

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035764

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.06

(21) Номер заявки
201501130

(22) Дата подачи заявки
2015.12.22

(51) Int. Cl. A61K 31/335 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 14460134

(32) 2014.12.23

(33) EP

(43) 2016.08.31

(56) US-A1-20110082145
US-A1-20120295967
US-B2-6375973

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПОЛФА ВАРШАВСКИЕ ЗАКЛАДЫ
ФАРМАЦЕУТИЧНЕ СПУЛКА
АКЦИЙНА (PL)

(72) Изобретатель:
Грайевска - Возниак Богна (PL)

(74) Представитель:
Громов М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины, конкретно, к водной офтальмологической фармацевтической композиции для местного применения, которая содержит олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль и не содержит консерванта

035764 B1

035764 B1

035764

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции для местного применения, содержащей олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпосылки создания изобретения

Олопатадин является селективным антагонистом гистамина H₁, который связывается с H₁-гистаминовым рецептором. Это блокирует действие эндогенного гистамина, что приводит к временному ослаблению негативных симптомов, вызванных гистамином. Олопатадин не оказывает действия на альфа-адренергические, допаминовые и мускариновые рецепторы типа 1 и 2.

Олопатадин является известным противоаллергическим препаратом. Он коммерчески доступен в Европе и распространяется под фирменным названием Opatanol® фирмой Алкон Лабораториз Лтд. Препарат показан для лечения офтальмологических симптомов и признаков сезонного аллергического конъюнктивита. Композиция предлагаемого на рынке препарата содержит олопатадина гидрохлорид, бензалкония хлорид, натрия хлорид, динатрия фосфата додекагидрат, кислоту хлористоводородную концентрированную и/или натрия гидроксид (для доведения pH) и очищенную воду.

Было установлено, что постоянное применение офтальмологических препаратов вызывает многочисленные побочные эффекты на глаза. Было установлено, что постоянное применение офтальмологических препаратов связано с многочисленными побочными действиями на глаза. Возможные побочные эффекты, связанные с применением олопатадина, включают саднение, раздражение, зуд, эритему, жжение или сухость глаз.

В офтальмологических препаратах использовали ряд различных консервантов. Примеры консервантов, используемых в офтальмологических композициях, сведены в табл. 1. Было установлено, что такие консерванты также могут вызывать много побочных эффектов, включая раздражение глаза, вызванное повреждением эпителиальных клеток.

Таблица 1. Примеры консервантов, используемых в офтальмологических лекарственных формах

Класс соединения	Пример
Четвертичные аммонии	Бензалкония хлорид, поликватерниум-1
Ртутьсодержащие соединения	Тимеросал, ртуть-фенил нитрат, ртуть-фенил ацетат
Спирты	Хлорбутанол, бензиловый спирт
Карбоновая кислота	Сорбиновая кислота
Фенолы	Метил пропилпарабен
Амидины	Хлоргексидин
Другие	Динатриевая соль ЭДТА

Наиболее распространенным консервантом, используемым в офтальмологических лекарственных формах, является бензалкония хлорид (БАХ). Это соединение является катионным поверхностно-активным веществом, обладающим антибактериальными свойствами. Установлено, что бензалкония хлорид усиливает проникновение через роговицу ряда лекарственных препаратов вследствие эмульсификации и разрыва межклеточных соединений в эпителии роговицы. БАХ присоединяется к клеточной мембране микроорганизма и увеличивает ее проницаемость, что ведет к лизису клетки. Установлено, что клетки млекопитающих не способны нейтрализовать БАХ и его проникновение повреждает эпителий роговицы. Это вызывает цитотоксическое повреждение клеток конъюнктивы и стромы. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что БАХ может оказывать токсическое и воспалительное действие на поверхность глаза.

На местное введение лекарственных препаратов в ткань глаза влияет ряд факторов. Любое изменение состава может повлиять на проникновение через роговицу и абсорбцию глазом.

Олопатадин является липофильным соединением и поэтому не проходит легко через биологические барьеры, такие как роговица. Биодоступность олопатадина можно увеличить, используя консерванты,

действующие также как усилители проникновения, например бензалкония хлорид (БАХ). К сожалению, большинство таких консервантов/усилителей проникновения, ускоряя проникновение лекарственных препаратов, может также повреждать роговицу.

