



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102652022 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 17

(21) 申请号 201080055507. 7

(22) 申请日 2010. 12. 13

(30) 优先权数据

09015423. 8 2009. 12. 14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/069495 2010. 12. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/073134 EN 2011. 06. 23

(73) 专利权人 诺瓦利克有限责任公司

地址 德国海德堡

(72) 发明人 巴斯蒂安·泰辛格 索尼娅·泰辛格

伯尔哈德·冈瑟

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 杨洲 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 47/06 (2006. 01)

A61P 27/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005123035 A1, 2005. 12. 29, 说明书摘要, 说明书第 [0025], [0027], [0057]–[0058], [0067] 段.

US 6262126 B1, 2001. 07. 17, 说明书摘要, 说明书第 4 栏第 22–50 行及权利要求 1.

审查员 王斯婷

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

治疗干眼综合征的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了治疗干燥性角膜结膜炎的新的药物组合物, 该组合物包括包含一种或多种半氟化烷烃的液体介质。该组合物包括选自由大环内脂类免疫抑制剂组成的组的活性成分。其可向眼睛中局部施用。本发明还提供了包含这样的组合物的试剂盒。

1. 一种药物组合物,包括:

(a) 治疗有效量的在预防或治疗干燥性角膜结膜炎或与其有关的症状中有用的活性成分,所述活性成分选自由大环内酯类免疫抑制剂组成的组,和

(b) 液体介质,包括半氟化烷烃,

其中所述半氟化烷烃为式

RFRH

或式

RFRHRF

的化合物,

其中 RF 是带有 20 个或更少的碳原子的全氟化烃片段,且

其中 RH 是带有 3 至 20 个碳原子的非氟化烃片段。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述活性成分显示出在室温和中性 pH 下测量的小于 1mg 每 ml 的水溶解度。

3. 根据权利要求 2 所述的组合物,其中所述活性成分为环孢素 A。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物,其中所述环孢素 A 的浓度为从 0.01wt% 至 0.5wt%。

5. 根据权利要求 1 或 4 所述的组合物,其中所述半氟化烷烃为式

RFRH

的化合物,

其中 RF 是带有 3 至 10 个碳原子的直链全氟化烃片段,且

其中 RH 是带有 3 至 10 个碳原子的直链烷基。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其中所述半氟化烷烃选自 F4H5、F4H6、F6H6 和 F6H8。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物,被制备成溶液。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物,基本不含水。

9. 根据权利要求 1 所述的组合物,还包括有机共溶剂。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物,其中所述有机共溶剂为乙醇。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物,包含 1wt% 或更小浓度的乙醇。

12. 一种药物试剂盒,包含权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合物和容纳所述组合物的容器,其中所述容器具有适于将所述组合物局部施用到患者眼睛的分配装置。

## 治疗干眼综合征的药物组合物

### [0001] 背景

[0002] 干燥性角膜结膜炎,也称为干眼病或泪液功能障碍综合征,如今被理解为泪膜和眼表的多功能紊乱,这种紊乱可导致不适、视觉障碍,且甚至经常导致由泪膜不稳定性引起的眼表损伤。其患病率因地区不同而极大地不同,且估计在从美国的约 7.4%到日本的约 33%的范围内(J. L. Gayton, Clinical Ophthalmology (临床眼科) 2009 :3, 405-412)。根据另一项估计,仅在美国就有约 320 万女性和 105 万男性患有干燥性角膜结膜炎。如果还考虑症状轻微的病例,美国可能有多达 2000 万受影响的人群。

[0003] 泪膜的主要生理功能是润滑眼表和内眼睑。另外,它给眼表提供其需要的营养成分,给眼睛提供光滑且规则的视觉表面。此外,其通过多种机制,包括机械去除外来颗粒的机制而且通过其包含的抗微生物成分来保护眼表免受病原体的侵害。

[0004] 泪膜由粘液组分、水性组分和脂质组分组成。膜的内层是粘液层或粘液组分,其通过由结膜杯状细胞和由结膜和角膜的复层扁平细胞产生的黏蛋白分子的相互作用与眼上皮结合。泪膜的润滑作用基本上是以粘液层和其组成为基础。

[0005] 位于粘液层之上的是水层,水层由主泪腺和附泪腺产生。其主要功能是水合粘液组分并有助于将营养成分、电解质、抗菌化合物和氧输送到眼表。水性组分包含水、电解质、溶菌酶、乳铁蛋白、免疫球蛋白(特别是 IgA)、视黄醇、肝细胞生长因子、表皮生长因子作为其主要成分。

[0006] 覆盖水层的脂质层由位于眼睑睑板处的睑板腺产生,且在一定程度上还由通向睫毛毛囊的睑缘腺产生。其功能包括增强泪膜的铺展,通过减少蒸发减少来自水层的水分损失并防止泪膜受污染。

[0007] 如今,已经公认干燥性角膜结膜炎是一种复杂的、多功能紊乱,包括仅仅正在开始被理解的多种相互作用病理生理学机制(H. D. Perry, Am. J. Man. Care 13 :3, S79-S87, 2008)。正在讨论的两种机制是眼泪高渗和泪膜不稳定,它们是疾病病因学中重要的且还呈现出彼此相互增强。高渗泪液可因过度的泪膜蒸发或减少的水流量产生。其激活了炎症级联反应并导致炎症介质分子释放到泪液中,伴随多种病理生理作用而最终导致泪液高渗和泪膜不稳定增加。因此,泪膜不稳定可能是高渗透压的结果。可选择地,其可通过例如异常的脂质层组成发展成初始病因途径,例如睑板腺疾病。

[0008] 一旦干燥性角膜结膜炎已变得明显,发炎是维持并可能推进该疾病的一个关键过程。取决于病症的严重性,患者通常发展到可逆转的鳞状化中期和眼上皮的点状侵蚀。其发展可通过干燥性角膜结膜引发的继发性疾病包括丝状角膜炎、微生物感染性角膜炎、角膜新血管形成和眼表角质化。

