

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034839**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.26

(21) Номер заявки
201790889

(22) Дата подачи заявки
2015.10.16

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

(31) **2985/DEL/2014**

(32) **2014.10.20**

(33) **IN**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/IB2015/057963**

(87) **WO 2016/063184 2016.04.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СЕНТИСС ФАРМА ПРАЙВЕТ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
Шах Мандар В., Бахри Дипак (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) "COSOPT", 1 November 2012 (2012-11-01), XP055236426, Retrieved from the Internet: URL: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/cosopt/cosopt_pi.pdf [retrieved on 2015-12-15] page 1
EP-A2-2070518
WO-A1-9115486
US-A1-2013157963
WO-A1-9825620
WO-A2-2012009696
JP-A-2010037327
WO-A2-2011067791
WO-A1-2013139444
US-A1-2009234004
WO-A2-2008027340
WO-A1-2015110993

(57) В документе описан офтальмологический состав, который содержит ингибитор(ы) карбоангидразы по отдельности, в водном растворе, или в комбинации со вторыми средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечущими глаукому, или в комбинации с третьими средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечущими глаукому, и способ его производства. Изобретение дополнительно относится к композиции/композициям, полученным при помощи способа, описываемого в настоящем документе, и к способам лечения индивидуумов, страдающих от глаукомы или глазной гипертензии. В частности, индивидуумов лечат ингибитором/ингибиторами карбоангидразы по отдельности или в комбинации со вторыми средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечущими глаукому, или в комбинации с третьими средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечущими глаукому, для контроля их внутриглазного давления (ВГД). Дополнительно в документе описаны составы, которые произведены в виде высокорастворимой формы плохорастворимых лекарственных средств/активных ингредиентов для улучшения их биодоступности и технологичности изготовления.

B1**034839****034839****B1**

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки Индии № 2985/DEL/2014, зарегистрированной 20 октября 2014 г., содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, который содержит ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА) по отдельности, в водном растворе, и к способу его производства.

Офтальмологический состав(ы) по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с вторым терапевтически активным средством/средствами для нуждающихся в них млекопитающих, где указанное второе терапевтически активное средство выбрано из β -блокаторов, аналогов простагландина, простаминов, агонистов α -2 адренергических рецепторов, миотических средств, нейропротекторов и их сочетаний, но не ограничивается указанными.

Офтальмологический состав(ы) по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с третьим терапевтически активным средством/средствами для нуждающихся в них млекопитающих, где указанное третье терапевтически активное средство выбрано из β -блокаторов, аналогов простагландина, простаминов, агонистов α -2 адренергических рецепторов, миотических средств, нейропротекторов и их сочетаний, но не ограничивается указанными.

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА) по отдельности, в водном растворе, и/или в комбинации с вторыми средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечящими глаукому, или дополнительно в комбинации с третьими средствами, снижающими внутриглазное давление (ВГД) и/или лечящими глаукому, и к способам их производства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции/композициям, которые произведены способом, описываемым в настоящем документе, и к способам лечения индивидуумов, страдающих от глаукомы или глазной гипертензии.

Предшествующий изобретению уровень техники

Бринзоламид представляет собой ингибитор карбоангидразы, который применяют для снижения внутриглазного давления у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой. Бринзоламид представляет собой химически (R)-(+)-4-этиламино-2-(3-метоксипропил)-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин и имеет эмпирическую формулу $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$. Бринзоламид имеет молекулярную массу 383,5 и температуру плавления приблизительно 131°C.

Это соединение описано в патенте США № 5378703 (Dean, et al.). Соединение также описано в европейском патенте EP 527801. Патент США № 6071904 раскрывает способы для получения офтальмологической композиции с бринзоламидом.

Бринзоламид в форме офтальмологической суспензии разрабатывается и реализуется Alcon Laboratories Inc. в Соединенных Штатах под торговым наименованием Azopt® (1% офтальмологическая суспензия бринзоламида). Суспензию бринзоламида назначают для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией (ГГ).

Различные способы или техники были описаны ранее для получения офтальмологической суспензии бринзоламида.

Международная патентная заявка WO 98/25620 описывает, что общепринятые способы стерилизации нельзя использовать для производства суспензий, содержащих бринзоламид, поскольку соединение повторно кристаллизуется в виде больших иглообразных кристаллов при охлаждении после автоклавирования. Согласно WO 98/25620 сухожаровая стерилизация также не подходит, поскольку она вызывает плавление материала, в то время как стерилизация этиленоксидом и γ -облучением создает неприемлемые продукты разрушения.

EP 0941094 раскрывает способ для получения суспензии бринзоламида путем автоклавирования концентрированной взвеси бринзоламида и тилоксапола; или бринзоламида и Тритона X в сосуде для перемалывания и размол на шаровой мельнице горячей взвеси после автоклавирования, а затем добавление взвеси к остальным ингредиентам. Здесь следует заметить, что высокие температуры и давления в автоклаве будут растворять бринзоламид. Позднее, когда автоклавирование завершено, при охлаждении бринзоламид осаждается в виде больших кристаллов с размером частиц от 1000 до 5000 мкм. Однако включение тилоксапола и/или Тритона X во взвесь позволяет легко разрушать кристаллы размолотом на шаровой мельнице. Бринзоламид нельзя вводить в виде этих больших иглообразных кристаллов, поскольку они будут повреждать глаза. Таким образом, осажденные кристаллы бринзоламида необходимо размолоть для уменьшения размера их частиц.

Таким образом, ссылка описывает автоклавирование взвеси бринзоламида и поверхностно-активного вещества и дополнительное измельчение взвеси на шаровой мельнице. Однако недостатком, ассоциированным с этим способом, является то, что необходимы сосуд для перемалывания, в котором может быть исходно автоклавирована взвесь бринзоламида, а затем размол на шаровой мельнице для дальнейшего уменьшения размера иглообразных кристаллов бринзоламида, которые образовались во время автоклавирования.

Сухожаровая стерилизация вызывает плавление материала. Стерилизация этиленоксидом создает неприемлемые продукты разрушения и остатки, и стерилизация γ -облучением тонкоизмельченного материала создает продукты разрушения, неприемлемые для программы регистрации примесей.

В большинстве случаев кристаллизация активных ингредиентов, полезных для офтальмологического применения, таких как ингибитор карбоангидразы или другие активные вещества, происходит во время приготовления. Стерилизация автоклавированием при температуре 121°C и давлении 115 фунтов/дюйм² приводит к увеличению растворимости активных компонентов в препарате, и при этой температуре бринзоламид переходит в раствор. Однако при охлаждении бринзоламид осаждается в виде иглообразных кристаллов.

Эти иглообразные кристаллы трудно разрушить и суспендировать. В различных ссылках используют или тилоксапол в растворе, так что кристаллы легче разрушить, или используют специальное оборудование, такое как шаровая мельница и/или струйная мельница для разрушения больших иглообразных кристаллов.

Большинство суспензий бринзоламида, описанных в ссылках, сталкиваются с проблемой кристаллизации и агломерации активных ингредиентов во время приготовления, а также во время хранения. Кристаллизация и агломерация активных ингредиентов приводит к неоднородности дозы, сложности введения, раздражению глаза из-за крупных частиц лекарственного средства и/или какому-либо неблагоприятному воздействию на глаз из-за высокой концентрации лекарственного средства.

Таким образом, остается неудовлетворенной медицинская потребность в формулировании лекарственной формы, в которой можно растворять лекарственные средства с низкой растворимостью, такие как бринзоламид, но не ограничиваясь указанным, для увеличения проницаемости и биодоступности лекарственного средства. Ни одна из вышеописанных ссылок не описывает повышенную растворимость бринзоламида или его перевод в полностью растворимую форму.

В настоящем документе авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что при добавлении полимеров, таких как Soluplus®, и поверхностно-активных веществ, таких как полисорбат 80, в активный ингредиент бринзоламид для получения состава, полностью растворимого в форме раствора, авторам настоящего изобретения удивительным образом удалось снизить концентрацию раствора бринзоламида без воздействия на безопасность и эффективность состава.

Способ производства офтальмологического состава, описываемый в настоящем документе, является эффективным, экономичным и осуществимым для производства в промышленных масштабах, и при этом состав не требует использования специального оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница, по сравнению с суспензией бринзоламида, известной по ссылкам.