Было предпринято много попыток предложить офтальмологические композиции олопатадина, имеющие необходимую проникающую способность и достаточное поглощение лекарственного препарата глазом, но в то же время уменьшенную частоту побочных эффектов, связанных с использованием консервантов, в частности БАХ.

В заявке на международный патент WO01/54687 описана лекарственная форма, содержащая олопатадин и полимерное соединение четвертичного аммония в качестве консерванта. В соответствии с изобретением лекарственная форма не содержит бензалкония хлорида.

Кроме того, в заявке на патент US2005/0209312A раскрыта лекарственная форма для местного применения, содержащая производное карбоновой кислоты, например, олопатадин и мягкий консервант. В соответствии с этим изобретением консервантом является стабилизированный диоксид хлора.

Кроме того, в заявке на международный патент WO2008/036847 описана офтальмологическая композиция, содержащая олопатадин и систему консервантов на основе цинка, где содержание ионов цинка составляет от 0,04 до 0,9 мМ. Для улучшения антимикробного действия композиции содержание в ней анионных компонентов ограничено до менее 15 мМ. Кроме того, композиция может также включать борат или комплекс борат/многоатомный спирт.

Таким образом, по-прежнему существует необходимость предложить для местного применения композицию олопатадина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющую необходимую биодоступность и не обладающую связанным с консервантами токсическим действием.

Описание изобретения

Соответственно, настоящее изобретение представляет водную офтальмологическую фармацевтическую композицию для местного применения, содержащую олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом композиция не содержит консерванта. Удивительно, но было обнаружено, что такая композиция демонстрирует проникновение через роговицу и обеспечивает биодоступность в глазу *in vitro* в модели НСЕ-Т, близкие к таковым лекарственной формы, консервируемой бензалкония хлоридом (БАХ), и в то же время демонстрирует уменьшение повреждения клеток эпителия.

Предпочтительным для настоящего изобретения является использование олопатадина в форме соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей олопатадина включают неорганические соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат; органические соли, такие как ацетат, малеат, фуруат, тартрат и цитрат; соли металлов, такие как натриевые, магниевые, калиевые, кальциевые, алюминийевые и цинковые соли, соли присоединения органических аминов, такие как соли присоединения триэтиламина, морфолина и пиперидина. Предпочтительно в настоящем изобретении олопатадин используется в форме хлористоводородной соли.

В соответствии с настоящим изобретением олопатадин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции в количестве от 0,01 до 5% (в/о), при этом используемое количество соответствует свободному олопатадину основанию. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения олопатадин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции в количестве от 0,01 до 0,2% (в/о), при этом при этом используемое количество соответствует свободному олопатадину основанию. В наиболее предпочтительном осуществлении настоящего изобретения олопатадин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции в количестве 0,1% (в/о), при этом используемое количество соответствует свободному олопатадину основанию.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит поверхностно-активное вещество, не обладающее консервирующим действием, более предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество. Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно использовать в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, включают полимер оксиэтилированного третичного октилфенол формальдегида, известный как тилоксапол, полиоксиэтилированные производные касторол масла, эфиры полиэтоксильированного сорбита и жирных кислот и смеси вышеперечисленного. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения поверхностно-активным веществом является эфир полиэтоксильированного сорбита и жирной кислоты, наиболее предпочтительно полисорбат-80. Поверхностно-активное вещество можно использовать в офтальмологической композиции по изобретению в количестве более 0,01% (в/о), предпочтительно от 0,05 до 3% (в/о), более предпочтительно от 0,1 до 1% (в/о), наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5% (в/о).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере еще одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из буферных агентов, регуляторов кислотности, модификаторов вязкости и веществ, регулирующих тоничность, предпочтительно буферных агентов, веществ, регулирующих тоничность, и регуляторов кислотности.

Офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может включать эффективное количество буферного агента. Примеры буферных агентов, которые можно использовать в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, включают фосфорную кислоту и фосфаты, лимонную кислоту и цитраты, ацетаты и их смеси. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения

буферный агент выбирают из лимонной кислоты, фосфорной кислоты, натрия или калия фосфата, двухосновного натрия фосфата, натрия или калия ацетата и их смесей, более предпочтительным буферным агентом является двухосновный натрия фосфат. Наиболее предпочтительным буферным агентом, используемым в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, является динатрия фосфата додекагидрат. Буферный агент можно использовать в офтальмологической композиции по настоящему изобретению в количестве от 0,5 до 3% (в/о), предпочтительно от 1 до 1,5% (в/о), наиболее предпочтительно 1,26% (в/о).

Офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может включать эффективное количество модификатора вязкости. Примеры модификаторов вязкости, которые можно использовать в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, включают эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза; карбомеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиакриловая кислота; полисахариды и смесь вышеперечисленного.

Офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может включать эффективное количество вещества, регулирующего тоничность. Примеры веществ, регулирующих тоничность, которые можно использовать в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, включают натрия хлорид, маннитол, глицерин, сорбитол и их смесь. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения веществом, регулирующим тоничность, является натрия хлорид. Вещество, регулирующее тоничность, используемое в офтальмологической композиции по настоящему изобретению, можно использовать в количестве от 0,1 до 3% (в/о), предпочтительно от 0,4 до 1% (в/о), наиболее предпочтительно 0,6% (в/о).

Офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может содержать регулятор кислотности, предпочтительно в количестве, достаточном для получения композиции с pH от 4 до 8. Предпочтительно офтальмологическая композиция по настоящему изобретению имеет pH от 6 до 7,5, более предпочтительно 7. Для регуляции pH можно использовать сильные кислоты, такие как хлористоводородная кислота и сильные основания, такие как натрия гидроксид.

В одном осуществлении офтальмологическая композиция по настоящему изобретению состоит из олопатадина или его фармацевтически приемлемой соли, поверхностно-активного вещества, вещества, регулирующего тоничность, буферного агента и регулятора кислотности; и ни у одного из используемых компонентов не известно консервирующее действие.

Офтальмологическую композицию по настоящему изобретению можно фасовать в соответствующие емкости. В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения композицию фасуют в емкости из полиэтилена низкой плотности. Предпочтительно используемая емкость является асептической емкостью, предназначенной для доставки неконсервированной офтальмологической композиции в жидкой форме.

Кроме того, настоящее изобретение связано с процессом приготовления офтальмологической композиции, как описано выше.

Офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена в процессе, включающем следующие этапы.

а) растворение в воде для инъекций по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества, буферного агента, регулятора кислотности, модификатора вязкости и вещества, регулирующего тоничность, предпочтительно растворение в воде для инъекций поверхностно-активного вещества, буферного агента, регулятора кислотности и вещества, регулирующего тоничность, при этом ни у одного из используемых агентов не известно консервирующее действие;

б) добавление олопатадина или его фармацевтически приемлемой соли к раствору, приготовленному на этапе (а);

в) предпочтительно регуляция pH раствора, полученного на этапе (б), регулятором кислотности;

г) предпочтительно окончательное доведение объема раствора, полученного на этапе (в), водой, предпочтительно водой для инъекций;

д) предпочтительно фильтрование раствора, полученного на этапе (г), предпочтительно через мембрану 0,22 мкм;

е) предпочтительно перенос и асептическая фасовка раствора, полученного на этапе (д), в стерильные емкости.

В предпочтительном осуществлении офтальмологическую композицию по настоящему изобретению приготавливают в процессе, включающем следующие этапы:

а) растворение буферного агента в воде для инъекций и далее растворение по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества, регулятора кислотности, модификатора вязкости и вещества, регулирующего тоничность, в воде для инъекций, предпочтительно растворение в воде для инъекций поверхностно-активного вещества, регулятора кислотности и вещества, регулирующего тоничность, при этом ни у одного из используемых агентов не известно консервирующее действие;

б) добавление олопатадина или его фармацевтически приемлемой соли к раствору, приготовленному-

му на этапе (а);

в) предпочтительно регуляция pH раствора, полученного на этапе (б), регулятором кислотности;

г) предпочтительно окончательное доведение объема раствора, полученного на этапе (в), водой, предпочтительно водой для инъекций;

д) предпочтительно фильтрование раствора, полученного на этапе (г), предпочтительно через мембрану 0,22 мкм;

е) предпочтительно перенос и асептическая фасовка раствора, полученного на этапе (д), в стерильные емкости.