[0009] 现在区分开了干燥性角膜结膜炎和干眼病(DED)的两种主要类别,即缺水性 DED 和蒸发性 DED。在缺水形式的 DED 类别中,分为两个主要的亚型,**Sjögren**和非**Sjögren**。**Sjögren**综合征(舍格伦综合征)患者患有自身免疫疾病,其中泪腺被活化的 T 细胞侵袭,这不仅导致干燥性角膜结膜炎而且导致口干症。**Sjögren**综合征可能是原发性疾病或由其他自身免疫疾病例如系统性红斑狼疮或风湿性关节炎所致。患有缺水性 DED 的非 **Sjögren**

患者通常具有泪腺功能不全、泪管堵塞或反射分泌不足。第二个主要类别,蒸发性DED就某方面来说也是异质的并可因为各种根本原因而形成。一个主要的原因是睑板腺疾病、眼睑孔疾病、眨眼失调(如在帕金森病中)或眼表疾病(如在过敏性结膜炎中)。

[0010] 在现在已知的患干燥性角膜结膜炎的许多危险因素中,研究最透彻的一些因素是老年和女性性别。呈现出:特别是绝经后的女性具有减少的泪液产生,可能与迄今还不太充分了解的激素作用有关。其他危险因素包括带有低 $\Omega-3$ 脂肪酸的饮食、职业因素(例如,与眨眼频率减少有关)、环境条件、隐形眼镜佩戴、某些全身医疗(抗胆碱能药、 $\beta$ -阻滞剂、异维甲酸、干扰素、激素)和眼炎医疗(任何频繁施用的滴眼液包括人造眼泪;尤其是包含防腐剂的制剂)以及多种原发性疾病例如帕金森病、丙型肝炎、HIV感染和糖尿病。

[0011] 干燥性角膜结膜炎的控制依赖于非药物途径和药物途径两者,且治疗的选择很大程度上取决于疾病状态的严重性(M. A. Lemp, Am. J. Man. Care 14:3, S88-S101, 2008)。当只出现轻微的症状时,可先使用非药物途径或作为支持医疗介入的减轻手段。其包括避免恶化因素例如干燥的空气、风和通风、烟草的烟气、工作习惯的改变;眼睑卫生;眼泪补充和借助于泪点塞或治疗性隐形眼镜的物理眼泪滞留。

[0012] 非药物DED治疗的主旨是使用人造眼泪用于眼泪替换。大部分的可用产品被设计成润滑剂。另外,其可用作营养成分和电解质(重要的有钾和碳酸氢盐)的载体,且某些产品试图更正物理参数例如增加特定形式的DED中的渗透压。人造眼泪组合物的主要功能性组分是增加或调解粘度并同时显示出润滑剂功能的剂。用于该目的的常见化合物包括羧甲基纤维素和其钠盐(CMC,羧甲纤维素)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)、透明质酸和其钠盐以及羟丙基瓜儿胶。然而,具有相对高粘度的组合物,且特别是凝胶型制剂具有导致视觉模糊的倾向。

[0013] 某些人造眼泪包括替代天然泪膜的脂质组分的脂质。遗憾的是,通常使用的脂质与原始脂质组合物的物理和生化相关性差:其是基于蓖麻油或甚至矿物油。因此期望降低泪液蒸发的速度。可能还可通过显示一定程度的生物粘合性的水胶体例如羟丙基瓜儿胶或透明质酸实现相同的效果。

[0014] 至少在早些年,用于眼炎施用的多剂量制剂必须使用生理学上可接受的防腐剂防腐以减少微生物污染和感染的风险。然而DED患者对大多数防腐剂是有问题的,因为防腐剂具有不利地影响眼表的可能性,因此抵消了治疗目的。作为替代形式,研发了用于施用未防腐制剂的单次剂量容器。然而这些容器处理起来不如常规的多剂量瓶方便。

[0015] 对于中度至严重形式的干燥性角膜结膜炎,非药物途径通常不足以适度地控制症状。然而,目前已证实有效和/或已被监管机构批准的可用药物治疗不是很多。

[0016] 胆碱能药例如毒蕈碱乙酰胆碱受体拮抗剂可用于缺水性患者中作为促分泌剂来刺激眼泪产生。关于Sjögren综合征患者的多个临床研究中已测试成功的药物是匹鲁卡品。以5至7.5mg QID(Lemp, ditto.)的剂量口服提供的药物极大地改善了DED症状。然而,无论是作为如同其用于治疗青光眼的口服制剂或滴眼液形式,该产品尚未被任何主要监管机构批准用于干燥性角膜结膜炎。

[0017] 西维美林是另一种拟副交感神经功能药物和毒蕈碱兴奋剂。其具体地作用于毒蕈碱M3受体。其在一些国家中可用作口服制剂并用于治疗与Sjögren综合征有关的口干。临床研究表明,其在控制与Sjögren型的干燥性角膜结膜炎有关的症状方面也是有效的,为

此其像匹鲁卡品一样正在按照非标签指定用途的方式使用。

[0018] 可使用消炎剂介入导致炎症反应的症状的粘性循环,炎症反应又增加症状严重性。使用这些药物的基本原理并不局限于缺水性或甚至Sjögren综合征患者。已推荐局部皮质甾类和局部非类固醇消炎 (NSAID) 化合物两者作为治疗选择。

[0019] 从至今已进行的临床研究看 (Lemp, ditto.), 呈现出皮质甾类例如依碳酸氯替泼诺酯和醋酸泼尼松龙在控制多种 DED 症状方面比 NSAID 例如双氯芬酸和酮咯酸更有效。然而,通常只推荐其用于短期用途。就长期来讲,其可导致或支持眼睛感染、青光眼和白内障的形成。依碳酸氯替泼诺酯和醋酸泼尼松龙的水溶性差且因此制备成悬浮液,根据干燥性角膜结膜炎的症状可把这种特点认为是缺点。