Кроме того, раствор бринзоламида легко вводить пациентам, также снижается вариабельность дозировки, поскольку общие недостатки суспензии, такие как осаждение частиц лекарственного средства, комкование, агломерация, не обнаружены в растворе бринзоламида по настоящему изобретению. Таким образом, с составом по настоящему изобретению пациенты лучше соблюдают режим лечения.

Таким образом, задачей по настоящему изобретению является снижение концентрации активного ингредиента бринзоламида, где активный ингредиент бринзоламид находится в форме раствора.

Другой задачей по настоящему изобретению является создание офтальмологического раствора, содержащего бринзоламид по отдельности или в комбинации с вторым и/или третьим средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, вместе с фармацевтически приемлемыми ингредиентами, где офтальмологический раствор не требует использования специального оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

В настоящем документе авторы настоящего изобретения сформулировали стерильный офтальмологический фармацевтический состав, при этом, когда активный ингредиент с низкой водной растворимостью (такой как ИКА, такой как бринзоламид, но не ограничиваясь указанным) в комбинации с полимерами, такими как Soluplus®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, растворяют после нагревания выше 50°C, активный ингредиент бринзоламид не осаждается и остается в форме раствора с помощью растворителя Soluplus® и поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат 80.

Офтальмологические составы по настоящему изобретению, содержащие ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА), такие как латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост и т.п., более конкретно бринзоламид, также можно использовать в комбинации с вторым средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, включая в качестве неограничивающих примеров, такие как β -блокаторы, аналоги простагландина, простамины, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейтропротекторы и их сочетания, где офтальмологические составы по настоящему изобретению находятся в форме раствора.

Офтальмологические составы по настоящему изобретению, содержащие ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА), такие как латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост и т.п., более конкретно бринзоламид, также можно использовать в комбинации с третьим средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, включая в качестве неограничивающих примеров, такие как β -блокаторы,

аналоги простагландина, простамиды, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейропротекторы и их сочетания, где офтальмологические составы по настоящему изобретению находятся в форме раствора.

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему фармацевтически эффективное количество бринзоламида в форме раствора в количестве приблизительно половины от его текущей дозы 1,0%, предпочтительно около 0,5%, в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора, и к способу лечения глаукомы и глазной гипертензии, и к способу его производства.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу в форме раствора, содержащему активный ингредиент(ы), такие как ингибиторы карбоангидразы (ИКА), такие как бринзоламид, в комбинации с полимером, таким как Soluplus®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, и/или другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Офтальмологические составы по настоящему изобретению, содержащие ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА), такие как латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост и т.п., более конкретно бринзоламид, также можно использовать в комбинации с вторым средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, включая в качестве неограничивающих примеров, такие как β -блокаторы, аналоги простагландина, простамиды, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейропротекторы и их сочетания.

Офтальмологические составы по настоящему изобретению, содержащие ингибитор(ы) карбоангидразы (ИКА), такие как латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост и т.п., более конкретно бринзоламид, также можно использовать в комбинации с третьим средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, включая в качестве неограничивающих примеров, такие как β -блокаторы, аналоги простагландина, простамиды, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейропротекторы и их сочетания, где офтальмологические составы по настоящему изобретению находятся в форме раствора.

Настоящее изобретение относится к стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему комбинацию ингибиторов карбоангидразы (ИКА) и простагландинов и полимер, такой как Soluplus®, вместе с другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, для лечения индивидуумов, страдающих от глаукомы и связанных с ней повышений внутриглазного давления (ВГД) и/или глазной гипертензии.

Настоящее изобретение относится к стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему комбинацию ингибиторов карбоангидразы (ИКА) и β -блокаторов и полимер, такой как Soluplus®, вместе с другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, для лечения индивидуумов, страдающих от глаукомы и связанных с ней повышений внутриглазного давления (ВГД) и/или глазной гипертензии.

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему фармацевтически эффективное количество бринзоламида в форме раствора в количестве приблизительно половины от его текущей дозы 1,0%, предпочтительно около 0,5%, в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

Настоящее изобретение относится к способу лечения глаукомы или глазной гипертензии у нуждающегося в таком лечении индивидуума, способу, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму офтальмологического состава, содержащего фармацевтически эффективное количество бринзоламида и его фармакологически активных солей в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

Настоящее изобретение относится к способу производства офтальмологического состава, содержащего фармацевтически эффективное количество бринзоламида и его фармакологически активных солей в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

Подробное описание изобретения

Применяемый в настоящем документе термин "второе терапевтически активное средство" выбран из β -блокаторов, аналогов простагландина, простамидов, агонистов α -2 адренергических рецепторов,

миотических средств, нейропротекторов и их сочетаний, но не ограничивается вышеперечисленными.

Применяемый в настоящем документе термин "третье терапевтически активное средство" выбран из β -блокаторов, аналогов простагландина, простаминов, агонистов α -2 адренергических рецепторов, миотических средств, нейропротекторов и их сочетаний, но не ограничивается вышеперечисленными.

Применяемые в настоящем документе термины "второе терапевтически активное средство" и "второе средство, снижающее внутриглазное давление (ВГД) и/или лечащее глаукому" используются взаимозаменяемо.

Применяемые в настоящем документе термины "третье терапевтически активное средство" и "третье средство, снижающее внутриглазное давление (ВГД) и/или лечащее глаукому" используются взаимозаменяемо.

Применяемый в настоящем документе термин "лечить" предназначен для обозначения облегчения, уменьшения или смягчения по меньшей мере одного симптома заболевания у индивидуума. Например, термин "лечить" может означать снижение или облегчение повышенного внутриглазного давления и/или уменьшение или предотвращение дальнейшего повреждения или потери ганглиозных клеток сетчатки. Например, лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов нарушения или полную ликвидацию нарушения.

Применяемый в настоящем документе термин "местное применение" означает применение путем нанесения жидкости, раствора, суспензии, геля, крема или мази на наружную поверхность роговицы индивидуума.

Применяемый в настоящем документе термин "Soluplus®" в любом месте означает амфифильный поливиниловый капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер (PVCар-PVAc-PEG).

Применяемый в настоящем документе термин "АФИ" в любом месте означает аббревиатуру для "бринзоламид".

Как применяют в настоящем документе, термин "плохо растворимый" относится к химическому соединению в связи с его растворимостью в воде или в масле, как определено в Фармакопее США и в Национальном формуляре (USP-NF). Согласно этому определению растворимость устанавливают по отношению к частям растворителя, необходимым для растворения одной части растворяемого вещества. Соединение, которое умеренно растворимо в конкретном растворителе, таком как вода, требует 30-100 ч. растворителя для растворения 1 ч. соединения. Соединение, которое малорастворимо, требует 100-1000 ч. растворителя. Соединение, которое очень малорастворимо, требует 1000-10000 ч. растворителя. Нерастворимое соединение требует более чем 10000 ч. растворителя для растворения 1 ч. растворяемого вещества.

Настоящее изобретение предназначено для формулирования стерильного офтальмологического фармацевтического состава, где плохо растворимое лекарственное средство/активный ингредиент, такие как ингибиторы карбоангидразы (ИКА), растворяются или во время охлаждения после автоклавирования, или во время охлаждения после нагревания выше 50°C в высокорастворимой форме.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к высокорастворимой форме нерастворимых лекарственных средств/активного ингредиента/ингредиентов для улучшения их биодоступности и возможности производства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к созданию способа, где раствор бринзоламида образуется при использовании офтальмологически приемлемых ингредиентов, таких как полимеры, такие как Soluplus® (поливиниловый капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер (PVCар-PVAc-PEG)) и поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат), в комбинации с вторым и/или с третьим средством, снижающим ВГД и/или лечащим глаукому, вместе с фармацевтически приемлемыми ингредиентами.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способ для получения офтальмологического состава, где авторам настоящего изобретения неожиданно удалось снизить концентрацию раствора бринзоламида без воздействия на безопасность и эффективность состава по сравнению с концентрацией бринзоламида в суспензии, и способ, описываемый в настоящем документе, является эффективным, экономичным и осуществимым для производства в промышленных масштабах, и при этом состав не требует использования специального оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Дополнительно изобретение относится к способу, который улучшает один или несколько недостатков способов, описанных в ссылках.

