

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990550 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.08.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ АЗОЛОВОЕ
СОЕДИНЕНИЕ

(31) 201610717956.2

(32) 2016.08.24

(33) CN

(86) PCT/CN2017/098662

(87) WO 2018/036523 2018.03.01

(71) Заявитель:

БИОТУЛ, ЛЛСи; ЧЖЭН
ЦИНЬЮАНЬ (CN)

(72) Изобретатель:

Чжэн Циньюань, Цзяпаэр Цзэидань
(CN)

(74) Представитель:

Самсонова Н.Н. (RU)

(57) Офтальмологическая фармацевтическая композиция, содержащая азоловое соединение, способ ее получения, а также применение для приготовления офтальмологического препарата для профилактики и лечения офтальмологических заболеваний. Офтальмологический препарат содержит азоловое соединение в концентрации от 0,005 до 400 мкМ.

A1

201990550

201990550

A1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области офтальмологических лекарственных средств, в частности, изобретение раскрывает лекарственную форму офтальмологического препарата азоловых соединений и его применение для лечения или профилактики заболеваний хрусталика, таких как катаракта.

Предшествующий уровень техники

Катаракта является распространенным, приводящим к слепоте, заболеванием глаз, в котором основными симптомами являются ухудшение зрения и потеря зрения. Среди 40–45 миллионов слепых людей в мире 60% слепоты связаны с катарактой. Катаракта возникает в хрусталике. Из-за старения, генетики, местных дистрофий, иммунитета и метаболических нарушений, травмы, радиации и других факторов метаболизм хрусталика у больного нарушается, что приводит к денатурации и накоплению ошибок в белке хрусталика, что влияет на количество света, попадающего в глаз и достигающего сетчатки. Конечным результатом является симптом помутнения зрения или даже полная потеря зрения (Bloemendal, de Jong et al. 2004).

Заболеваемость катарактой не ограничивается людьми, у многих видов млекопитающих (лошадей, собак, обезьян и т. д.) может развиваться катаракта (Chauke, Magwebu et al. 2016; Sande, Alvarez et al. 2016). Катаракту можно классифицировать на возрастные катаракты, врожденные катаракты, травматические катаракты и сопутствующие катаракты в зависимости от различных причин. В настоящее время не существует клинического препарата, который мог бы эффективно лечить катаракту, и больной может улучшить зрение только путем замены на искусственный хрусталик хирургическим путем.

Азоловое соединение относится к классу пятичленных гетероциклических соединений, содержащих один атом азота и, по меньшей мере, один неуглеродный атом. Из-за приемлемой для человека токсичности азоловые соединения всегда использовались в противогрибковой терапии млекопитающих. Еще в 1980-х годах кетоконазол использовался для перорального лечения системных грибковых инфекций. С открытием и синтезом большего количества новых азоловых соединений их антибактериальный спектр расширяется, и соответствующие фармакокинетические свойства и параметры безопасности становятся более приемлемыми для клинического использования (Maertens JA, 2004). На сегодняшний день FDA одобрило многие азоловые соединения для клинического противогрибкового применения (<http://www.fda.gov/default.htm>).

Настоящее изобретение является первым, которое подтверждает влияние азолового соединения при лечении и профилактике заболеваний хрусталика, таких как катаракта у млекопитающих.

Сущность изобретения

Целью изобретения является создание офтальмологического препарата азолового соединения с высокой концентрацией, подходящим осмотическим давлением, хорошей глазной переносимостью и подходящего для введения в глаза.

Другой целью изобретения является обеспечение применения препарата (особенно офтальмологического препарата) для лечения или профилактики катаракты у человека или не принадлежащих к человеческому роду млекопитающих.

В первом аспекте изобретения предложен офтальмологический препарат для безоперационного введения, который включает: (а) фармацевтически приемлемый носитель и (б) азоловое соединение в качестве первого активного ингредиента; где концентрация азолового соединения в офтальмологическом препарате составляет от 0,005 до 400 мкМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления азоловое соединение выбрано из группы, состоящей из эконазола, изоконазола, бифоназола, клотримазола, арипипразола, кетоконазола, флуконазола, фенилимидазола, миконазола, ципроконазола, триазолола, тебуконазола, пропиконазола, VFV, его фармацевтически приемлемой соли, его фармацевтически приемлемого сложного эфира и их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления, VFV представляет собой (R)-N-(1-(3,4'-дифторбифенил-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(5-фенил-1,3,4-оксодиазол-2-ил)бензамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

В другом предпочтительном варианте осуществления в офтальмологическом препарате все или по существу все азоловое соединение является растворимым.

В другом предпочтительном варианте осуществления термин «все или практически все» означает 90-100%, предпочтительно 95-100%, более предпочтительно 99-100%.

В другом предпочтительном варианте осуществления в офтальмологическом препарате концентрация азолового соединения составляет от 0,01 до 200 мкМ, предпочтительно от 0,025 до 100 мкМ, более предпочтительно от 0,05 до 50 мкМ; наиболее предпочтительно от 0,5 до 10 мкМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация азолового соединения составляет примерно от 5 до 8 мкМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация азолового соединения составляет 7 мкМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления азоловое соединение представляет собой эконазол.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат выбирают из группы, состоящей из: глазных капель, эмульсий, геля, глазной мази, микросферы с длительным усвоением, внутриглазного трансплантата с длительным усвоением и глазной лекарственной пленки с длительным усвоением.