Следующие примеры приведены для иллюстрации различных аспектов и осуществлений настоящего изобретения. Эти примеры не подразумевают ограничения каким-либо образом раскрытого изобретения. В примерах использовали следующие сокращения и определения:

ССР - Сбалансированный Солевой Раствор

Среда для культивирования клеток (питательная среда) - Среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM)/Питательная среда F-12 Хэма является смесью в отношении 1:1 DMEM и F-12 Хэма, дополненной 5% активированной нагревом фетальной бычьей сыворотки (FBS), 10 нг/мл фактора роста эпидермиса человека (hEGF), 10 мкг/мл инсулина, 0,5% ДМСО, 2 мМ L-глутамина и антибиотиками (пенициллином и стрептомицином).

НСЕ-Т (трансформированные аденовектором SV40 клетки роговицы, полученные из Riken Cell Bank, кат. № RCB2280) - линия прилипающих неонкогенных эпителиальных клеток роговицы человека. Линия НСЕ-Т была получена трансфекцией эпителиальных клеток роговицы человека, взятых у 47-летней женщины-донора, рекомбинантным аденовирусом SV40.

Измерение трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) - оценка целостности барьера *in vitro* модели эпителия роговицы, которая отражает в основном сопротивление плотных контактов эпителиальных клеток. Измерения TEER проведены с использованием омметра Millicell-ERS.

Пример 1.

Ингредиент	мг/мл
Олопатадина гидрохлорид	1,11*
Динатрия фосфата додекагидрат	12,61
Натрия хлорид	5,0
HCl/NaOH	8 мМ
Вода очищенная	До 1 мл

*1,11 мг/мл олопатадина гидрохлорида эквивалентно 1 мг/мл свободного олопатадина основания

Необходимое количество динатрия фосфата додекагидрата растворили в воде для инъекций и добавили натрия хлорид. К полученному раствору добавили необходимое количество олопатадина гидрохлорида. Используя HCl или NaOH, довели pH раствора до 7 и довели конечный объем до 1 мл дистиллированной водой.

Пример 2.

Ингредиент	мг/мл
Олопатадина гидрохлорид*	1,11*
Полисорбат 80	5,0
Динатрия фосфата додекагидрат	12,61
Натрия хлорид	6,0
HCl/NaOH	8 мМ
Вода очищенная	До 1 мл

*1,11 мг/мл олопатадина гидрохлорида эквивалентно 1 мг/мл свободного олопатадина основания.

Необходимое количество динатрия фосфата додекагидрата растворили в воде для инъекций и к полученному раствору добавили натрия хлорид и полисорбат-80. К раствору добавили необходимое количество олопатадина гидрохлорида. Используя HCl или NaOH, довели pH раствора до 7 и довели конечный объем до 1 мл дистиллированной водой.

Пример 2А.

Ингредиент	мг/мл
Олопатадина гидрохлорид*	1,11*
Полисорбат 80	1,0
Динатрия фосфата додекагидрат	12,61
Натрия хлорид	6,0
HCl/NaOH	8 мМ
Вода очищенная	До 1 мл

*1,11 мг/мл олопатадина гидрохлорида эквивалентно 1 мг/мл свободного олопатадина основания.

Необходимое количество динатрия фосфата додекагидрата растворили в воде для инъекций и к полученному раствору добавили натрия хлорид и полисорбат-80. К раствору добавили необходимое количество олопатадина гидрохлорида. Используя HCl или NaOH, довели pH раствора до 7 и довели конечный объем до 1 мл дистиллированной водой.

Пример 3. Сравнительный пример композиции, содержащей в качестве консерванта бензалкония хлорид.

Ингредиент	мг/мл
Олопатадина гидрохлорид*	1,11*
Динатрия фосфата додекагидрат	12,61
Натрия хлорид	6,0
Бензалкония хлорид	0,1
HCl/NaOH	8 мМ
Вода очищенная	До 1 мл

*1,11 мг/мл олопатадина гидрохлорида эквивалентно 1 мг/мл свободного олопатадина основания.

Необходимое количество динатрия фосфата додекагидрата растворили в воде для инъекций. К полученному раствору добавили необходимое количество натрия хлорида, полисорбата-80 и бензалкония хлорида. К полученному раствору добавили олопатадина гидрохлорид. Используя HCl или NaOH, довели pH раствора до 7 и довели конечный объем до 1 мл дистиллированной водой.

