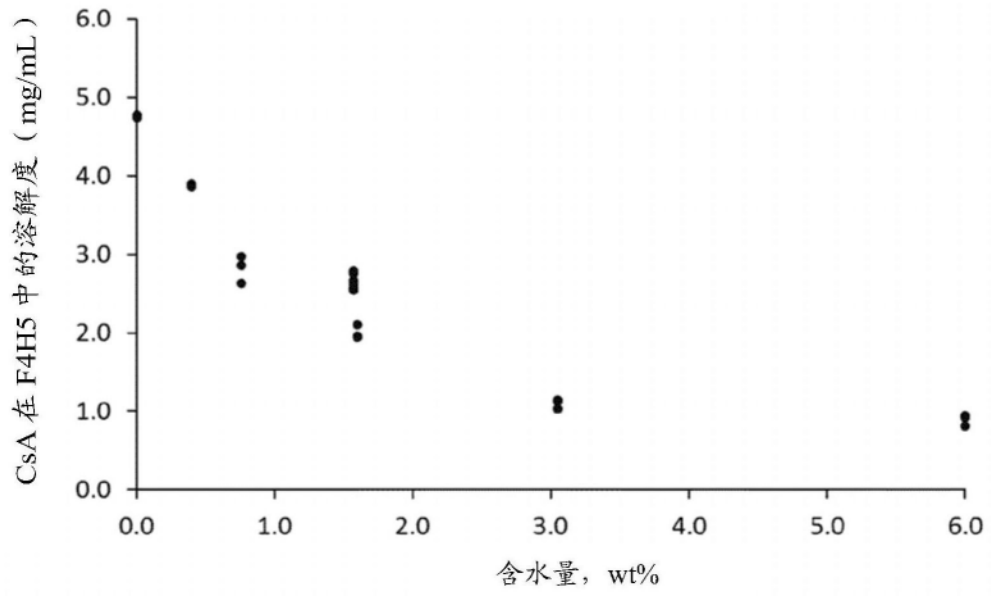


图2B