В одном из вариантов осуществления второе средство, снижающее ВГД и/или лечащее глаукому, выбраны из группы, включающей в качестве неограничивающих примеров, β -блокаторы, аналоги простагландина, простамины, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейропротекторы, парасиматомиметики и их сочетания.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой аналог простагландина, выбранный из латанопроста, травопроста, унопроста, тафлуропроста, биматопроста и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой агонист α -2 рецепторов, выбранный из бримонидина, апраклоницина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой антагонист α -1 рецепторов, выбранный из буназолина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой антагонист β -рецепторов (β -блокаторы), выбранный из тимолола, бемнолола, картеолола, нипрадилола, бетаксолола, левобунолола, атенолола, метипранолола и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой нейропротекторы, выбранные из любезола, нимодипина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой аналог ингибитора карбоангидразы (ИКА), выбранный из дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, дихлорфенамида, диамокса, ацетазоламида и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления второе средство представляет собой парасимпатомиметик, выбранный из карбахола, эхотиофата, пилокарпина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третьего средства, снижающие ВГД и/или лечащие глаукому, выбраны из группы, включающей в качестве неограничивающих примеров, β -блокаторы, аналоги простагландина, простамида, агонисты α -2 адренергических рецепторов, миотические средства, нейропротекторы, парасимпатомиметики и их сочетания.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой аналог простагландина, выбранный из латанопроста, травопроста, унопростона, тафлуропроста, биматопроста и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой агонист α -2 рецепторов, выбранный из бримонидина, апраклоницина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой антагонист α -1 рецепторов, выбранный из буназолина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой антагонист β -рецепторов (β -блокаторы), выбранный из тимолола, бемнолола, картеолола, нипрадилола, бетаксолола, левобунолола, атенолола, метипранолола и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой нейропротекторы, выбранные из любезола, нимодипина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой аналог ингибитора карбоангидразы (ИКА), выбранный из дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, дихлорфенамида, диамокса, ацетазоламида и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления третье средство представляет собой парасимпатомиметик, выбранный из карбахола, эхотиофата, пилокарпина и т.п., не ограничиваясь вышеперечисленными.

Концентрация агониста α -2 рецепторов в глазных каплях конкретно не ограничена, но в случае бримонидина, глазные капли, содержащие бримонидин в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас./об.%, более предпочтительно 0,1 мас./об.%, 0,15, 0,2 или 0,5 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. Дополнительно в случае апраклоницина глазные капли, содержащие апраклонидин в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,5 до 1 мас./об.%, более предпочтительно 0,5 или 1 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

Концентрация антагониста α -1 рецепторов в глазных каплях конкретно не ограничена, но в случае буназолина глазные капли, содержащие буназолин в концентрации от 0,001 до 0,3 мас./об.%, предпочтительно от 0,003 до 0,03 мас./об.%, более предпочтительно 0,01 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

Концентрация антагониста β -рецепторов (β -блокаторов) в глазных каплях конкретно не ограничена, но в случае тимолола глазные капли, содержащие тимолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас./об.%, более предпочтительно 0,1, 0,25 или 0,5 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. Дополнительно в случае бемнолола глазные капли, содержащие бемнолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,25 до 1 мас./об.%, более предпочтительно 0,25, 0,5 или 1 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае картеолола глазные капли, содержащие картеолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 1 до 2 мас./об.%, более предпочтительно 1 мас./об.% или 2 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае нипрадилола глазные капли, содержащие нипрадилол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно 0,25 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае бетаксолола глазные капли, содержащие бетаксолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,25 до 0,5 мас./об.%, более предпочтительно 0,25 мас./об.% или 0,5 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае левобунолола глазные капли, содержащие левобунолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,25 до 0,5 мас./об.%, более предпочтительно 0,25 мас./об.% или 0,5 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае метипранолола глазные капли, содержащие метипранолол в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно 0,3

мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

Концентрация парасимпатомиметика в глазных каплях конкретно не ограничена, но, в случае пилокарпина глазные капли, содержащие пилокарпин в концентрации от 0,01 до 20 мас./об.%, предпочтительно от 0,1 до 5 мас./об.%, более предпочтительно 0,5, 1, 2, 3 или 4 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

Концентрация ингибитора карбоангидразы (ИКА) в глазных каплях конкретно не ограничена, но в случае дорзоламида глазные капли, содержащие дорзоламид в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас./об.%, более предпочтительно 0,5, 1 или 2 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. Дополнительно в случае бринзоламида, глазные капли, содержащие бринзоламид в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,1 до 2 мас./об.%, более предпочтительно 1 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. Дополнительно в случае ацетазоламида можно использовать глазные капли, содержащие ацетазоламид в концентрации от 0,01 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 1 до 5 мас./об.%. В связи с этим в случае, когда ацетазоламид вводят перорально, можно использовать суточную дозу от 250 до 1000 мг.

Концентрация простагландина в глазных каплях конкретно не ограничена, но в случае латанопроста глазные капли, содержащие латанопрост в концентрации от 0,0001 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,0005 до 1 мас./об.%, более предпочтительно от 0,001 до 0,1 мас./об.%, еще более предпочтительно 0,005 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае изопропил унопростона, глазные капли, содержащие изопропил унопростон в концентрации от 0,001 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,01 до 1 мас./об.%, более предпочтительно от 0,12 до 0,15 мас./об.%, еще более предпочтительно 0,12 или 0,15 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки. В случае биматопроста, глазные капли, содержащие биматопрост в концентрации от 0,0001 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,001 до 1 мас./об.%, более предпочтительно от 0,01 до 0,03 мас./об.%, еще более предпочтительно 0,01 или 0,03 мас./об.%. можно капать один или несколько раз в сутки. В случае травопроста глазные капли, содержащие травопрост в концентрации от 0,0001 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,001 до 1 мас./об.%, более предпочтительно 0,004 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

Концентрация ингибитора Rho-киназы в глазных каплях конкретно не ограничена, но глазные капли, содержащие ингибитор Rho-киназы в концентрации от 0,0001 до 5 мас./об.%, предпочтительно от 0,001 до 1 мас./об.%, можно капать один или несколько раз в сутки.

В любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, предпочтительными офтальмологическими средствами являются ингибитор карбоангидразы (ИКА), такой как латанопрост, травопрост, унопростон, тафлупрост, биматопрост и т.п., более конкретно бринзоламид или их сочетания, где офтальмологические составы по настоящему изобретению находятся в форме раствора.

Более предпочтительно офтальмологическое средство выбрано из группы, состоящей из бринзоламида и дорзоламида или их фармацевтически приемлемых солей, в комбинации с β -блокаторами или их фармацевтически приемлемой солью (предпочтительно тимолол малеатом), или в комбинации с аналогами простагландина или их фармацевтически приемлемой солью (предпочтительно бримонидина тарtratом) или в комбинации с агонистами α -2 адренорецепторов.

Особенно предпочтительными комбинированными составами по настоящему изобретению являются ингибитор карбоангидразы (ИКА) и простагландины, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и агонисты α -2 адренорецепторов, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и простамины, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и β -блокаторы, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и парасимпатомиметики.

Еще более предпочтительными комбинированными составами по настоящему изобретению являются ингибитор карбоангидразы (ИКА) и простагландины и β -блокаторы, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и агонисты α -2 адренорецепторов и β -блокаторы, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и простамины и β -блокаторы, или ингибитор карбоангидразы (ИКА) и парасимпатомиметики и β -блокаторы.

В связанном варианте осуществления способы, определенные выше, дополнительно включают предшествующее, одновременное или последовательное введение второго и/или третьего офтальмологического средства.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему фармацевтически эффективное количество бринзоламида в форме раствора в количестве приблизительно половины от его текущей дозы 1,0%, предпочтительно около 0,5%, в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения глаукомы или глазной гипертензии у нуждающегося в таком лечении индивидуума, способу, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму офтальмологического состава, содержащего фармацевтически эффективное количество бринзоламида и его фармакологически активных солей в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями

и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу производства офтальмологического состава, содержащего фармацевтически эффективное количество бринзоламида и его фармакологически активных солей в комбинации со вторым терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями и рацематами или дополнительно в комбинации с третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями, сольватами и рацематами, где офтальмологический состав находится в форме раствора.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ получения композиции, содержащей раствор бринзоламида и подходящей для приготовления офтальмологических составов, описанных в настоящем документе.