Пример 4.

Для оценки проникновения композиций была создана модель культуры эпителиальных клеток человека. В настоящем исследовании проницаемость роговицы оценивали, используя модель HCE-T.

Создание in vitro модели эпителия роговицы

1. Вкладыши из мембран Millicell покрыли коллагеном типа I из хвостов крыс.
2. Чашку инкубировали при 37°C в течение приблизительно 4 ч.
3. После инкубации оставшийся раствор коллагена удалили и каждый вкладыш дважды промыли 400 мкл смеси DMEM/F12 Хэма (1:1).
4. Клетки HCE-T посеяли с плотностью 1×10^5 клеток на 1 см^2 в 400 мкл клеточной культуральной среды.
5. Чашку с культурой клеток инкубировали при 37°C и влажности 95% в 5% CO₂.
6. Целостность монослоя клеток оценивали, измеряя величину TEER в приблизительно 2-3 интервалах. После каждого измерения TEER культуральную среду заменяли.
7. После достижения слияния клеток (TEER $\geq 200 \text{ } \Omega \text{см}^2$) культуральную среду из апикальной части удаляли, и клетки оказывались на границе раздела воздух-жидкость (ALI).
8. Модель HCE-T культивировали в условиях ALI в течение 7 дней (37°C и влажность 95%, в 5%

CO₂, с измерением TEER и заменой среды 3 раза в неделю.

Пример 5.

Выполнение исследования проницаемости

1. После желаемого периода роста клеток чашку Millicell® - 24 с культурой клеток вынули из инкубатора и измерили величину TEER для каждого вкладыша.

2. Модель эпителия роговицы два раза промыли стерильным BSS/10 mM ГЭПЭС для удаления белка и остатков питательной среды. После промывки удалили буфер с пластины фильтра и лотка подающего устройства.

3. Пластину фильтра перенесли в 24-луночный планшет для анализа транспорта.

4. Для определения скорости транспорта лекарственного препарата в апикально-базолатеральном направлении в лунки с фильтрами добавили по 400 мкл офтальмологических растворов, т.е. композиций из примеров 1, 2 и 3. Лунки на приемном планшете были наполнены 800 мкл смеси ССР/10 mM ГЭПЭС.

5. Планшет инкубировали в течение 4 ч при комнатной температуре с круговым встряхиванием при 100 об./мин.

6. В конце инкубации фиксированные объемы жидкости из апикальной и базолатеральной камер переносили в стеклянные вials для анализа ВЭЖХ.

7. Измеряли величины TEER.

Пример 6.

Исследования проницаемости выполнили, используя тестовые растворы олопатадина гидрохлорида, т.е. композиции из примеров 1 и 2 и сравнительного примера 3.

In vitro модель эпителия роговицы была создана в соответствии протоколом, описанным в примере 4. Клетки HCE-T посеяли на покрытые коллагеном ПВХ фильтры Millicell® с размером пор 0,4 мкм с плотностью 1×10^5 клеток на 1 см^2 . Клетки HCE-T сначала культивировали в течение 9 дней погруженными в культуральную среду ($\text{TEER} > 200 \text{ } \Omega \text{см}^2$), а затем еще 7 дней в условиях ALI. Композиции из примеров 1-3 оценивали, определяя проницаемость в in vitro модели HCE-T. Тестовые растворы олопатадина, т.е. композиции из примеров 1 и 2, показали в модели in vitro эпителия человеческой роговицы (HCE-T) проницаемость, подобную таковой композиций из сравнительного примера 3. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4. Проницаемость эпителия роговицы человека в модели in vitro (HCE-T)

Рецептура	Коэффициент проницаемости, см/сек
Композиция из примера 1	$2,28 \times 10^{-6}$
Композиция из примера 2	$3,03 \times 10^{-6}$
Композиция из сравнительного примера 3	$3,42 \times 10^{-6}$