В другом предпочтительном варианте осуществления глазные капли представляют собой раствор.

В другом предпочтительном варианте осуществления глазные капли представляют собой

эмульсию.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат представляет собой гомогенный раствор.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая лекарственная форма дополнительно содержит твердую фармацевтическую форму, которая может быть преобразована в жидкую (то есть лекарственная форма может быть непосредственно преобразована в жидкий офтальмологический препарат после добавления жидкого фармацевтически приемлемого носителя).

В другом предпочтительном варианте осуществления жидкий фармацевтически приемлемый носитель представляет собой воду.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат дополнительно содержит: (с) второй активный ингредиент, где второй активный ингредиент выбран из группы, состоящей из стероидного соединения, глюкокортикоидного соединения, антибиотиков и их комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления второй активный ингредиент представляет собой ланостерольные соединения.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация ланостерольных соединений составляет от 10 до 200 мМ, предпочтительно от 15 до 150 мМ, более предпочтительно от 20 до 50 мМ; наиболее предпочтительно от 20 до 30 мМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления ланостерольные соединения выбраны из группы, состоящей из:

(i) ланостерол, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сложный эфир;

(ii) дигидроланостерол, его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сложный эфир; и

(iii) комбинация вышеупомянутых компонентов (i) и (ii).

В другом предпочтительном варианте осуществления ланостерольное соединение представляет собой ланостерол.

В другом предпочтительном варианте осуществления ланостерольное соединение представляет собой дигидроланостерол.

В другом предпочтительном варианте осуществления ланостерольное соединение представляет собой смесь ланостерола и дигидроланостерола.

В другом предпочтительном варианте осуществления в смеси ланостерола и дигидроланостерола отношение содержания ланостерола C1 к содержанию дигидроланостерола C2 (C1/C2) составляет от 1:500 до 500:1, предпочтительно от 5:90 до 500:1, более предпочтительно от 80:1 до 200:1, наиболее предпочтительно от 85:1 до 100:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления глюкокортикоидное соединение выбрано из группы, состоящей из: дексаметазона, гидрокортизона и их комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления антибиотик выбран из группы, состоящей из: тобрамицина, сульфата гентамицина, хлортетрациклина, хлорамфеникола и их

комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления в офтальмологическом препарате второй активный ингредиент находится в растворенной форме.

В другом предпочтительном варианте осуществления в офтальмологическом препарате содержание второго активного ингредиента составляет от 0,01 до 15 масс.%, предпочтительно от 0,5 до 3 масс.% в расчете на общую массу офтальмологической лекарственной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель не раздражает глаза.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель содержит один или несколько носителей, выбранных из группы, состоящей из:

- (a1) вода;
- (a2) солюбилизатор;
- (a3) поверхностно-активное вещество;
- (a4) загуститель;
- (a5) средство, регулирующее осмотическое давление;
- (a6) буфер или буферный раствор, состоящий из буфера;
- (a7) консервант;
- (a8) хелатирующий агент;
- (a9) агент с длительным усвоением.

В другом предпочтительном варианте осуществления солюбилизатор содержит полигидроксисоединение.

В другом предпочтительном варианте осуществления отношение количества полигидроксисоединения к первому активному ингредиенту составляет от 1:40000 до 1:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение выбрано из: полигидроксиспирта, циклодекстринов, поливинилового спирта и их комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединения имеют каркас, состоящий из атомов углерода, атомов водорода и гетероатомов, таких как N, и реакционноспособная группа по существу или полностью гидроксильная.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединения включают спиртовые полигидроксисоединения (такие как C2-C10 полиол), и циклодекстрины, и производные циклодекстрина.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение выбрано из: полиенгликоля, глицерина, полиэтиленгликоля, α -циклодекстрина, β -циклодекстрина, γ -циклодекстрина, производных циклодекстрина, поливинилового спирта (PVA) и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

В другом предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из: анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных

веществ, неионогенных поверхностно-активных веществ, хаотропных поверхностно-активных веществ и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из: твина, спана, глицеридов жирных кислот, полиоксиэтиленов, полиоксиэтилен-полиоксипропиленовых сополимеров и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления загуститель выбирают из хитозана, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилцеллюлозы (МЦ), повидона (ПВП), желатина, натрий-карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-Na) и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления загуститель представляет собой хитозан.

В другом предпочтительном варианте осуществления агент, регулирующий осмотическое давление, выбран из: углеводного соединения, солевого соединения и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления углеводное соединение выбрано из: сорбитола, глюкозы, маннитола и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления солевое соединение выбрано из: хлорида натрия, хлорида калия, борной кислоты и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор выбран из: фосфатного буфера, боратного буфера, цитратного буфера, буфера винной кислоты, аммоний-ацетатного буфера и любой их комбинации.

В другом предпочтительном варианте осуществления консервант выбран из: бромид бензалкония, хлорбутанола, п-гидроксibenзоата, сорбиновой кислоты, антибиотика и любой их комбинации; предпочтительно содержание консерванта составляет 0-1 масс. %.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат не содержит консерванта.