Способ включает четыре основных этапа.

1. Получение основы для остального продукта (RPV).

2. Получение стерильной воды Milli Q.

3. Получение раствора, содержащего АФИ.

4. Получение основной массы препарата.

1.0. Получение основы для остального продукта (RPV).

1) Взять 60% (от фактического размера партии) воды milli Q в чистом стеклянном стакане.

2) Медленно добавить отмеренное количество диэдетата натрия, а затем маннит при непрерывном перемешивании (об/мин 800 ± 100).

3) Медленно добавить отмеренное количество карбомера в вышеописанный раствор при повышающихся об/мин (2000 ± 100) путем опрыскивания. Уменьшить скорость перемешивания до 1200 ± 100 после полного добавления.

4) После того как карбомер полностью растворится, добавить отмеренное количество хлорида натрия при постоянном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

5) Проверить исходный pH раствора и скорректировать pH до 7,5 при помощи 5N раствора гидроксида натрия.

6) Дополнить объем водой milli Q до 80% (от фактического размера партии).

7) Профильтровать основной объем раствора через 47 мм, 20-микронные RP-фильтры.

8) Автоклавировать RPV при 121°C в течение 30 мин в стеклянном флаконе от Schott.

Обратите внимание: RPV получают приблизительно с 10% избытком, чтобы компенсировать потери RPV во время фильтрования и автоклавирования. Обратите внимание, что в составе указаны точные величины. Однако отмеренные количества должны быть в 10% избытке.

2.0. Получение стерильной воды milli Q.

1) В стеклянном флаконе от Schott автоклавируют достаточно воды, чтобы она составила 20% от общей массы продукта. Ее можно автоклавировать в отдельном флаконе одновременно с автоклавированием RPV. Автоклавирование следует производить при 121°C в течение 30 мин.

3.0. Получение раствора, содержащего АФИ.

1) Взять 10% (от фактического размера партии) 0,25% раствора тилоксапола (если он необходим в составе, в ином случае просто использовать воду), добавленного в чистый стеклянный стакан.

2) Медленно добавить отмеренное количество Полисорбата 80, а затем Soluplus при помешивании.

3) Медленно добавить отмеренное количество хлорида бензалкония к вышеописанному раствору при постоянном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

4) Медленно добавить отмеренное количество АФИ (бринзоламид, а затем латанопрост) при постоянном перемешивании.

5) Снизить pH взвеси приблизительно до 3,5 при помощи 5N раствора соляной кислоты, пока АФИ не растворится полностью.

6) Довести объем раствора до 20% от основного объема раствора и скорректировать pH раствора до 6,0 при помощи 5N гидроксида натрия.

7) Профильтровать через 47 мм, 0,45-микронный фильтр из PVDF, а затем через 47 мм, 0,22-микронный фильтр из PVDF в большой стерильный контейнер под вытяжным шкафом с ламинарным потоком.

4.0. Получение основной массы препарата.

1) К приготовленному ранее стерильному раствору АФИ, который составляет 20% от основного объема раствора, добавляют предварительно автоклавированный RPV для доведения массы до 90%. Это добавление составляет приблизительно 70% RPV по массе.

2) Довести объем предварительно стерилизованной водой milli Q до 100,0% (от фактического размера партии).

3) Перемешивать раствор в течение 2 ч в асептических условиях.

4) Перелить конечный раствор в предварительно стерилизованные флаконы, подходящие для оф-

тальмологического использования.

Применяемые в настоящем документе "комбинация средств" и аналогичные термины относятся к комбинации двух типов средств: (1) ингибиторов карбоангидразы и/или фармакологически активных метаболитов, солей, сольватов и рацематов ИКА и (2) аналогов простагландина и/или фармакологически активных метаболитов, солей, сольватов и рацематов аналогов простагландина.

Применяемые в настоящем документе "комбинация средств" и аналогичные термины относятся к комбинации трех типов средств: (1) ингибиторов карбоангидразы и/или фармакологически активных метаболитов, солей, сольватов и рацематов ИКА и (2) аналогов простагландина и/или фармакологически активных метаболитов, солей, сольватов и рацематов аналогов простагландина и (3) β -блокаторов и/или фармакологически активных метаболитов, солей, сольватов и рацематов аналогов простагландина.

Фармакологически активные метаболиты включают метаболиты, которые являются инактивными, но переходят в фармакологически активные формы в организме после введения.

Введение комбинации включает введение комбинации в форме единого состава или стандартной лекарственной формы, введение отдельных средств комбинации одновременно, но раздельно, или введение отдельных средств комбинации последовательно любым подходящим путем.

Дозировка отдельных средств комбинации может потребовать более частого введения одного из средств по сравнению с другим средством комбинации. Таким образом, для соответствующего дозирования упакованные фармацевтические препараты могут содержать одну или несколько лекарственных форм, которые содержат комбинацию средств, и одну или несколько лекарственных форм, которые содержат одно из средств комбинации, но не другое средство/средства комбинации.

Оптимальную дозу комбинации средств для использования в способах, описываемых в настоящем документе, можно определять эмпирическим путем для каждого индивидуума с применением известных способов, и она будет зависеть от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь перечисленными, степень развития болезни; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион индивидуума; время введения; и другие медицинские препараты, которые принимает индивидуум. Оптимальные дозировки можно определять при помощи стандартного тестирования и способов, которые хорошо известны в данной области.

Частота дозирования может меняться в зависимости от применяемого состава, конкретного заболевания, подлежащего лечению или профилактике, и истории болезни (анамнеза) пациента/индивидуума. Как правило, предпочтительным является использование минимальной дозы, которая достаточна для обеспечения эффективной терапии. Как правило, у пациентов можно наблюдать за терапевтической эффективностью при помощи анализов или тестов, подходящих для контроля ВГД или повреждения сетчатки для состояний, подлежащих лечению или профилактике, которые известны специалистам в данной области.

В одном из вариантов осуществления простагландин включает простагландины, раскрытые в JP-A-59-1418 (в частности, природный простагландин, такой как простагландин F2 α), простагландины, такие как латанопрост, раскрытый в JP-T-3-501025, простагландины, такие как изопропил унопростон, раскрытый в JP-A-2-108, простагландины, такие как биматопрост, раскрытый в JP-T-8-501310, простагландины, такие как травопрост, раскрытый в JP-A-10-182465, простагландины, такие как AL-6598, описанный в Surv Ophthalmol 47 (Suppl 1): S13-S33, 2002, и простагландины, такие как PF-04475270, описанный в Exp Eye Res. 89: 608-17, 2009. Среди них простагландин предпочтительно является PGF2 α или производным PGF2, более предпочтительно изопропил унопростомом, латанопростом, травопростом или биматопростом.

В одном из вариантов осуществления агонист α -2 рецепторов включает бримонидин и апраклонидин.

В одном из вариантов осуществления антагонист α -1 рецепторов включает буназозин.

В одном из вариантов осуществления антагонист β -рецепторов включает тимолол, бифунолол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол и метипранолол.

В одном из вариантов осуществления ингибитор карбоангидразы включает дорзоламид, бринзоламид и ацетазоламид.

По одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предлагается стерильный офтальмологический состав, приготовленный способом, описанным в настоящем документе, и содержащий бринзоламид в количестве от 0,01 до 5,0 мас. %.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к стерильным офтальмологическим составам в форме водных жидкостей, растворов, эмульсии, твердой дисперсии, суспензии, обратной эмульсии и микроэмульсии, наноэмульсии, липосом, системы нанорезервуаров, капель, образующих гель in-situ, системы наночастиц, липосомальных капель, капель биадгезивного геля, капель и т.п.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к офтальмологическим составам для местного офтальмологического введения, включающего введение указанной композиции в глаза. Другие предпочтительные варианты осуществления включают ушные и/или назаль-

ные составы для введения в ухо и/или нос человека или животного.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны по меньшей мере из одного полимера, по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества, по меньшей мере одного средства для придания изотоничности, по меньшей мере одного средства, повышающего вязкость, по меньшей мере одного растворителя, по меньшей мере одного буфера, по меньшей мере одного средства регуляции pH, по меньшей мере одного антиоксиданта, по меньшей мере одного хелатирующего средства и по меньшей мере одного консерванта, но не ограничиваются вышеперечисленными.