[0020] 另外,已报道了关于用于干燥性角膜结膜炎的口服四环素例如强力霉素、二甲胺四环素和土霉素的临床研究和其非标签指定用途的使用 (Lemp, ditto.)。推测其主要不是基于其抗菌性质有效,而是由于其消炎活性。

[0021] 至少在美国,用于中度至严重干燥性角膜结膜炎的主要药物治疗选择是环孢素 (即,环孢素 A,也称为环孢菌素 A),环孢素是所批准的眼炎乳液(**Restasis®**)形式的药物以增加... 认为由于与干燥性角膜结膜炎有关的眼部发炎引起其眼泪产生被抑制的患者的眼泪产生。(Restasis 处方信息)。根据可使用的证据,局部环孢素可能改变病情而不只是减轻。其在多种发炎过程和级联反应中起拮抗剂作用。例如,其降低结膜白介素-6 (IL-6) 水平,减少结膜中活化的淋巴细胞,抑制其他结膜炎症和细胞凋亡标记,并增加结膜中杯状细胞的数量 (Lemp, ditto.)。

[0022] 环孢素 (IUPAC 名称:(E)-14,17,26,32-四丁基-5-乙基-8-(1-羟基-2-甲基己-4-烯基)-1,3,9,12,15,18,20,23,27-九甲基-11,29-二丙基-1,3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-十一氮杂环三十二烷基-2,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一酮; $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ ;MW1202.61) 是最初发现是真菌雪白白僵菌 (*Beauveria nivea*) 的产物的具有 11 个氨基酸的环状非核糖体肽。它是广泛用于过敏后器官移植中以减少患者免疫系统活性并因此减少器官排斥的风险的免疫抑制剂药物。

[0023] 认为环孢素与免疫活性淋巴细胞,特别是 T 淋巴细胞的细胞溶质蛋白亲环素结合 (亲免疫素)。该环孢素和亲环素的复合物抑制在通常情况下负责激活白介素 2 的转录的神经钙蛋白。它还抑制淋巴因子产生和白介素释放并因此导致效应物 T 细胞的功能减退。

[0024] 具有相似活性的其他免疫抑制药物包括他克莫司、吡美莫司、依维莫司、西罗莫司、雷帕霉素、坦西莫司和唑他莫司、阿贝莫司、胍立莫司和霉酚酸。基于药理学考虑,推测这些化合物在掌控通过环孢素控制的疾病或症状例如干眼病或干燥性角膜结膜炎方面也将是有益的。

[0025] 特别是由于其极差的溶解度和相对大的分子大小,一旦其被有效地递送到生物体或靶组织内时,则被高度活化的大环内脂类免疫抑制剂例如环孢素、他克莫司、西罗莫司、依维莫司以及类似物对于制备和递送到作用部位而言是具有挑战性的化合物。对于通过口服或静脉注射途径施用,其通常以包括大量的增溶赋形剂例如表面活性剂和有机溶剂的溶解的制剂提供。

[0026] 包括 0.05%浓度的环孢素的眼炎产品 Restasis 被制备成无菌、无防腐剂的水包油 (o/w) 乳液。该制剂介于白色不透明至稍微半透明之间,以用 0.4mL 液体填充的一次性

使用的 LDPE 小瓶提供。作为失活成分,其包含甘油、蓖麻油、聚山梨醇 80、卡波姆 1342、纯净水和将 pH 调至 6.5 至 8 的氢氧化钠。活性成分溶解在由蓖麻油组成的乳液的分散油相中。认为两性聚山梨醇 80 且卡波姆也可能作为乳液中的稳定剂发挥作用。Restasis 的主要副作用包括分别以 14.7%和 3.4%的频率发生在临床 III 期试验的眼睛灼烧感和刺痛感。在 1 至 5%的患者中报道的其他事件包括结膜充血、排出异物、泪溢、眼痛、异物感、瘙痒和通常表现为模糊的视觉障碍 (Restasis 处方信息)。

[0027] 环孢素的其他眼用制剂可从 US5,411,952 和 US4,839,342 获知。后者公开了溶于橄榄油中的 2%环孢素溶液,而 US5,411,952 也描述了溶于玉米油中的环孢素溶液。

[0028] 用于眼部施用的所有油基制剂的一个缺点是固有地具有对视觉的不利影响。无论用作油溶液或水包油乳液,其显示出与生理泪液的折射率明显不同的折射率,这导致视觉障碍和模糊。

[0029] 另外,油基制剂不易于与泪液混合以形成均一的液相。油溶液与水性泪液完全不混溶,且在生理环境下与泪液混合的乳液的确切后果未被完全预测到。

[0030] 水溶性差的药物如环孢素的水包油乳液还显示出一种缺点,其具有有限的药物装载容量。而活性成分在油相中可具有一定的溶解度,该相仅分散在乳液的连续水相中以致于制剂中的最大总药物浓度是非常有限的。

[0031] 与单相体系例如水溶液或油溶液相比,水包油乳液还更复杂且更难以制备,尤其是以无菌形式制备。通常,乳液不能通过热处理容易地灭菌而不对乳液的物理性质产生不利影响。另一方面,无菌处理复杂、昂贵并与更高的失败风险即产物的微生物污染有关。

[0032] 另外,水包油乳液像水溶液一样易于在使用期间被微生物污染。如果将其提供在原则上对患者来讲比一次性使用小瓶更有经济效益且更方便的多剂量容器中,将必须对其防腐以确保其微生物学质量。同时,可用于眼用制剂中的防腐剂可能损伤眼睛,特别是眼表,且应避免在干眼病背景中使用。