В другом предпочтительном варианте осуществления хелатирующий агент выбран из: ЭДТК, ЭГТК, ЦДТК, цитрата и любой их комбинации; предпочтительно содержание хелатирующего агента составляет 0-0,1 масс. %.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат содержит полигидроксисоединение, необязательно поверхностно-активное вещество и необязательно загуститель,

где содержание полигидроксисоединения составляет 0,1-50 масс. %;

содержание поверхностно-активного вещества составляет 0-2 масс. %;

содержание загустителя составляет 0-6 масс. %;

от общего веса офтальмологического препарата.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание полигидроксисоединения составляет 25-40 масс. %.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание поверхностно-активного вещества составляет 0,1-1 масс. %.

В другом предпочтительном варианте содержание загустителя составляет 0,1-5 масс. %.

В другом предпочтительном варианте осуществления осмотическое давление офтальмологического препарата составляет 240-510 мОсм.

В другом предпочтительном варианте осуществления значение pH офтальмологического препарата составляет от 5,5 до 8,5, предпочтительно от 6,0 до 8,0 и более предпочтительно от 6,5 до 7,5.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат представляет собой водный раствор для офтальмологического введения.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат представляет собой водный раствор для офтальмологического введения, и концентрация ланостерольного соединения в растворе составляет от 10 до 200 мМ, предпочтительно от 15 до 150 мМ, более предпочтительно от 20 до 50 мМ; и наиболее предпочтительно от 20 до 30 мМ.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологический препарат содержит следующие ингредиенты:

0,05-40 мкМ азолового соединения;

10-50 мМ ланостерольного соединения;

0,1-50 масс. % полигидроксисоединения; предпочтительно пропиленгликоля или β циклодекстрина;

0-1 масс. % солюбилизатора, предпочтительно полисорбата;

0,2-0,4 масс. % загустителя, предпочтительно хитозана;

0-0,5 масс. % консерванта, предпочтительно хлорамфеникола;

и баланс воды,

и офтальмологический препарат имеет pH около 6,5-7,5 и осмотическое давление 240-510 мОсм.

Во втором аспекте изобретения предложен способ приготовления офтальмологического препарата по первому аспекту настоящего изобретения, который включает следующую стадию:

(1) смешивание (а) фармацевтически приемлемого носителя и (б) азолового соединения в качестве первого активного ингредиента, тем самым образуя офтальмологический препарат, предоставленный в первом аспекте настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает смешивание (а) фармацевтически приемлемого носителя и (b) азолового соединения в качестве первого активного ингредиента и (с) второго активного ингредиента, тем самым образуя офтальмологический препарат, предоставленный в первом аспекте настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ включает:

(i) диспергирование азолового соединения в качестве первого активного ингредиента и, необязательно, второго активного ингредиента в полигидроксисоединении с образованием первой дисперсии;

(ii) смешивание первой дисперсии с оставшимся фармацевтически приемлемым носителем, тем самым образуя офтальмологический препарат, предоставленный в первом аспекте настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения стадия (ii) включает сначала смешивание оставшегося фармацевтически приемлемого носителя с образованием второго раствора или второй дисперсии, а затем смешивание первой дисперсии со вторым раствором или второй дисперсией, тем самым образуя офтальмологический препарат, предоставленный в первом аспекте настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте осуществления растворитель второго раствора представляет собой воду.

В другом предпочтительном варианте осуществления растворенное вещество второго раствора выбирают из группы, состоящей из: солюбилизатора, поверхностно-активного вещества, загустителя, агентов, регулирующих осмотическое давление, буфера, консерванта, хелатирующего агента, агента с длительным усвоением, и их комбинации.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено применение офтальмологического препарата по первому аспекту изобретения, в котором офтальмологический препарат используют для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний хрусталика (таких как катаракта, пресбиопия или их комбинация) у человека или отличных от человека млекопитающих.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения млекопитающее, отличное от человека, включает лошадь, собаку, кошку, панду, обезьяну, орангутанга, грызуна, кролика, слона, тигра.

В другом предпочтительном варианте осуществления грызуны включают мышей и крыс.

В другом предпочтительном варианте осуществления катаракта выбрана из группы, состоящей из: возрастной катаракты, врожденной катаракты, травматической катаракты и сопутствующей катаракты.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения катаракта представляет собой травматическую катаракту.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения возраст пациента с пресбиопией составляет более 48 лет (предпочтительно ≥ 60 лет).

В четвертом аспекте изобретения предложен способ профилактики или лечения заболеваний хрусталика, таких как катаракта, включающий: введение глазного препарата по первому аспекту изобретения неинвазивно в глаз(а) субъекта, нуждающегося в лечении.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание хрусталика выбрано из группы, состоящей из катаракты, пресбиопии и их комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления «неинвазивное введение» означает капание в глаз.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способу профилактики или

лечения заболеваний хрусталика, таких как катаракта, который включает пероральное введение перорального препарата по настоящему изобретению или введение инъекционной лекарственной формы по настоящему изобретению в глаз(а) субъекта, нуждающегося в лечении.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения препарат для перорального введения или инъекционный препарат содержит (a1) фармацевтически приемлемый носитель и (b1) указанное выше азоловое соединение в качестве первого активного ингредиента, в котором концентрация азолового соединения в препарате составляет 0,01-90 масс. %.

Следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения технические характеристики, конкретно описанные выше и ниже (такие как в примерах), могут быть объединены друг с другом, тем самым образуя новое или предпочтительное техническое решение, которые не требуют описания один за другим.

ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ И ЧЕРТЕЖЕЙ

На рисунке 1 показан терапевтический эффект офтальмологического препарата в одном варианте осуществления настоящего изобретения. Результаты показали, что терапевтическое воздействие на катаракту глаз у крыс фармацевтической группы, содержащей азоловое соединение эконазол и ланостерол, значительно превосходит фармакологическую группу, содержащую только ланостерол, и контрольную группу с фосфатно-солевым буфером.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В ходе масштабных и интенсивных исследований авторы изобретения неожиданно обнаружили, что неинвазивное введение офтальмологического препарата, содержащего конкретное соединение (т.е. азоловое соединение) в качестве активного ингредиента, может чрезвычайно эффективно облегчить симптомы катаракты у млекопитающих или даже полностью устранить симптомы катаракты у млекопитающих. Кроме того, добавляя определенный фармацевтически приемлемый носитель (особенно полигидроксисоединение) и дополнительный активный ингредиент (такой как ланостерольное соединение), становится возможным получение офтальмологического препарата, который является менее раздражающим, имеет высокую толерантность к глазу, имеет более длительное время удержания препарата в глазу и является более эффективным. На основании вышеизложенного авторы создали настоящее изобретение.

Офтальмологический препарат

Офтальмологический препарат, предоставленный в настоящем изобретении, путем выбора подходящих фармацевтических композиций (таких как ланостерольные соединения, полигидроксисоединения, поверхностно-активные вещества, загустители и т. д.), не только успешно удовлетворяет особым требованиям к офтальмологическим препаратам (например,

осмотическое давление), но в нем также значительно улучшена или увеличена концентрация активного ингредиента.

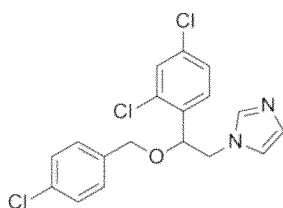
Офтальмологический препарат по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество азоловых соединений в качестве активного ингредиента, и концентрация растворенного (т.е. свободного) азолового соединения составляет от 0,005 до 400 мкМ в расчете на общий объем препарата.

В общем случае, офтальмологический препарат по настоящему изобретению содержит воду или водный растворитель вместе с активным ингредиентом, растворенным в растворителе, и следующие компоненты: ланостерольные соединения, полигидроксисоединения, необязательно поверхностно-активные вещества и необязательно загустители. Офтальмологический препарат может также необязательно содержать другие фармацевтически приемлемые компоненты, и другие фармацевтически приемлемые компоненты включают, но не ограничиваются ими: агенты, регулирующие осмотическое давление, буферные агенты, консерванты, хелатирующие агенты, агенты с длительным усвоением и т.д.

Первый активный ингредиент

Используемые здесь термины «первый активный ингредиент» или «азоловое соединение» используются взаимозаменяемо и относятся к азоловым соединениям. Активный ингредиент по настоящему изобретению может представлять собой различные кристаллические формы, аморфное вещество, ангидрид, сольват, гидрат, энантиомер фармацевтически приемлемых азоловых соединений. Азоловое соединение в настоящем изобретении означает первый активный ингредиент настоящего изобретения.

Эконазол представляет собой пятичленное гетероциклическое соединение, и его структура показана следующим образом:



эконазол

Исследования авторов изобретения показали, что при использовании конкретной лекарственной формы эконазол оказывает эффективное терапевтическое действие на катаракту, при сохранении его высокая концентрация в глазу.

Второй активный ингредиент

Используемый здесь термин «второй активный ингредиент» относится к стероидному соединению, глюкокортикоидному соединению, антибиотику и любой их комбинации. В офтальмологическом препарате по настоящему изобретению второй активный ингредиент

может быть в растворенной форме. В офтальмологическом препарате по настоящему изобретению второй активный ингредиент присутствует в количестве 0,01-20 масс.%, предпочтительно 5-15 масс.% в расчете на общую массу офтальмологического препарата.

Когда «второй активный ингредиент» по настоящему изобретению представляет собой ланостерольное соединение, его концентрация предпочтительно составляет от 10 до 200 мМ, предпочтительно от 15 до 150 мМ, более предпочтительно от 20 до 50 мМ; наиболее предпочтительно от 20 до 30 мМ.

Вышеуказанное стероидное соединение выбрано из:

(i) ланостерола, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сложного эфира;

(ii) дигидроланостерола, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сложного эфира;

(iii) 25-гидроксихолестерина, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сложного эфира;

(iv) любая комбинация вышеуказанных компонентов (i) и/или (ii) и/или (iii).

Глюкокортикоидное соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из: дексаметазона, гидрокортизона и их комбинаций.

Антибиотик по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из: тобрамицина, сульфата гентамицина, хлортетрациклина, хлорамфеникола и их комбинаций.

Полигидроксисоединения

Используемый здесь термин «полигидроксисоединение» относится к соединению, имеющему две или более гидроксильные группы в молекуле. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда полигидроксисоединение используется в сочетании с азоловым соединением, с одной стороны, улучшаются растворимость азолового соединения в воде и стабильность лекарственного средства, а с другой стороны, это не оказывает вредного воздействия на азоловое соединение. Кроме того, это также помогает увеличить время пребывания первого активного ингредиента в глазу, тем самым дополнительно улучшая эффективность лечения катаракты.