В одном из вариантов осуществления полимеры, которые можно использовать, выбраны из группы состоящей из Карбомера 974P, Soluplus® (поливиниловый капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер), повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы и их смесей, но не ограничиваются вышеперечисленными, где указанные полимеры можно использовать в количестве от 0,01 до 5,0%.

В одном из вариантов осуществления консерванты, которые можно использовать, выбраны из группы, состоящей из хлорида бензетония, фенилэтанола, фенилпропанола, фенилртути ацетата, фенилртути нитрата, фенилртути бората, хлоргексидин ацетата или глюконата, цетримида, хлоркрезола, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, пропилпарабена, метилпарабена, хлорбутанола, феноксиэтанола, натрий метилпарабена, натрий пропилпарабена, тимеросала, хлорида бензалкония, пероксида водорода, хлорита натрия и их смесей, но не ограничиваются вышеперечисленными, где указанные консерванты можно использовать в количестве от 0,005 до 0,5%.

В другом варианте осуществления поверхностно-активные вещества, которые можно использовать, выбраны из группы состоящей из лаурилсульфата натрия, докзата натрия, полиоксиалкильных эфиров, полиоксиалкильных фениловых эфиров, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла (Cremophor RH40), полиоксил 40 стеаратов, полиоксигидрогенизированного касторового масла, полиоксисорбитановых сложных эфиров, сорбитановых сложных эфиров, полисорбатов, полиоксил 35 касторового масла, сорбитан монолауреатов, полоксамера и их смесей, но не ограничиваются вышеперечисленными, где указанные поверхностно-активные вещества можно использовать в количестве от 0,001 до 15%, предпочтительно от 0,01 до 0,5%.

В другом варианте осуществления неионное поверхностно-активное вещество, которое можно использовать, выбрано из группы, состоящей из тилоксапола; полиэтиленовых сорбитановых сложных эфиров, таких как полисорбат 20, полисорбат 60, и полисорбат 80; полиэтоксифирированных касторовых масел, таких как Cremaphor EL; полиэтоксифирированных гидрогенизированных касторовых масел, таких как HCO-40; и полоксамеров, но не ограничивается вышеперечисленными, где указанные поверхностно-активные вещества можно использовать в количестве приблизительно от 0,01-0,2%.

В одном из вариантов осуществления средства для придания тоничности, которые можно использовать, выбраны из группы, состоящей из маннита, декстрозы, глицерина, хлорида калия, хлорида натрия и их смесей, но не ограничиваются вышеперечисленными, где средства для придания тоничности можно использовать в количестве приблизительно от 0,1 до 5,0% или добавлять в таком количестве, которое делает осмотическое давление композиции идентичным давлению в слезах.

В других вариантах осуществления растворитель, предпочтительно полярный органический растворитель, выбран из группы, состоящей из N-метилпирролидинона, алифатических и ароматических спиртов, этанола, диметилсульфоксида (DMSO), диметилацетамида, этоксилиглицоля, изопропилмиристата, триацетина, полиэтиленгликолей и пропиленгликоля, но не ограничивается вышеперечисленными.

В другом варианте осуществления средства, повышающие вязкость, которые можно использовать, выбраны из группы, состоящей из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомера метилцеллюлозы, полоксамера, поливинилового спирта, повидона, полиэтиленоксида, кальций карбоксиметилцеллюлозы, но не ограничиваются вышеперечисленными.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения буферы включают ацетаты, такие как ацетат натрия; фосфаты, такие как диводородфосфат натрия, динатриевый водородфосфат, диводородфосфат калия и двукальциевый водородфосфат; s-аминокапроновую кислоту; аминокислые соли, такие как глутаминат натрия; и борную кислоту и ее соль, где буфер, как правило, содержится в соотношении от 0,01 до 2,0 мас./об.% относительно композиции целиком.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения буфер должен иметь буферную емкость в диапазоне pH 4,5-8,5.

В одном из других вариантов осуществления настоящего изобретения средство регуляции pH в качестве неограничивающих примеров включает соляную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и натрия водородкарбонат.

В одном из других вариантов осуществления настоящего изобретения хелатирующие средства в качестве неограничивающих примеров включают эдетат динатрия, эдетат тринатрия, эдетат тетранатрия, диэтиленамин пентаацетат и их смеси, где хелатирующее средство, в основном, присутствует в количе-

стве от 0,005-0,2 мас./об.% относительно всей композиции.

В одном из других вариантов осуществления настоящего изобретения антиоксиданты в качестве неограничивающих примеров включают бисульфит натрия, бисульфит калия, бисульфит магния, бисульфит кальция, метабисульфит натрия, метабисульфит калия, метабисульфит кальция, тиосульфат натрия и водородсульфит натрия, аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, токоферол и сульфитные соли, такие как сульфит натрия, сульфит калия, сульфит магния, сульфит кальция, где сульфитная соль, в основном, присутствует в количестве от 0,01-1,0% мас./об.

В одном из других вариантов осуществления настоящего изобретения стерильный офтальмологический фармацевтический состав может быть асептически стерилизован с использованием мембранных фильтров, таких как PES (простые полиэфирсульфоны), PVDF (поливинилиден фторид) с размером пор приблизительно от 0,45 до 0,22 мкм для фильтрования основы состава. В другом варианте осуществления настоящего изобретения офтальмологическим составом бринзоламида, который приготовлен в соответствии со способом, описанным в настоящем документе, можно заполнять флаконы из полиэтилена низкой плотности (LDPE) или высокой плотности (HDPE), или полиэтилентерефталата (PET), или поликарбоната подходящей емкости объемом от 0,5 до 20 мл.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения состоит из активного ингредиента, который подходит для лечения или профилактики заболевания, связанного с глазом/глазами, такого как повышенное внутриглазное давление у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой, боль глазной поверхности, увеит, склерит, эписклерит, кератит, воспаление, вызванное хирургическим вмешательством, эндофтальмит, ирит, атрофическая дегенерация желтого пятна, пигментная дистрофия сетчатки, ятрогенная ретинопатия, разрыв сетчатки, закупорка вен и артерий сетчатки, оптическая нейропатия, неоваскулярная глаукома, неоваскуляризация роговицы, циклит, серповидно-клеточная ретинопатия, птеригий, сезонный аллергический конъюнктивит, пальпебральная и бульбарная конъюнктивы, розацеа, точечный поверхностный кератит, кератит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса, ирит, циклит, определенные инфекционные конъюнктивиты, и послеоперационное воспаление после операции на глазе.

Таким образом, основной вариант осуществления настоящего изобретения относится к водному стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу для снижения внутриглазного давления у пациента, страдающего от повышенного внутриглазного давления, включающему ингибитор карбоангидразы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного средства и полимер, и второе или третье терапевтически активное средство необязательно вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или их смесями, где состав находится в форме раствора.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор карбоангидразы выбран из группы из бринзоламида, дорзоламида, ацетазоламида и/или их смесей, но не ограничивается вышеперечисленными.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор карбоангидразы представляет собой бринзоламид.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения бринзоламид присутствует в количестве от 0,01 до 5 мас./об.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения бринзоламид присутствует в количестве от 0,1 до 2 мас./об.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения бринзоламид присутствует в количестве от 0,3 до 1,0% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе терапевтически активное средство выбрано из группы, включающей: (i) β -блокаторы, (ii) аналоги простагландина, (iii) простамины, (iv) агонисты α -2 адренергических рецепторов, (v) миотические средства, (vi) нейропротекторы, (vii) парасимпатомиметики или их фармакологически активные метаболиты, соли и рацематы и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе терапевтически активное средство выбрано из группы, включающей латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост, бримонидин, апраклонидин, буназозин, тимолол, бемунолол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол, атенолол, метипранолол, любезол, нимодипин, карбахол, эхотиофат, пилокарпин и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе терапевтически активное средство представляет собой тимолол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения третье терапевтически активное средство выбрано из группы, включающей: (i) β -блокаторы, (ii) аналоги простагландина, (iii) простамины, (iv) агонисты α -2 адренергических рецепторов, (v) миотические средства, (vi) нейропротекторы, (vii) парасимпатомиметики или их фармакологически активные метаболиты, соли и рацематы и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения третье терапевтически активное средство выбрано из группы, включающей латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, биматопрост, бримонидин, апраклонидин, буназозин, тимолол, бемунолол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол, атенолол, метипранолол, любезол, нимодипин, карбахол, эхотиофат, пилокарпин и/или их смеси.