[0033] WO2005/123035 描述了可用作眼用药物制剂的疏水性组合物。这些组合物可用于治疗多种眼部疾病和病症包括干眼综合征且组合物可包含选自多种不同治疗种类例如抗生素、抗微生物剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂、抗过敏剂、消炎剂、烷基化试剂、 $\beta$ -阻滞剂、胆碱能药、血管收缩剂、瞳孔大小控制剂、青光眼药物、黄斑变性剂和阻止白内障形成的药物的治疗剂。通过选择疏水性液体介质实现组合物的疏水性,特别地,疏水性液体介质选自硅酮聚合物、氟化的硅酮聚合物、全氟化碳、氟化醇和全氟化聚醚和其混合物。然而,在文件中公开的唯一具体组合物不结合活性成分,而仅仅是由已被组合以产生约 8,000 厘沱粘度的两种硅酮聚合物,即聚二甲基硅氧烷和环聚二甲基硅氧烷的混合物组成的介质。

[0034] US6,262,126 公开了半氟化烷烃和其制剂,并提出其在眼用制剂中作为介质的用途。然而,它没有公开包含半氟化烷烃和引入的活性成分的任何具体的组合物。它也没有提及治疗干眼综合征或包括大环内脂类免疫抑制剂。其也未提出关于包含半氟化烷烃和共溶剂的混合物的眼用介质。

[0035] 发明概述

[0036] 因此本发明的目的是提供在治疗干燥性角膜结膜炎中有用的且同时解决这些问题并克服与现有技术制剂相关的至少一个局限性或缺点的新型药物组合物。在特定方面,

本发明的目的是提供具有结合了在控制干燥性角膜结膜炎中有用的大量水溶性差的药物成分的能力的眼用组合物。又一方面,本发明的目的是提供包含未呈现出现有技术的一种或多种缺点的治疗干燥性角膜结膜炎的组合物药物试剂盒。基于以下说明、实施例和专利权利要求书,本发明的其他目的将变得清晰。

[0037] 本发明提供了包括在预防或治疗干燥性角膜结膜炎或与其有关的症状中有用的活性成分的药物组合物。所述活性成分选自大环内脂类免疫抑制剂的组。所述组合物还包括包含半氟化烷烃的液体介质。

[0038] 在一个优选的实施方式中,组合物包括治疗有效量的具有免疫抑制剂活性的水溶性差的大环内酯例如环孢素,特别是环孢素A。另外优选组合物是液体形式并适于局部施用到患者的眼睛中。

[0039] 又一方面,本发明提供了所述组合物在预防或治疗干燥性角膜结膜炎或与其相关的任何症状中的用途,其中所述预防或治疗优选通过向患者的眼睛中施用所述组合物而进行。

[0040] 又一方面,本发明提供了在容器中的包含这样的组合物的药物试剂盒,所述容器具有适于将所述组合物局部施用到患者眼睛的分配装置。

[0041] 发明详述

[0042] 第一方面,本发明提供了包括治疗有效量的在预防或治疗干燥性角膜结膜炎或与其有关的症状中有用的活性成分的药物组合物。该活性成分选自大环内脂类免疫抑制剂的组。该组合物的特征还在于其包括包含半氟化烷烃的液体介质。

[0043] 如本文使用的,药物组合物是包括与至少一种药物赋形剂组合的至少一种药理学活性成分或诊断剂的组合物。治疗有效量是指对产生期望的药理学作用有用的剂量、浓度或强度。

[0044] 干燥性角膜结膜炎是如上所述的复杂、多层面的疾病或病症。其还称作干眼综合征、干眼病(DED)或泪液功能障碍综合征。缺水性DED、蒸发性DED、Sjögren综合征、泪腺不足、睑板腺疾病和其他病症都落在干燥性角膜结膜炎和其特定形式的亚型的范围内。干燥性角膜结膜炎的症状包括眼睛内干燥、发痒、砂砾感或沙感;异物感;痛或疼;刺痛或灼烧感;痒;眨眼增多;眼睛疲劳;畏光症;视觉模糊;发红;粘性分泌物;隐形眼镜不耐症;过度的反射性流泪。应当理解并不是患干燥性角膜结膜炎的所有患者都同时表现所有症状。因此,目前,没有诊断该疾病的一套统一标准。然而重要地注意到在本发明的范围内,可解决DED的任何方面、症状或病理生理后果。

[0045] 用于本发明的组合物中的活性成分因此可以是有效对抗疾病本身的已知药物,例如被认为介入与DED有关的炎症级联反应的环孢素,或其可以是有效对抗与DED有关的一种或多种症状,而无治愈活性的药物。如以下将更详细讨论的,活性成分选自大环内脂类免疫抑制剂例如环孢素、他克莫司、吡美莫司、依维莫司、西罗莫司、雷帕霉素(deforolimus)、坦西莫司和唑他莫司、阿贝莫司、胍立莫司和霉酚酸。

[0046] 组合物中存在半氟化烷烃带来了本发明的某些关键优点。半氟化烷烃是其某些氢原子已被氟取代的直链或支链烷烃。在优选的实施方式中,本发明中使用的半氟化烷烃(SFA)由至少一个非氟化烃片段和至少一个全氟化烃片段组成。特别有用的是根据通式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ ,具有连接至一个全氟化烃片段的一个非氟化烃片段的SFA或根据通式

$F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ , 被一个非氟化烃片段隔开的两个全氟化烃片段的 SFA。

[0047] 本文使用的另一种命名法是将以上提及的具有两个或三个片段的 SFA 分别称为 RFRH 和 RFRHRF, 其中  $R_F$  表示全氟化烃片段,  $R_H$  表示非氟化片段。可选择地, 该化合物可分别被称为  $F_nH_m$  和  $F_nH_mF_o$ , 其中 F 是指全氟化烃片段, H 表示非氟化片段, 且 n、m 和 o 是各个片段的碳原子数目。例如, F3H3 用来表示全氟丙基丙烷。另外, 这种类型的命名法通常用于具有直链片段的化合物。因此, 除非另外指明, 否则应认为 F3H3 指 1- 全氟丙基丙烷, 而不是 2- 全氟丙基丙烷、1- 全氟异丙基丙烷或 2- 全氟异丙基丙烷。

[0048] 优选地, 根据通式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  和  $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$  的半氟化烷烃具有从 3 至 20 个碳原子范围内的片段大小, 即 n、m 和 o 独立地选自从 3 至 20 的范围。还在 EP-A965334、EP-A965329 和 EP-A2110126 中描述了在本发明的内容中有用的 SFA, 这些文件的公开内容并入本文。