Полигидроксисоединение предпочтительно имеет каркас, состоящий из атомов углерода, атомов водорода и гетероатомов (например, N), и реакционноспособную группу, которая представляет собой по существу или полностью гидроксильные группы.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение включает спиртовые полигидроксисоединения (такие как C2-C10 полиол), циклодекстрины и производные циклодекстринов.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение выбрано из группы, состоящей из пропиленгликолей, глицеринов, полиэтиленгликолей, модифицированных или немодифицированных циклодекстринов и их производных, и их комбинаций.

В другом предпочтительном варианте осуществления полигидроксисоединение

представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Количество полигидроксисоединений может варьироваться в зависимости от формы и использования препарата, а также от типа соединения. В настоящем изобретении количество (или содержание) полигидроксисоединения в водном растворе азоловых соединений обычно составляет 0,1-50 масс.%. Например, в настоящем изобретении можно использовать 1-15 масс.% пропиленгликоля или 20-50 масс.% циклодекстрина.

Другой фармацевтически приемлемый носитель

В настоящем изобретении, помимо полигидроксисоединений, офтальмологический препарат может дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые носители. Репрезентативные примеры которых включают, но не ограничиваются, поверхностно-активными веществами, загустителями, агентами, регулирующими осмотическое давление, буферными агентами, консервантами, хелатирующими агентами, агентами с длительным усвоением.

Поверхностно-активное вещество

В настоящем изобретении поверхностно-активное вещество выбрано из: анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионогенных поверхностно-активных веществ, хаотропных поверхностно-активных веществ и любой их комбинации. При этом неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из: твина, спана, глицеридов жирных кислот, полиоксиэтиленов, полиоксиэтилен-полиоксипропиленовых сополимеров и любой их комбинации. Обычно поверхностно-активное вещество используют в количестве (или содержании) 0-2 масс.%, более предпочтительно 0,1-1 масс.%.

Загуститель

Загустители могут быть использованы для увеличения вязкости системы и обеспечения того, чтобы система поддерживала однородное, стабильное состояние суспензии или эмульсии. Настоящее изобретение увеличивает время удерживания лекарственного средства в глазу путем добавления подходящего количества загустителя, тем самым увеличивая поглощение эффективного ингредиента азолового соединения в глазу.

В настоящем изобретении загуститель предпочтительно представляет собой хитозан, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), метилцеллюлозу (МЦ) и повидон (ПВП), желатин, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ -Na) и так далее.

Обычно загуститель используют в количестве (или содержании) 0-6 масс.%, предпочтительно 0,1-5 масс.%.

Кроме того, офтальмологический препарат по настоящему изобретению может также содержать дополнительные фармацевтически приемлемые носители, которые включают (но не ограничиваются): агенты, регулирующие осмотическое давление, буферные агенты, консерванты, хелатирующие агенты, агенты с длительным усвоением.

Например, добавление определенного количества хелатирующих агентов, таких как ЭДТА, может повысить стабильность препарата. Обычно концентрация хелатирующего агента составляет от 0 до 0,05 масс. %.

Как правило, тип и количество дополнительного фармацевтически приемлемого носителя конкретно не ограничены, пока не затронуты растворение или терапевтическая активность активного ингредиента.

Обычно эти и другие фармацевтически приемлемые носители присутствуют в общем количестве 0,1-80 масс. %, предпочтительно 1-50 масс. %.

Приготовление офтальмологического препарата

Офтальмологический препарат по настоящему изобретению может быть приготовлен с помощью обычного оборудования и способов, соответствующих фармацевтическим композициям, и соотношений, предусмотренных в способах по настоящему изобретению. Включает в себя следующие методы:

способ 1: смешивание (а) фармацевтически приемлемого носителя; и (b) азолового соединения в качестве первого активного ингредиента, тем самым образуя офтальмологический препарат по настоящему изобретению.

способ 2: смешивание (а) фармацевтически приемлемого носителя; и (b) азолового соединения в качестве первого активного ингредиента и (с) второго активного ингредиента, тем самым образуя офтальмологический препарат по настоящему изобретению.

метод 3:

(i) диспергирование азолового соединения в качестве первого активного ингредиента и, необязательно, второго активного ингредиента в полигидроксисоединении с образованием первой дисперсии;

(ii) смешивание первой дисперсии с оставшимся фармацевтически приемлемым носителем для образования офтальмологического препарата по настоящему изобретению.

На стадии (ii) также возможно сначала смешать оставшийся фармацевтически приемлемый носитель с образованием второго раствора или второй дисперсии, а затем смешать первую дисперсию со вторым раствором или второй дисперсией, тем самым образуя офтальмологический препарат по настоящему изобретению.

В случае глазных капель его можно приготовить в соответствии с любым из трех вышеуказанных способов, с последующим регулированием pH, стерилизацией и наполнением им подходящего контейнера.

Водный раствор для глазного введения, приготовленный, как описано выше, можно использовать для местного введения в глаза.

Применение

Офтальмологический препарат по настоящему изобретению может быть использован для профилактики или лечения заболеваний хрусталика человека или млекопитающих, отличных от человека, таких как катаракта, пресбиопия и т. д. Репрезентативные катаракты

выбираются из: возрастных катаракт, врожденных катаракт, травматических катаракт и сопутствующих катаракт.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения млекопитающее, отличное от человека, включает (но не ограничивается) домашних животных (таких как собаки, кошки), домашний скот (такой как крупный рогатый скот, овцы, лошади, свиньи), различных животных зоопарка (панды, слоны).