бунолол, атенолол, метипранолол, любезол, нимодипин, дорзоламид, бринзоламид, метазоламид, дихлорфенамид, диамокс ацетазоламид, карбахол, экотиофат, пилокарпин и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения третье терапевтически активное средство представляет собой латанопрост.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения полимер выбран из группы, включающей Карбомер 974Р (Карбомер®), поливиниловый капролакта-м-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер (Soluplus®), повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения полимер представляет собой поливиниловый капролакта-м-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения полимер присутствует в количестве от 0,01 до 5,0 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения полимер присутствует в количестве от 0,1 до 3,0 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения полимер присутствует в количестве от 0,3 до 1,0 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, включающей лаурилсульфат натрия, докузат натрия, полиоксилалкильные эфиры, полиоксилалкильные фениловые эфиры, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor RH40), полиоксил 40 стеараты, полиоксигидрогенизированное касторовое масло, полиоксисорбитановые сложные эфиры, сорбитановые сложные эфиры, полисорбаты, полиоксил 35 касторовое масло, монолауреаты сорбитана, полоксамер и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, предпочтительно полисорбат 80.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,001 до 15 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,01 до 5,0 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,05 до 3,0 мас.% состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, включающей средство для придания тоничности, средство повышающее вязкость, неводный растворитель, буфер, средство регуляции pH, антиоксидант, хелатирующее средство, консервант и/или комбинацию двух или более из вышеуказанных.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав находится в форме водных жидкостей, растворов, эмульсии, твердой дисперсии, суспензии, обратной эмульсии и микроэмульсии, наноэмульсии, липосом, системы нанорезервуаров, капель, образующих гель in-situ, системы наночастиц, липосомальных капель, капель биадгезивного геля, капель.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав содержит бринзоламид, поливиниловый капролакта-м-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер, полисорбат 80 и или второе, или третье терапевтически активное средство и фармацевтически приемлемые эксципиенты и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав содержит бринзоламид, поливиниловый капролакта-м-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер, полисорбат 80 и латанопрост в качестве второго терапевтически активного средства и фармацевтически приемлемые эксципиенты и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав содержит бринзоламид, поливиниловый капролакта-м-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер, полисорбат 80 и тимолол в качестве терапевтически активного средства и фармацевтически приемлемые эксципиенты и/или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав имеет применение в лечении повышенного внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения повышенного внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией у нуждающегося в таком лечении индивидуума, способу, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму офтальмологического состава, содержащего фармацевтически эффективное количество бринзоламида или его солей и необязательно в комбинации со вторым или третьим терапевтически активным средством и его фармакологически активными метаболитами, солями или рацематами и/или фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят один раз сутки в каждый глаз нуждающемуся в этом индивидууму.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят два или три раза в сутки в каждый глаз нуждающемуся в этом индивидууму.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состояние, которое можно лечить, включает повышенное внутриглазное давление.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения pH состава находится в диапазоне от 5,5 до 8.

Примеры

Объем настоящего изобретения проиллюстрирован следующими примерами, которые не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом.

Термин "в кол-ве, достаточном для", где бы он ни появился в примерах, представляет собой сокращение для "достаточного количества", которое является количеством эксципиента, которого как раз достаточно для его использования в композиции по настоящему изобретению.

Различные иллюстративные варианты осуществления можно формулировать, как показано в следующей таблице:

Ингредиенты	Количество (% масс./об.)
Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)	0,001-5
Привитой сополимер	0,01-3
Поверхностно-активное вещество	0,05-5
Увлажнитель	0-2
Хелатирующее средство.	0,001-2
Осмотическое средство	0,5-20
Модификатор вязкости	0,01-5
Осмотическое средство	0-10
Консерванты	0-0,1
Средство регуляции pH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 4,5-7,5
Средство регуляции pH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 4,5-7,5
Очищенная вода	В кол-ве, достаточном для доведения объема до 100 мл

Объем настоящего изобретения проиллюстрирован следующими примерами, которые не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом.

Формула 1:

Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
Бринзоламид	0,3-0,5
Soluplus	0,4-0,8
Полисорбат-80	1,0
Тилаксапол	0,0-0,05
Динатрия эдетат	0,01
Маннит	3,3
Карбомер	0,4-0,45
NaCl	0,19
Хлорид бензалкония	0,0-0,01
NaOH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
HCl	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
Milli Q	В кол-ве, достаточном для доведения объема до 100 мл

Способ приготовления.

Процесс производства выглядит следующим образом: способ разделен на четыре основных этапа:

1. Получение основы для остального продукта (RPV).

2. Получение стерильной воды Milli Q.

3. Получение раствора, содержащего АФИ.

4. Получение основной массы препарата.

1.0. Получение основы для остального продукта (RPV).

1) Взять 60% (от фактического размера партии) воды milli Q в чистом стеклянном стакане.

2) Медленно добавить отмеренное количество диэдетата натрия, а затем маннит при непрерывном перемешивании (об./мин. 800 ± 100).

3) Медленно добавить отмеренное количество карбомера в вышеописанный раствор при повышающихся об/мин (2000 ± 100) путем опрыскивания. Уменьшить скорость перемешивания до 1200 ± 100 после полного добавления.

4) После того как карбомер полностью растворится, добавить отмеренное количество хлорида натрия при постоянном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

5) Медленно добавить отмеренное количество хлорида бензалкония к вышеописанному раствору при непрерывном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

6) Проверить исходный pH раствора и скорректировать pH до 7,5 при помощи 5N раствора гидроксида натрия.

7) Дополнить объем водой milli Q до 80% (от фактического размера партии).

8) Профильтровать основной объем раствора через 47 мм, 20-микронные PP-фильтры.

9) Автоклавировать RPV при 121°C в течение 30 мин в стеклянном флаконе от Schott.

Обратите внимание: RPV получают приблизительно с 10% избытком, чтобы компенсировать потери RPV во время фильтрации и автоклавирования. Обратите внимание, что в составе указаны точные величины. Однако отмеренные количества должны быть в 10% избытке.

2.0. Получение стерильной воды milli Q.

1) В стеклянном флаконе от Schott автоклавируют достаточно воды, чтобы она составила 20% от общей массы продукта. Ее можно автоклавировать в отдельном флаконе одновременно с автоклавированием RPV. Автоклавирование следует производить при 121°C в течение 30 мин.

3.0. Получение раствора, содержащего АФИ.

1) Взять 10% (от фактического размера партии) 0,25% раствора тилоксапола (если он необходим в составе, в ином случае просто использовать воду), добавленного в чистый стеклянный стакан.

2) Медленно добавить отмеренное количество полисорбата 80, а затем Soluplus при помешивании.

3) Медленно добавить отмеренное количество АФИ при постоянном перемешивании.

4) Снижать pH взвеси приблизительно до 3,5 при помощи 5N раствора соляной кислоты, пока АФИ не растворится полностью.

5) Довести объем раствора до 20% от основного объема раствора и скорректировать pH раствора до 6,0 при помощи 5N гидроксида натрия.

6) Профильтровать через 47 мм, 0,45-микронный фильтр из PVDF, а затем через 47 мм, 0,22-микронный фильтр из PVDF в большой стерильный контейнер под вытяжным шкафом с ламинарным потоком.

4.0. Получение основной массы препарата.

1) К приготовленному ранее стерильному раствору АФИ, который составляет 20% от основного объема раствора, добавляют предварительно автоклавированный RPV для доведения массы до 90%. Это добавление составляет приблизительно 70% RPV по массе.

2) Довести объем предварительно стерилизованной водой milli Q до 100,0% (от фактического размера партии).

3) Перемешивать раствор в течение 2 ч в асептических условиях.

4) Перелить конечный раствор в предварительно стерилизованные флаконы, подходящие для офтальмологического использования.