[0049] 在其他的实施方式中, 半氟化烷烃是根据式 RFRH 的化合物, 其片段  $R_F$  和  $R_H$  是直链的且各自但彼此独立地具有从 3 至 20 个碳原子。在另一个特别的实施方式中, 全氟化片段是直链的且包含从 4 至 12 个碳原子, 和 / 或非氟化片段是直链的且包含从 4 至 8 个碳原子。优选的 SFA 特别包括化合物 F4H5、F4H6、F6H4、F6H6、F6H8 和 F6H10。目前实施本发明最优选的是 F4H5、F6H6 和 F6H8。

[0050] 任选地, 该组合物可包含多于一种的 SFA。例如, 为了达到具体的目标特性例如特定密度或粘度, 组合 SFA 可能是有用的。如果使用 SFA 的混合物, 另外优选的是混合物包含 F4H5、F4H6、F6H4、F6H6、F6H8 和 F6H10 中的至少一种, 且特别是 F4H5、F6H6 和 F6H8 中的一种。在另一个实施方式中, 混合物包含选自 F4H5、F4H6、F6H4、F6H6、F6H8 和 F6H10 中的至少两个成员, 且特别是选自 F4H5、F6H6 和 F6H8 中的至少两个成员。

[0051] 液体 SFA 是化学或生理学上惰性、无色且稳定的。其典型密度从 1.1 至 1.7g/cm<sup>3</sup> 变化, 且其表面张力可低至 19mN/m。RFRH 类型的 SFA 是不溶于水的, 而且是略微两亲的, 具有与增大的非氟化片段的尺寸相关的增强的亲脂性。

[0052] RFRH 类型的液体 SFA 正被商业用于展开并重新敷用视网膜, 用于长期填塞作为玻璃体液替代物 (H. Meinert 等人, European Journal of Ophthalmology, 第 10 (3) 卷, 第 189-197 页, 2000) 和在玻璃体-视网膜手术之后作为残余硅油的洗出液。实验上, 其也已被用作血液替代物 (H. Meinert 等人, Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, 第 21 (5) 卷, 第 583-95 页, 1993)。这些应用已确定 SFA 为生理上耐受良好的化合物。

[0053] 另一方面, SFA 迄今尚未用作被批准的药物产品中的赋形剂。

[0054] 现在本发明人已令人惊奇地发现 SFA 特别适合作为局部施用的眼用组合物中的载体、介质或赋形剂。这是基于事实: SFA 能够溶解眼用感兴趣的许多水溶性差的化合物, 而且还基于这种发现: 如临床前期测试中表明的, 其出人意料地被眼睛充分耐受。这是非常令人惊奇的因为可能排除了油性化合物的有机溶剂或非水性溶剂当局部施用到眼睛时通常是非常刺激性的或甚至是高度损伤性的。

[0055] 与局部使用的眼用组合物中的油性载体或介质相比, SFA 显示出与视觉受影响程度最低的目标的相符度好得多的折射率: 而油性制剂导致视觉模糊且因此不可施用在其中患者需要清楚视觉的任何情况, SFA 导致非常少的模糊或没有模糊。

[0056] 举个例子,泪液的折射率与水接近,即在室温 (RT) 下为 1.333。油通常具有明显更高的折射率例如约 1.46 (花生油)、1.47 (芝麻油)、1.48 (蓖麻油)。相比之下,本发明人已确定所感兴趣的多种 SFA 的折射率在 1.29 至 1.35 的范围内,即,更接近水的折射率。因此在一个具体实施方式中,用其折射率在 20℃ 下为从 1.29 至 1.35,且特别是从约 1.30 至约 1.35 的 SFA 实施本发明。表 1 中示出了所选 SFA 的折射率。

[0057] 表 1

[0058]

| SFA  | 折射率    |
|------|--------|
| F4H4 | 1,308  |
| F4H5 | 1,3204 |
| F4H6 | 1,334  |
| F4H7 | 1,3357 |
| F4H8 | 1,348  |
| F6H2 | 1,295  |
| F6H4 | 1,306  |
| F6H6 | 1,3224 |
| F6H7 | 1,3366 |
| F6H8 | 1,3432 |
| F6H9 | 1,3494 |

[0059] 另外,SFA 显示出优越的润湿和铺展性质,其将所结合的活性成分快速且有效地递送到角膜表面和结膜。润湿指当两个分子靠在一起时通过分子内相互作用促使液体建立并维持与固体表面的接触的能力。粘合力 and 内聚力之间的平衡决定了润湿度。相对于内聚力,粘合力越高,则越多的液滴将铺展遍及固体材料表面。相反,液体内部非常高的内聚力将导致液滴形成球形,从而避免与表面接触。相似地,铺展还可发生在彼此处于接触状态的两种液体的界面上。

[0060] 润湿和铺展的量度是接触角  $\theta$ 。接触角是液体-蒸气界面遇到固体-液体或液体-液体界面时的角度。当接触角减小时,液滴向外铺展的趋势增加。因此,接触角提供了润湿性的相反量度。

[0061] 小于 90° 的低接触角表示高的润湿性和 / 或铺展性,而较高的接触角表示差的润湿性和 / 或铺展性。完美的润湿和铺展导致接触角为 0°,也记录为没有可测量的接触角。

[0062] 本发明人已发现本发明中使用的 SFA,特别是优选的 SFA,显示出对不易被常规药物制剂润湿的多种表面的极佳润湿。例如,F4H5 和 F6H8 对由曲司氯铵或菲诺贝特压制的片剂 (150mg 的在 15-20kN 下压制成直径 13mm 的片剂的药物物质) 的接触角是不可测量的,即发生了完美润湿。注意到菲诺贝特是疏水性的、水溶性差的化合物的实例,而曲司氯铵是亲水性的且溶于水的。相比之下,测定纯水对菲诺贝特片剂的接触角为 92.5°,即片剂是水润湿性差的。