Применение и количество препарата не ограничены и могут быть скорректированы в зависимости от состояния пациента и типа катаракты. Вышеуказанные корректировки могут быть получены специалистами в данной области путем сочетания симптомов пациента с известным уровнем техники и общими знаниями в данной области.

Основными преимуществами изобретения являются:

1) возможность его нанесения непосредственно на глаз, простота его введения, хорошая переносимость, длительное время пребывания в глазу и хорошая терапевтическая эффективность.

2) лекарственный препарат является стабильным, и не изменяется даже после длительного хранения, его удобно хранить, и он очень подходит для изготовления коммерчески доступного лекарственного средства.

3) препарат меньше раздражает глаза, и исполнительность больного хорошая.

4) препарат позволяет значительно увеличить концентрацию активного ингредиента (может быть увеличен до уровня mM), так что концентрация соответствует требованиям клинического офтальмологического введения.

5) исключает необходимость хирургического вмешательства или интравитреального введения лекарств для лечения катаракты.

6) выбранное в качестве первого активного ингредиента азоловое соединение является одобренной FDA молекулой, в связи с чем, раскрытое в настоящем изобретении применение может быстро перейти на клиническую фазу II экспериментального изучения, которое поможет сократить время и снизить стоимость исследований и разработок.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры служат только для иллюстрации изобретения, а не для ограничения объема изобретения. Экспериментальные методы без конкретных условий, описанных в следующих примерах, обычно выполняются в обычных условиях (например, в условиях, описанных в Sambrook et al., Molecular Cloning Laboratory Guide (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989), или согласно инструкции производителя. Если не указано иное, все процент и части рассчитаны по весу.

Пример 1

Приготовление глазных капель:

Эконазол	0.0003%
----------	---------

Хитозан 1%
Гидроксипропил-β-циклодекстрин 40%
Приготовление до 100 мл с ФСБ

Примечание: во время процесса подготовки могут использоваться физические методы солюбилизации, такие как обычный ультразвук, нагревание и т. д.

Вышеуказанные глазные капли эконазола 7 мкМ вводили три раза в день, включая утро, полдень и вечер, с интервалом не менее 5 часов. Предметом введения была катаракта собаки, вызванная травмой. Всего в тест было включено 9 случаев катаракты. Способом введения было непосредственное введение в глаз, чтобы обеспечить полное попадание лекарства. В каждом случае при лечении больных глаз вводили по одной капле за один раз в количестве около 50 мкл, непрерывно в течение 12 недель. Все 9 случаев катаракты глаз наблюдались и оценивались по признакам ослабления симптомов или облегчения симптомов.

Пример 2

Офтальмологический раствор по настоящему изобретению представлял собой однородную не суспензионную белую жидкость, полностью водную фазу, и соразтворителем был циклодекстрин, предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрин. Концентрация эконазола составляла 7 мкМ, и внутри глазных капель не было обнаружено белых частиц, нерастворимых в водной фазе.

Рецептура глазных капель:

Эконазол 0.0003%
Ланостерол 1.1364%
Хитозан 1%
Гидроксипропил-β-циклодекстрин 40%
Приготовление до 100 мл с ФСБ

Примечание: во время процесса приготовления могут использоваться физические методы солюбилизации, такие как обычный ультразвук, нагревание и т. д.

Способ введения:

Вышеуказанные фармацевтические препараты вводили три раза в день, включая утро, полдень и вечер, с интервалами не менее 5 часов. Предметом введения была катаракта собаки, вызванная различными причинами. Способ введения был напрямую в глаз, чтобы обеспечить полное попадание лекарства. Каждой собаке, получавшей лечение, вводили одну каплю на каждый больной глаз за один раз в количестве около 50 мкл, непрерывно в течение 8 недель. Во время введения молекула статина не принималась.

Оценочные показатели:

Непрозрачность хрусталика наблюдали, используя щелевую лампу, непрозрачность хрусталика обычно классифицируют на фазы от 0 до V.

фаза 0 - хрусталики прозрачные;

Фаза I - кора вокруг хрусталика рассеивается в небольших вакуолях;
Фаза II - кора вокруг хрусталика находится в кольцевых вакуолях с плотной средой;
фаза III - другие части коры находятся в облупленной мутности;
фаза IV - ядро хрусталика и околоядерная кора мутные;
фаза V - хрусталик полностью мутный.

Терапевтический эффект:

Глазные капли, устраняющие катаракту, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, позволяют снизить на 2-4 степени катаракты глаз IV или V фазы в результате лечения только путем введения глазных капель без необходимости хирургического вмешательства или интравитреального введения. Особенно для травматической катаракты, она может быть полностью излечена после 2 недель приема. Ни у одной собаки не наблюдались дискомфорта или аллергической реакции на протяжении всего лечения.

Приведенные выше примеры показывают, что добавление полигидроксисоединений может значительно увеличить растворимость в водной фазе активного ингредиента в глазных каплях. Добавление соответствующих загустителей повышает стабильность препарата и способствует всасыванию лекарственного средства во время введения в глаза, а также улучшает эффект от введения. Офтальмологический препарат по настоящему изобретению обладает слабым раздражающим и хорошим терапевтическим эффектом и особенно подходит для профилактики или лечения катаракты человека или млекопитающего, отличного от человека.