Формула 2:

Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
Бринзоламид	0,3-0,5
Латанопрост	0,005
Soluplus	0,4-0,8
Полисорбат-80	1,0
Тилаксапол	0,0-0,05
Эдетат натрия	0,01
Маннит	3,3
Карбомер	0,4-0,45
NaCl	0,19
Хлорид бензалкония	0,0-0,01
NaOH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
HCl	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
Milli Q	В кол-ве, достаточном для доведения объема до 100 мл

Способ приготовления.

Процесс производства выглядит следующим образом: способ разделен на четыре основных этапа:

1. Получение основы для остального продукта (RPV).

2. Получение стерильной воды Milli Q.

3. Получение раствора, содержащего АФИ.

4. Получение основной массы препарата.

1.0. Получение основы для остального продукта (RPV).

1) Взять 60% (от фактического размера партии) воды milli Q в чистом стеклянном стакане.

2) Медленно добавить отмеренное количество диэдетата натрия, а затем маннит при непрерывном перемешивании (об/мин 800 ± 100).

3) Медленно добавить отмеренное количество карбомера в вышеописанный раствор при повышающихся об/мин (2000 ± 100) путем опрыскивания. Уменьшить скорость перемешивания до 1200 ± 100 после полного добавления.

4) После того как карбомер полностью растворится, добавить отмеренное количество хлорида натрия при постоянном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

5) Проверить исходный pH раствора и скорректировать pH до 7,5 при помощи 5N раствора гидроксида натрия.

6) Дополнить объем водой milli Q до 80% (от фактического размера партии).

7) Профильтровать основной объем раствора через 47 мм, 20-микронные PP-фильтры.

8) Автоклавировать RPV при 121°C в течение 30 мин в стеклянном флаконе от Schott.

Обратите внимание: RPV получают приблизительно с 10% избытком, чтобы компенсировать потери RPV во время фильтрования и автоклавирования. Обратите внимание, что в составе указаны точные величины. Однако отмеренные количества должны быть в 10% избытке.

2.0. Получение стерильной воды milli Q.

1) В стеклянном флаконе от Schott автоклавировать достаточно воды, чтобы она составила 20% от общей массы продукта. Ее можно автоклавировать в отдельном флаконе одновременно с автоклавированием RPV. Автоклавирование следует производить при 121°C в течение 30 мин.

3.0. Получение раствора, содержащего АФИ.

1) Взять 10% (от фактического размера партии) 0,25% раствора тилоксапола (если он необходим в составе, в ином случае просто использовать воду), добавленного в чистый стеклянный стакан.

2) Медленно добавить отмеренное количество полисорбата 80, а затем Soluplus при помешивании.

3) Медленно добавить отмеренное количество хлорида бензалкония к вышеописанному раствору при непрерывном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

4) Медленно добавить отмеренное количество АФИ (бринзоламид, а затем латанопрост) при постоянном перемешивании.

5) Снизить pH взвеси приблизительно до 3,5 при помощи 5N раствора соляной кислоты, пока АФИ не растворится полностью.

6) Довести объем раствора до 20% от основного объема раствора и скорректировать pH раствора до 6,0 при помощи 5N гидроксида натрия.

7) Профильтровать через 47 мм, 0,45-микронный фильтр из PVDF, а затем через 47 мм, 0,22-микронный фильтр из PVDF в большой стерильный контейнер под вытяжным шкафом с ламинарным потоком.

4.0. Получение основной массы препарата.

1) К приготовленному ранее стерильному раствору АФИ, который составляет 20% от основного объема раствора, добавляют предварительно автоклавированный RPV для доведения массы до 90%. Это добавление составляет приблизительно 70% RPV по массе.

2) Довести объем предварительно стерилизованной водой milli Q до 100,0% (от фактического размера партии).

3) Перемешивать раствор в течение 2 ч в асептических условиях.

4) Перелить конечный раствор в предварительно стерилизованные флаконы, подходящие для офтальмологического использования.

Формула 3:

Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
Бринзоламид	0,5
Тимолола малеат (эквивалентен 0,5% тимололу)	0,683
Soluplus	0,8
Полисорбат-80	1
Эдетат динатрия	0,01
Маннит	3
Карбомер	0,42
NaCl	0,1
Хлорид бензалкония (50%)	0,02
NaOH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
HCl	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
Milli Q	В кол-ве, достаточном для доведения объема до 100 мл

Способ приготовления.

Процесс производства выглядит следующим образом: способ разделен на четыре основных этапа.

1.0. Получение основы для остального продукта (RPV).

1) Взять 60% (от фактического размера партии) воды milli Q в чистом стеклянном стакане.

2) Медленно добавить отмеренное количество диэдетата натрия, а затем маннит при непрерывном перемешивании (об/мин 800 ± 100).

3) Медленно добавить отмеренное количество карбомера в вышеописанный раствор при повышающихся об./мин. (2000 ± 100) путем опрыскивания. Уменьшить скорость перемешивания до 1200 ± 100 после полного добавления.

4) После того как карбомер полностью растворится, добавить отмеренное количество хлорида натрия при постоянном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

5) Медленно добавить отмеренное количество хлорида бензалкония к вышеописанному раствору при непрерывном перемешивании и перемешивать, пока раствор не станет прозрачным.

6) Проверить исходный pH раствора и скорректировать pH до 6,0 при помощи 5N раствора гидроксида натрия.

7) Дополнить объем водой milli Q до 80% (от фактического размера партии).

8) Профильтровать основной объем раствора через 47 мм, 20-микронные PP-фильтры.

9) Автоклавируют RPV при 121°C в течение 30 мин в стеклянном флаконе от Schott.

Обратите внимание: RPV получают приблизительно с 10% избытком, чтобы компенсировать потери RPV во время фильтрования и автоклавирования. Обратите внимание, что в составе указаны точные величины. Однако отмеренные количества должны быть в 10% избытке.

2.0. Получение стерильной воды milli Q.

1) В стеклянном флаконе от Schott автоклавируют достаточно воды, чтобы она составила 20% от общей массы продукта. Ее можно автоклавируют в отдельном флаконе одновременно с автоклавированием RPV. Автоклавирование следует производить при 121°C в течение 30 мин.

3.0. Получение раствора, содержащего АФИ.

- 1) Взять 10% (от фактического размера партии) 0,25% раствора тилоксапола (если он необходим в составе, в ином случае просто использовать воду), добавленного в чистый стеклянный стакан.
- 2) Медленно добавить отмеренное количество полисорбата 80, а затем Soluplus при помешивании.
- 3) Медленно добавить отмеренное количество АФИ (тимолол, а затем бринзоламид) при постоянном перемешивании.
- 4) Снизить pH взвеси приблизительно до 3,5 при помощи 5N раствора соляной кислоты, пока АФИ не растворится полностью.
- 5) Довести объем раствора до 20% от основного объема раствора и скорректировать pH раствора до 6,0 при помощи 5N гидроксида натрия.
- 6) Профильтровать через 47 мм, 0,45-микронный фильтр из PVDF, а затем через 47 мм, 0,22-микронный фильтр из PVDF в большой стерильный контейнер под вытяжным шкафом с ламинарным потоком.

4.0. Получение основной массы препарата.

- 1) К приготовленному ранее стерильному раствору АФИ, который составляет 20% от основного объема раствора, добавляют предварительно автоклавированный RPV для доведения массы до 90%. Это добавление составляет приблизительно 70% RPV по массе.
- 2) Довести объем предварительно стерилизованной водой milli Q до 100,0% (от фактического размера партии).
- 3) Перемешивать раствор в течение 2 ч в асептических условиях.
- 4) Перелить конечный раствор в предварительно стерилизованные флаконы, подходящие для офтальмологического использования.

Формула 4:

Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
Бринзоламид	0,50
Тимолола малеат (эквивалентен 0,5% тимололу)	0,683
Soluplus	0,80
Полисорбат-80	1,00
Маннит	2,50
Карбомер	0,42
Борная кислота	0,188
Борат натрия	0,012
Хлорид цинка	0,10
Хлорид бензалкония (50%)	0,01
Пиросульфит натрия	0,20
NaOH	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
HCl	В кол-ве, достаточном для коррекции pH до 6,0
Milli Q	В кол-ве, достаточном для доведения объема до 100 мл

Исследования стабильности.

Стерильный офтальмологический фармацевтический состав по настоящему изобретению получают при помощи способа, описываемого в настоящем документе в описании, и тестируют его стабильность при экстремальных условиях в течение 4 недель при 50°C и при условиях ускоренной деградации в течение одного месяца при 40°C при не более чем 25% относительной влажности (ОВ). Результаты представлены в таблице далее.