Кроме того, целостность барьера в модели HCE-T оценили путем измерения величин TEER. Созданная модель HCE-T продемонстрировала наличие плотного эпителиального барьера (исходная величина TEER приблизительно $300 \text{ } \Omega \text{см}^2$). Лекарственная форма с олопатадином, консервируемая 0,01% (в/о) бензалкония хлоридом, т.е. композиция из сравнительного примера 3, вызвала в модели HCE-T значительное, приблизительно на 65%, уменьшение исходной величины TEER. Тестовые растворы олопатадина без консерванта, т.е. композиции из примеров 1 и 2, вызвали уменьшение исходной величины TEER приблизительно на 35 и 41%, соответственно. Приведенные выше результаты показывают, что использование консервантов оказывает значительное влияние на целостность клеток эпителия человеческой роговицы. Композиция, консервируемая бензалкония хлоридом, т.е. композиция из сравнительного примера 3, снижала целостность барьера клеток эпителия значительно сильнее, чем композиции, не содержащие консервантов, т.е. композиции из примеров 1 и 2. Таким образом, следует отметить, что композиции в соответствии с настоящим изобретением гораздо благоприятнее, так как они обеспечивают проницаемость, близкую к проницаемости композиций с консервантами, и в то же время демонстрируют меньшее повреждение клеток эпителия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная офтальмологическая фармацевтическая композиция для местного применения, которая содержит олопатадин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,01 до 5% (в/о), имеет pH от 4 до 8 и не содержит консерванта, при этом используемое количество соответствует свободному олопатадину основанию.

2. Композиция в соответствии с п.1, где олопатадин является олопатадина гидрохлоридом.

3. Композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что олопатадин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции в количестве от 0,01 до 0,2% (в/о), предпочтительно 0,1% (в/о), при этом используемое количество соответствует свободному олопатадину основанию.

4. Композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержит поверхностно-активное вещество, предпочтительно неионное ПАВ.

5. Композиция в соответствии с п.4, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбирают из группы, состоящей из полимера оксиэтилированного третичного октилфенол формальдегида, полиоксиэтилированных производных касторового масла, эфиров полиэтоксилированного сорбита и жирных кислот и смеси вышеперечисленного, предпочтительно эфира полиоксиэтилированного сорбита и жирной кислоты.

6. Композиция в соответствии с п.4 или 5, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество содержится в композиции в количестве более 0,01% (в/о), предпочтительно от 0,05 до 3% (в/о), более предпочтительно от 0,1 до 1% (в/о), наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,5% (в/о).

7. Композиция в соответствии с пп.4, 5 или 6, отличающаяся тем, что поверхностно-активным веществом является эфир полиоксиэтилированного сорбита и жирной кислоты, предпочтительно полисорбат-80.

8. Композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержит еще одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из буферных агентов, регуляторов кислотности, модификаторов вязкости и веществ, регулирующих тоничность, предпочтительно буферных агентов, веществ, регулирующих тоничность и регуляторов кислотности.

9. Композиция в соответствии с п.8, отличающаяся тем, что буферный агент выбирают из группы, состоящей из фосфатов, цитратов, ацетатов и их смеси, предпочтительно лимонной кислоты, фосфорной кислоты, натрия или калия фосфата, двухосновного натрия фосфата, натрия или калия ацетата и их смеси, более предпочтительным буферным агентом является двухосновный натрий фосфат, наиболее предпочтительным - двухосновный натрий фосфат додекагидрат.

10. Композиция в соответствии с п.8 или 9, отличающаяся тем, что буферный агент содержится в композиции в количестве от 0,5 до 3% (в/о), предпочтительно от 1 до 3% (в/о), более предпочтительно от 1 до 1,5% (в/о), наиболее предпочтительно 1,26% (в/о).

11. Композиция в соответствии с п.8, отличающаяся тем, что вещество, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из натрия хлорида, маннитола, глицерина, сорбитола и их смеси, предпочтительно натрия хлорид.

12. Композиция в соответствии с п.8 или 11, отличающаяся тем, что вещество, регулирующее тоничность, содержится в композиции в количестве от 0,1 до 3% (в/о), предпочтительно от 0,4 до 1% (в/о), наиболее предпочтительно 0,6% (в/о).

13. Композиция в соответствии с п.8, отличающаяся тем, что регулятор кислотности выбран из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, натрия гидроксида и их смеси.

14. Композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что композиция имеет pH от 6 до 7,5, предпочтительно 7.

15. Композиция в соответствии с любым из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что композиция состоит из олопатадина или его фармацевтически приемлемых солей, поверхностно-активного вещества, вещества, регулирующего тоничность, буферного агента и регулятора кислотности.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