Пример 3. Глазные капли эконазола для лечения катаракты

Приготовление глазных капель:

Эконазол 0.0003%

Твин 80 0.1%

Гидроксипропил-β-циклодекстрин 40%

Приготовление до 100 мл с ФСБ

Примечание: во время процесса подготовки могут использоваться физические методы солюбилизации, такие как обычный ультразвук, нагревание и т. д.

Была использована модель катаракты на крысах: отобранные через 12 дней после рождения крысы Вистар, самцы или самки, были смоделированы селенитом натрия (возрастная катаракта), путем подкожного введения каждой крысе в заднюю шею в соответствии с массой тела 20 мкмоль/кг. Иглоукалывание было использовано для моделирования у взрослых крыс (травматическая катаракта).

Оценочные показатели:

Непрозрачность хрусталика наблюдали, используя щелевую лампу, непрозрачность

хрусталика обычно классифицируют на фазы от 0 до V.

фаза 0 - хрусталики прозрачные;

Фаза I - кора вокруг хрусталика рассеивается в небольших вакуолях;

Фаза II - кора вокруг хрусталика находится в кольцевых вакуолях с плотной средой;

фаза III - другие части коры находятся в облупленной мутности;

фаза IV - ядро хрусталика и околоядерная кора мутные;

фаза V- хрусталик полностью мутный.

После 3 дней моделирования глазные капли эконазола вводили три раза в день, включая утро, полдень и вечер, с интервалами не менее 5 часов. Каждая группа включала 10 случаев катаракты глаз, участвующих в тесте. Способ введения был напрямую в глаз, чтобы обеспечить полное попадание лекарства. В каждом случае лечения больных глаз вводили по одной капле за раз в количестве около 20 мкл, непрерывно в течение 10 недель. Все страдающие катарактой глаза в разных группах лечения наблюдались и оценивались по признакам ослабления симптомов или облегчения симптомов.

Терапевтический эффект:

Терапевтические эффекты при катаракте показаны в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 Эффект лечения ядерной катаракты

Лечебная группа	Фаза 0	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV	Фаза V
Эконазол	6	0	0	0	4	0
Группа ФСБ	0	0	0	0	8	2
Контрольная группа	2	0	0	0	6	2

Таблица 2 Эффект лечения травматической катаракты

Лечебная группа	Фаза 0	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV	Фаза V
Эконазол	4	5	1	0	0	0
Группа ФСБ	0	0	1	1	6	2
Контрольная группа	0	0	1	1	5	3

Результаты показывают, что устраняющие катаракту глазные капли, содержащие только эконазол и полученные в соответствии с настоящим изобретением, способны эффективно лечить или предотвращать катаракту только с помощью способа введения глазных капель без необходимости хирургического вмешательства или интравитреального введения в глаза, что

особенно важно при травматических катарактах. Ни у одной крысы не было дискомфорта или глазной аллергической реакции на протяжении всего лечения.

Пример 4

Рецептура глазных капель С:

Эконазол	0.0003%
Ланостерол	1.1364%
Твин 80	0.1%
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	40%
Приготовление до 100 мл с ФСБ	

Рецептура глазных капель В:

Ланостерол	1.1364%
Твин 80	0.1%
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	40%
Приготовление до 100 мл с ФСБ	

Рецептура глазных капель А:

Ланостерол	0%
Твин 80	0.1%
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	40%
Приготовление до 100 мл с ФСБ	

Примечание: во время процесса подготовки могут использоваться физические методы солюбилизации, такие как обычный ультразвук, нагревание и т. д.

Описанные выше глазные капли по настоящему изобретению (рецептура В и С) были однородной, не суспендированной, белой жидкостью, полностью водной фазой, и сорастворителем был циклодекстрин, предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрин, в которых концентрация эконазола может быть от 2 мкМ до 40 мкМ. Белые частицы, нерастворимые в водной фазе, не наблюдались внутри глазных капель.

Выбранная модель катаракты крыс в возрасте 30-40 дней после рождения была смоделирована с использованием селенита натрия и случайным образом сгруппирована. После анестезии и эвтаназии хрусталики были осторожно сняты под микроскопом, без повреждения коры. Полученные хрусталики с той же степенью катаракты (фаза IV) были случайным образом сгруппированы и погружены в группу растворителей ФСБ (А), раствор, содержащий только ланостерол (выше рецептура В), или раствор, содержащий как эконазол, так и ланостерол (выше рецептура С). После хранения при комнатной температуре в течение 7 дней в темноте кору удаляли и наблюдали изменения в ядре хрусталика.

Результаты показаны на рисунке 1. Четкость хрусталика, обработанного отдельно по трем рецептам, была следующей: рецепт С был лучше, чем рецепт В, а рецепт В был значительно лучше, чем рецепт А. Это указывало на то, что раствор группы С, содержащий и эконазол, и ланостерол показали лучший эффект при лечении ядерной катаракты, компонент глазных капель, содержащий только ланостерол (В), был вторым, а контрольная группа ФСБ (А) не оказала терапевтического эффекта на катаракту.