[0063] 本发明人发现了 SFA 的另一个令人惊奇的优点:当从滴液器例如眼用滴液器分配时,其看起来形成非常小的液滴。不希望被理论约束,认为小的液滴尺寸是鉴于其密度、粘

度和表面张力的 SFA 独特性质相互作用的结果。在任何情况下,认为由于泪囊接受并容纳液体的能力是极其有限的,对眼睛局部施用小液滴或小体积是非常有利的。实际上,施用基于水或油的常规滴眼液制剂立即导致流出大部分的所施用药剂以及某些泪液是非常普遍的。同时,存在一种风险,某些施用剂量将通过鼻泪管被全身吸收。因此,如果可将有效剂量的活性成分结合到可以以非常小的液滴分配的小体积液体中的话,这应促使剂量可靠性和重复性明显增强,从而增强治疗的安全性和有效性。

[0064] 基于使用 SFA 的本发明又一个优点是可为了施用后的最佳调整的蒸发性能而对其设计或混合。因此,可以制备成以这样的方式将活性化合物有效地递送到眼睛以使液体介质随后通过蒸发而消除的眼用组合物。这与不蒸发且因此在施用部位,例如在泪囊中形成非生理残留物的油性滴眼液介质形成鲜明对比。

[0065] 另外,本发明提供了制备微生物学上稳定的非水性眼用组合物的装置。这归因于事实:SFA 通常不易于被微生物污染。因此,可以制备许多患者,特别是患有干燥性角膜结膜炎的患者更好耐受的无防腐剂的 eye 用组合物。

[0066] 如提到的,为实施本发明选择的活性成分是在控制、预防或治疗干燥性角膜结膜炎或干眼病或与该疾病有关的任何症状中有用的大环内脂类免疫抑制剂。

[0067] 认为如果活性化合物选自另外对眼用制剂来说有挑战性的水溶性差的药物成分的话,本发明是特别有用的。如本文所用的,如果其显示出落入“略溶”、“微溶”、“极微溶”、“几乎不溶”的定义(根据 Ph. Eur. 第 6 版)内的溶解度的话,则该化合物的水溶性差。特别优选的是“极微溶”或“几乎不溶”的活性成分。在另一个实施方式中,优选活性成分显示出在室温(15 和 25°C 之间)和中性 pH 下测量的低于约 1mg 每 mL 的水溶解度。

[0068] 特别优选的活性成分的实例是以上已更详细地讨论的环孢素 A。环孢素几乎不溶于水。可以以任何治疗有用的浓度结合入环孢素,例如从约 0.001wt.-% 至约 5wt.-%。在其他实施方式中,环孢素的浓度为至少约 0.01wt.-%,例如分别从约 0.01wt.-% 至约 2wt.-%,或从约 0.01wt.-% 至约 1wt.-% 或从约 0.01wt.-% 至约 0.5wt.-%。环孢素的治疗有用的浓度还包括 0.02wt.-%、0.05wt.-%、0.1wt.-% 和 0.2wt.-%。

[0069] 还优选以溶解态结合入活性成分。这允许将组合物制备成澄清的溶液。可选择地,组合物还可设计成悬浮液或乳液。

[0070] 本发明人还已发现某些 SFA 具有溶解甚至具有极度挑战性的可溶性差的化合物例如环孢素 A 的令人惊奇地高能力。在某些优选的实施方式中,眼用乳液包含选自 F4H5、F4H6、F6H6 和 F6H8 的 SFA 和作为活性成分的环孢素 A。在这些实施方式中,优选环孢素 A 的浓度为从约 0.01wt.-% 至约 0.5wt.-%。

[0071] 取决于活性成分、其剂量和所选的作为载体的 SFA 或 SFA 的混合物,加入另一种液体赋形剂可能是有用的以确保可以以完全溶解形式结合入活性化合物。优选这类其他液体赋形剂是有机共溶剂,例如选自甘油酯油、液体蜡和液体石蜡,或显示出高度生物相容性的有机溶剂。

[0072] 可与一种或多种 SFA 组合使用的可能有用的油性赋形剂的实例包括甘油三酯油(即,大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油、甜杏仁油)、矿物油(即矿脂和液体石蜡)、中链甘油三酯(MCT)、油性脂肪酸、肉豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇、山梨醇和脂肪酸的酯、油性蔗糖酯或眼睛在生理条件下耐受的任何其他油性物质。

[0073] 可能有用的有机溶剂的实例包括甘油、丙二醇、聚乙二醇和乙醇。然而,共溶剂的浓度应优选比 SFA 或 SFA 混合物的浓度相对低。如果使用有机溶剂例如乙醇,推荐将其保持在约 5wt.-% 的水平以下。最优选,乙醇的含量为从约 0.1 至约 2wt.-%,且最优选不大于约 1wt.-%。在一个具体的实施方式中,提供了溶于包含约 99wt.-% 的 F4H5 和约 1wt.-% 的乙醇的液体介质中的环孢素的溶液(例如,具有 0.5mg/mL 的浓度)。

[0074] 而一般来讲,乙醇不被人眼睛很好地耐受,本发明人已令人惊奇地发现半氟化烷烃与极少量的乙醇,例如 1wt.-% 的混合物能够溶解明显更高量的疏水性的、溶解性差的化合物例如环孢素 A,而乙醇含量不会不利地影响组合物的耐受性。

[0075] 按照需要或有用的话,组合物当然可包含其他药物赋形剂。可能有用的赋形剂包括表面活性剂,特别是非离子型表面活性剂或两性脂类、酸、碱、抗氧化剂、稳定剂、增效剂和特别情形下的防腐剂(如需要的话)。

[0076] 被认为可能有用的表面活性剂包括泰洛沙伯、泊洛沙姆例如 PluronicF68LF 或 Lutrol F68、Pluronic L-G2LF 和 Pluronic L62D、聚山梨醇酯例如聚山梨醇酯 20 和聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、山梨醇酯、聚乙二醇硬脂酸酯和其两种或更多种的混合物。