Исследование условий ускоренной деградации включает в себя размещение состава, разлитого в три непрозрачных флакона из LDPE по 10 мл, с непрозрачным наконечником из LDPE и оранжевой цветной крышечкой (стерилизованы при помощи газовой стерилизации этиленоксидом), и хранение при 40°C при не более чем 25% относительной влажности (ОВ) в темноте.

Как очевидно специалистам в данной области, когда лекарственное средство содержит бринзоламид, предпочтительно измеряемые примеси включают примесь А (S)-4-(этиламино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид; примесь В (R)-4-(амино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид, примесь С (S)-4-

(гидроксид)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид и примесь D 6-(аминогидроксиксо-6-сульфанил)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-3Н-тиено[3,2-е]тиазин-4-он и общее количество примесей, а также выявление количества любой независимой неуказанной примеси.

Как понятно специалистам в данной области, когда лекарственное средство содержит тимолол, предпочтительно измеряемые примеси включают примесь 1 3-хлор-4-(N-морфолино-1,2,5-тиазадол) и общее количество примесей, а также выявление количества любой независимой неуказанной примеси.

Данные по стабильности состава с бринзоламидом и тимололом (формула 3), приготовленного при помощи способа, описываемого в настоящем документе в описании, при экстремальных условиях (4 недели/50°C) и условиях ускоренной деградации (1 месяц/(40°C/не более чем 25% ОВ))

Параметры	Спецификация	Исходно	2 недели/ 50°C	4 недели/ 50°C	1 месяц/ (40°C/N MT 25% ОВ)
Описание	Без спецификации	Белый опалесцирующий вязкий раствор			
Анализ бринзоламида	90%-110%	99.60%	99.50%	100.10%	100.00%
Примеси Бринзоламида					
Примесь А	NMT 2.0%	ND	0.57%	0.92%	0.26%
Примесь В	NMT 0.5%	0.11%	0.07%	0.07%	0.08%
Примесь С	Не определено	ND	ND	ND	ND
Примесь D	Не определено	ND	ND	ND	ND
Любая независимая неуказанная примесь	NMT 0.5%	0.06%	0.06%	0.07%	0.06%
Общее количество примесей	NMT 2%	0.17%	0.19%	0.20%	0.19%
Анализ тимолола	90%-110%	102.10%	101.90%	102.80%	102.70%
Примеси тимолола					
Примесь тимолола-1	NMT 0.15%	ND	ND	ND	ND
Любая независимая неуказанная примесь	NMT 0.5%	0.03%	0.02%	0.02%	0.03%
Общее количество примесей	NMT 1.5%	0.03%	0.02%	0.02%	0.03%
pH	ТВЕ	6.08	6.07	6.07	6.07
Осмоляльность	От 260 до 330 МОСМ/КГ	315	314	315	311

ND - не детектируется, NMT - не более чем, ОВ - относительная влажность, ТВЕ - установленное.

Результаты.

Результаты стабильности при экстремальных условиях при 50°C в течение 4 недель для состава 3.

Измеренное содержание бринзоламида составило 100,1% (предел: 90,0-110,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне, все известные примеси (примесь А; В; С и D) полностью находятся в допустимых пределах, как показано в таблице, и измеренное общее количество примесей составило 0,2% (предел: не более чем 2,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне.

Измеренное содержание тимолола составило 102,8% (предел: 90,0-110,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне, известная примесь (примесь 1) находилась ниже уровня детекции, и измеренное общее количество примесей составило 0,02% (предел: не более чем 1,5%), что находится в приемлемом предельном диапазоне.

Результаты стабильности в условиях ускоренной деградации при 40°C и не более чем 25% ОВ в течение одного месяца для состава 3.

Измеренное содержание бринзоламида составило 100% (предел: 90,0-110,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне, все известные примеси (примесь А; В; С и D) полностью находятся в допустимых пределах, как показано в таблице, и измеренное общее количество примесей составило 0,19% (предел: не более чем 2,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне.

Измеренное содержание тимолола составило 102,7% (предел: 90,0-110,0%), что находится в приемлемом предельном диапазоне, известная примесь (примесь 1) находилась ниже уровня детекции, и измеренное общее количество примесей составило 0,03% (предел: не более чем 1,5%), что находится в приемлемом предельном диапазоне.

Все остальные параметры, такие как pH, осмоляльность и физические параметры, находились в пределах спецификаций, т.е. в соответствии с заявленным содержанием.

Таким образом, из приведенных выше данных о стабильности можно сделать вывод, что все составы стабильны и находятся в пределах спецификаций.

Полезность изобретения

Авторы настоящего изобретения предлагают водный стерильный офтальмологический фармацевтический состав, содержащий ингибитор карбоангидразы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного средства и полимер, и второе или третье терапевтически активное средство необязательно вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или их смесями. Настоящий состав предназначен для использования для снижения внутриглазного давления у пациента, страдающего от повышенного внутриглазного давления или глаукомы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водный стерильный офтальмологический фармацевтический состав для снижения внутриглазного давления у пациента, страдающего от повышенного внутриглазного давления, содержащий ингибитор карбоангидразы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного средства, поливиниловый капролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер, второе терапевтически активное средство и один или более фармацевтически приемлемый эксципиент, где состав представляет собой раствор, ингибитор карбоангидразы представляет собой бринзоламид и присутствует в концентрации от 0,1 до 1 мас./об.% состава.

2. Состав по п.1, где второе терапевтически активное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: (i) β -блокаторы, (ii) аналоги простагландина, (iii) простамины, (iv) агонисты α -2 адренергических рецепторов, (v) миотические средства, (vi) нейропротекторы и (vii) парасимпатомиметики или их фармакологически активные метаболиты, соли и рацематы и их смеси.

3. Состав по п.1 или 2, где второе терапевтически активное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: латанопрол, травопрол, унопрол, тафлупрол, биматопрол, бримонидин, апраклонидин, буназозин, тимолол, бемулол, картеолол, нипрадиол, бетаксол, левобунолол, атенолол, метипранолол, любезол, нимодипин, карбахол, эхотиофат и пилокарпин или их смеси.

4. Состав по п.1, где второе терапевтически активное средство представляет собой тимолол в количестве не более чем 1 мас./об.% состава.

5. Состав по п.1, где поливиниловый капролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер присутствует в количестве от 0,1 до 1,5 мас.% состава.

6. Состав по п.1, где состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из следующих: лаурилсульфат натрия, докзат натрия, полиоксилалкильные эфиры, полиоксилалкильные фениловые эфиры, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксисорбитановые сложные эфиры, сорбитановые сложные эфиры, полисорбаты, полиоксил 35 касторовое масло, монолауреаты сорбитана и полксамер или их смеси, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат(ы), предпочтительно полисорбат 80, и присутствует в количестве от 0,05 до 2,0 по массе состава.

7. Состав по п.1, где каждый из фармацевтически приемлемых эксципиентов независимо выбран из группы, состоящей из следующих: средство для придания тоничности, средство повышающее вязкость, неводный растворитель, буфер, средство регуляции pH, антиоксидант, хелатирующее средство и консервант или комбинация двух или более из вышеуказанных.

8. Состав по п.1, где состав находится в форме водных жидкостей, растворов, капель, образующих гель *in-situ*, и в форме капель.

9. Состав по п.1, где состав содержит бринзоламид в концентрации не более чем 1 мас./об.%, поливиниловый капролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль привитой сополимер в концентрации от 0,1 до 1,5 мас./об.%, полисорбат 80 в концентрации от 0,05 до 2 мас./об.%, второе терапевтически активное средство и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их смеси, где состав представляет собой раствор.

10. Состав по п.1, где состав имеет применение в лечении повышенного внутриглазного давления у

пациентов с глаукомой или глазной гипертензией.

11. Способ лечения повышенного внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией, включающий введение пациенту офтальмологического состава по п.1, где офтальмологический состав содержит терапевтически эффективное количество бринзоламида или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с вторым терапевтически активным агентом и одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

12. Способ по п.11, где состав вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки в каждый глаз нуждающемуся в этом индивидууму.

13. Состав по пп.1, 9 и 11, где рН состава находится в диапазоне от 5,5 до 8.