Объединенные результаты вышеупомянутых экспериментов показывают, что офтальмологический препарат по настоящему изобретению (например, глазные капли) (без ланостерола) оказывает значительное терапевтическое действие на катаракту у животных. Как при возрастной (ядерной) катаракте, так в случае в травматической катаракты эффективны фармацевтические препараты, содержащие азоловое соединение, по настоящему изобретению.

Все процитированные здесь материалы, включены в изобретение в качестве ссылки, как если бы каждый из них был включен индивидуально. Кроме того, следует понимать, что в свете вышеописанного изобретения специалист в данной области техники может внести различные изменения или модификации в изобретение, и эти эквиваленты входят в объем изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Офтальмологический препарат для неинвазивного введения, включающий (а) фармацевтически приемлемый носитель и (b) азоловое соединение в качестве первого активного ингредиента,

в котором концентрация азолового соединения в офтальмологическом препарате составляет от 0,005 до 400 мкМ.

2. Офтальмологический препарат по п.1, который выбран из группы, состоящей из глазных капель, эмульсии, геля, глазной мази, микросферы с длительным усвоением, внутриглазного трансплантата с длительным усвоением и глазной лекарственной пленки с длительным усвоением.

3. Офтальмологический препарат по п.1, который дополнительно содержит: (с) второй активный ингредиент, где второй активный ингредиент выбран из группы, состоящей из стероидного соединения, глюкокортикоидного соединения, антибиотиков и их комбинаций.

4. Офтальмологический препарат по п.1, в котором фармацевтически приемлемый носитель не раздражает глаз.

5. Офтальмологический препарат по п.1, который содержит полигидроксисоединение, необязательно поверхностно-активное вещество и, необязательно, загуститель,

в котором содержание полигидроксисоединения составляет от 0,1 до 50 масс.%;

содержание поверхностно-активного вещества составляет от 0 до 2 масс.%;

содержание загустителя составляет от 0 до 6 масс.%

от общего веса офтальмологического препарата.

6. Офтальмологический препарат по п.1, который имеет значение pH от 5,5 до 8,5, предпочтительно от 6,0 до 8,0, более предпочтительно от 6,5 до 7,5.

7. Офтальмологический препарат по п.1, который представляет собой водный раствор для введения в глаза.

8. Офтальмологический препарат по п.1, который включает следующие ингредиенты:

0,05-40 мкМ азолового соединения,

10-50 мМ ланостерольного соединения,

0,1-50 масс.% полигидроксисоединения, предпочтительно пропиленгликоль или β -циклодекстрин,

0-1 масс.% солюбилизатора, предпочтительно полисорбат,

0,2-0,4 масс.% загустителя, предпочтительно хитозана,

0-0,5 масс.% консерванта, предпочтительно хлорамфеникола,

и баланс воды,

и который имеет pH около 6,5-7,5 и осмотическое давление 240-510 мОсм.

9. Способ приготовления офтальмологического препарата по п.1, который включает следующую стадию:

(1) смешивание (а) фармацевтически приемлемого носителя и (b) азолового соединения в качестве первого активного ингредиента, тем самым, образуя офтальмологический

препарат по п.1.

10. Применение офтальмологического препарата по п.1 для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний хрусталика человека или млекопитающего, отличного от человека.

11. Способ профилактики или лечения заболевания хрусталика, который включает неинвазивное введение офтальмологического препарата по п.1 в глаз или оба глаза субъекта, нуждающегося в этом.

12. Способ по п.11, в котором заболевание хрусталика выбрано из группы, состоящей из катаракты, пресбиопии и их комбинаций.

13. Способ профилактики или лечения заболевания хрусталика, который включает следующие этапы: пероральное введение перорального препарата или введение инъекционного состава в глаз(а) субъекта, нуждающегося в этом, при этом пероральный препарат или инъекционный состав содержит (a1) фармацевтически приемлемый носитель и (b1) азоловое соединение в качестве первого активного ингредиента, в котором концентрация азолового соединения в препарате составляет от 0,01 до 90 масс.%.

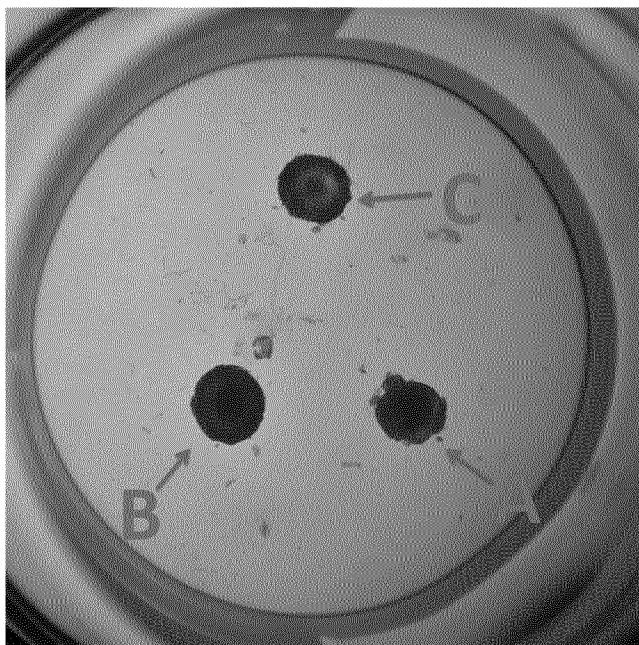


Рисунок 1