[0077] 另外,本发明提了包含上述组合物和容纳所述组合物的容器的药物试剂盒。优选地,包含组合物的容器具有分配装置例如适于将所述组合物局部施用到患者眼睛的滴液装置。

[0078] 以下实施例用来说明本发明;然而,这些实施例不应理解为限制本发明的范围。

## 实施例

### [0079] 实施例 1

[0080] 测定了根据来自三种滴液器的液滴的重量和体积选择的 SFA 的液滴尺寸并与纯净水的液滴尺寸进行对比。用于分配液滴的装置是 (a) 玻璃制成的 2mL Pasteur 移液器(壁厚 0.53mm;外尖直径:1.50mm;长度:150mm), (b) 20G (0.9mm x50mm) 注射针和 (c) 来自商业滴眼液产品的滴液器 (Hylo-Vision)。使用实验室用天平在 25°C 下测量液滴重量;计算体积。每个测试进行 10 次。表 2 中示出了实验结果(液滴尺寸平均值和标准差)。

[0081] 表 2

[0082]

| 材料   | 玻璃移液器          |                | 注射针            |                | 眼用滴液器          |                |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|      | mg             | $\mu\text{L}$  | mg             | $\mu\text{L}$  | mg             | $\mu\text{L}$  |
| 水    | $31.2 \pm 1.4$ | $31.3 \pm 1.4$ | $11.0 \pm 0.9$ | $11.1 \pm 0.9$ | $36.0 \pm 2.2$ | $36.1 \pm 2.2$ |
| F4H5 | $6.0 \pm 0.4$  | $4.7 \pm 0.3$  | $2.6 \pm 0.4$  | $2.0 \pm 0.3$  | $12.4 \pm 0.2$ | $9.6 \pm 0.2$  |
| F6H8 | $6.6 \pm 0.6$  | $5.0 \pm 0.4$  | $3.4 \pm 0.2$  | $2.5 \pm 0.1$  | $13.7 \pm 0.4$ | $10.3 \pm 0.3$ |

[0083] 表 2 表明 F4H5 和 F6H8 的液滴明显比从相同装置分配的水滴小且轻。考虑到事实:SFA 具有非常充分地溶解许多活性成分的高的能力,得出结论 SFA 是用于滴眼液的高度稳定的液体介质,其被泪囊更好地滞留,产生很少的溢出液并因此具有比常规滴眼液制剂更可靠且反复地向眼睛递送剂量的潜能。

[0084] 实施例 2

[0085] 使用反相 HPLC/DAD 方法根据 Ph. Eur. 2. 2. 29 测定了环孢素 A 在多种半氟化烷烃中的溶解度。表 3 中提供了结果。

[0086] 表 3

[0087]

| SFA  | 溶解度[g/L] |
|------|----------|
| F4H5 | 2.54     |
| F4H6 | 3.60     |
| F6H6 | 3.61     |
| F6H8 | 1.56     |

[0088] 实施例 3

[0089] 以与实施例 2 相同的方式测定环孢素 A 在 SFA 与 1.0wt.-% 乙醇 (EtOH) 的混合物中的溶解度。表 4 中提供了结果。其表明即使少量的乙醇,例如 1wt.-% 明显地增加了半氟化烷烃的溶解度,并表明对于 F4H5 这种作用是特别明显的。

[0090] 表 4

[0091]

| 溶剂          | 溶解度[g/L] | EtOH 的作用 |
|-------------|----------|----------|
| F4H5 / EtOH | 5.65     | + 122 %  |
| F6H8 / EtOH | 1.77     | + 13 %   |

[0092] 实施例 4

[0093] 将乙醇与 F4H5 混合以产生具有 1wt.-% 的乙醇浓度的溶液。将 2.5mg 的环孢素 A 溶解在 5ml 的该溶液中,产生具有环孢素浓度为 0.5mg/mL 的澄清溶液。无菌过滤该溶液并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.321。

[0094] 实施例 5

[0095] 将 F4H5 和 1wt.-% 乙醇的混合物中的具有标称环孢素浓度 0.5mg/mL (如实施例 4 中) 的环孢素 A 溶液填充到无菌玻璃小瓶 (10mL) 中并储存在 25℃ 和 60% 相对湿度下。在开始储存阶段并在此后的特定时间间隔取出样品,并使用反相 HPLC/DAD 方法根据 Ph. Eur. 2. 2. 29 测定环孢素 A 的浓度。表 5 中提供了结果。

[0096] 表 5

[0097]

| 时间   | 浓度[g/L] | 分析结果[%] |
|------|---------|---------|
| 起始   | 0.522   | 104.4   |
| 2 个月 | 0.522   | 104.4   |
| 3 个月 | 0.522   | 104.3   |

[0098] 实施例 6

[0099] 在离体眼睛刺激试验 (EVEIT) 中使用取自新处死的兔子的动物眼睛评价了 F4H5 和实施例 4 中使用的介质 (F4H5 中的 1wt.-% 乙醇) 的生理耐受性。将眼睛固定在带有微

型泵系统的容器中,微型泵系统连续给眼睛提供不含胎牛血清的培养介质(最低必需培养基, MEM T031-05)。通过定期测量容器洗出液中的乳酸盐和葡萄糖的浓度来监控眼睛的活力。使用牙科陶瓷磨具(638XE Meisinger)通过磨蚀破坏眼睛的角膜表面。对于每只眼睛,作出 3.0 至 4.5mm<sup>2</sup> 的四个伤口。

[0100] 为评价 F4H5 和具有 1wt.-% 的 F4H5 对角膜的作用,在 12 小时的时间内,每小时一次持续向角膜中心上滴加约 0.25 至 0.50  $\mu$ l 的量的各种受试物质,然后静置 12 小时的时间,其中将角膜浸没在培养介质中以模仿夜晚阶段期间闭合的眼睑。另外,使用透明质酸的水溶液(0.1wt.-%)作为参照物(已知透明质酸增强损伤后的角膜表面的修复),使用培养基为对照,并使用苯扎氯铵水溶液(0.01wt.-%)作为阴性对照。每个测试进行 3 天时间。通过光学相干断层扫描(OCT)观察影响,通过数字方式测定用荧光素染色后的伤口的尺寸,并最后在每个实验结束时对角膜上皮和内皮进行组织学评价。

[0101] 结果,发现特别地 F4H5 比培养基的耐受好,且发现其呈现出对愈合损伤的角膜的积极作用,这与透明质酸的愈合相似。即使当包含 1wt.-% 的乙醇时,F4H5 也被眼睛很好地耐受。OCT 成像表明,没有 F4H5 渗透到角膜内的迹象。

[0102] 表 6

[0103]

|                        | F4H5  |       |       | F4H5 + 1% EtOH* |       |
|------------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
|                        | 第 1 轮 | 第 2 轮 | 第 3 轮 | 第 1 轮           | 第 2 轮 |
| 初始尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 9.95  | 12.88 | 12.09 | 14.68           | 14.99 |
| 最终尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 0.19  | 1.01  | 0.06  | 0.30            | 2.26  |
| 变化[%]                  | -98.1 | -99.0 | -99.5 | -98.0           | -84.9 |

[0104] \*EtOH:乙醇

[0105] 表 7

[0106]

|                        | HA    |       |       | MEM   |       |       | BAC   |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        | 第 1 轮 | 第 2 轮 | 第 3 轮 | 第 1 轮 | 第 2 轮 | 第 3 轮 |       |
| 初始尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 13.22 | 16.03 | 14.87 | 15.5  | 15.57 | 13.11 | 16.05 |
| 最终尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 0.36  | 0.24  | 0.00  | 2.51  | 6.83  | 0.00  | >60   |
| 变化[%]                  | -97.3 | -98.5 | -100  | -83.8 | -56.1 | -100  | **    |

[0107] \*HA:透明质酸;BAC:苯扎氯铵;MEM:最低必须培养基

[0108] \*\* 伤口基本覆盖全部角膜表面

[0109] 更详细地,发现根据对角膜施用的液体的不同,通过磨蚀作出的伤口随时间推移变得越来越小或越来越大。当使用 F4H5、具有 1wt.-% 的乙醇的 F4H5 或透明质酸时,发生基本愈合。对比鲜明地,苯扎氯铵施用导致伤口的快速生长,最终导致角膜上皮的彻底瓦解。培养基具有介于中间的作用。表 6 和表 7 分别示出了用多种受试液体和对照进行的测试之前和测试之后的伤口尺寸[mm<sup>2</sup>]。

[0110] 形态和组织学评价表明在测试结束时,用 F4H5 或透明质酸处理的角膜不仅愈合非常好而且还完全透明,具有健康且光滑的表面形态。用具有 1wt.-%乙醇的 F4H5 处理的眼睛表现出健康的整体形态,角膜是透明的且上皮表现出从伤口遗留的仅非常轻微的损伤迹象。相比之下,用培养基处理的某些对照表现出明显的表面粗糙,且用苯扎氯铵处理的眼睛不仅表现出角膜上皮完全碎裂,而且表现出甚至包括内皮的整个角膜的大部分损伤。

[0111] 实施例 7

[0112] 重复根据实施例 6 的离体眼睛刺激试验 (EVEIT),这一次使用与 1wt.-%乙醇混合的 F6H8 和 F6H8 作为待评价其耐受性的介质。在两个单独的轮次中测试两种介质中的每一种。结果,实验时间内所有伤口完全愈合(见表 8)。组织学示出了具有非常少的裂缝和合适布置的角膜细胞的致密基质。

[0113] 表 8

[0114]

|                        | F6H8   |        | F6H8 + 1% EtOH |        |
|------------------------|--------|--------|----------------|--------|
|                        | 第 1 轮  | 第 2 轮  | 第 1 轮          | 第 2 轮  |
| 初始尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 10.54  | 12.08  | 16.65          | 11.29  |
| 最终尺寸[mm <sup>2</sup> ] | 0.00   | 0.00   | 0.00           | 0.00   |
| 变化[%]                  | -100.0 | -100.0 | -100.0         | -100.0 |

[0115] 实施例 8

[0116] 将 2.5mg 的环孢素 A 溶解在 5mL 的 F6H8 中的乙醇溶液(1wt.-%)中。无菌过滤所得的澄清溶液并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.3440。

[0117] 实施例 9

[0118] 将 2.5mg 的环孢素 A 和 20mg 的  $\alpha$ -生育酚溶解在 5mL 的 F4H5 中的乙醇溶液(1wt.-%)中。无菌过滤所得的澄清且浅黄色的溶液并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.3225。

[0119] 实施例 10

[0120] 将 2.5mg 的环孢素 A 溶解在 5mL 的由 F4H5(49.5wt.-%)、F6H8(49.5wt.-%)和乙醇(1wt.-%)组成的液体介质中。得到澄清的溶液,将其无菌过滤并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.3310。

[0121] 实施例 11

[0122] 将 2.5mg 的环孢素 A 和 20mg 的橄榄油溶解在 5mL 的由 F4H5(49.5wt.-%)、F6H8(49.5wt.-%)和乙醇(1wt.-%)组成的液体介质中。得到澄清且浅黄色的溶液,将其无菌过滤并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.3431。

[0123] 实施例 12

[0124] 将 2.5mg 的他克莫司溶解在 5mL 的由 F6H8(99wt.-%)和乙醇(1wt.-%)组成的液体介质中。得到澄清的溶液,将其无菌过滤并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为 1.3421。

[0125] 实施例 13

[0126] 将 2.5mg 的他克莫司溶解在 5mL 的由 F4H5(99wt.-%)和乙醇(1wt.-%)组成

的液体介质中。得到澄清的溶液,将其无菌过滤并填充到无菌小瓶中。20℃下的折射率为1.3218。