

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036820**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.23
- (21) Номер заявки
201691490
- (22) Дата подачи заявки
2015.01.23
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БРИНЗОЛАМИД**

- (31) **223/DEL/2014**
- (32) **2014.01.24**
- (33) **IN**
- (43) **2016.12.30**
- (86) **PCT/IB2015/050511**
- (87) **WO 2015/110993 2015.07.30**
- (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) **WO-A2-2011067791**
WO-A1-2013175285
WO-A1-9825620
US-A-5378703

-
- (57) Раскрыты стерильный водный состав ингибитора карбоангидразы, такого как бринзоламид, в комбинации с полимерами, такими как Солюплюс®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, а также способы его получения. Состав относится к высокосолубилизованной или аморфной форме плохо растворимых лекарственных соединений/действующего ингредиента (действующих ингредиентов) для улучшения их биодоступности и технологичности.

B1

036820

036820

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к высокосольбилизованной или аморфной форме плохо растворимых лекарственных соединений/действующих ингредиентов для улучшения их биодоступности и технологичности.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей стабилизированную аморфную форму плохо растворимых лекарственных соединений/действующих ингредиентов, что приводит к значительному увеличению биодоступности по сравнению с кристаллической формой соединения, продаваемой в настоящее время в виде суспензионного продукта.

Настоящее изобретение относится к стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему действующий ингредиент (действующие ингредиенты), такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), например, бринзоламид, и/или другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Уровень техники

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы, используемым для снижения внутриглазного давления у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой. Бринзоламид имеет химическую формулу (R)-(+)-4-этиламино-2-(3-метоксипропил)-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфонамид-1,1-диоксид и имеет эмпирическую формулу $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$. Бринзоламид имеет молекулярную массу 383,5 и температуру плавления около 131°C.

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

Бринзоламид в виде офтальмологической суспензии разработан и продается компанией Alcon Laboratories Inc. в США под торговой маркой Азопт® (офтальмологическая суспензия бринзоламида, 1%). Бринзоламид показан для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией.

В предшествующем уровне техники раскрыты различные способы получения офтальмологической суспензии бринзоламида. В международной патентной заявке WO 98/25620 указано, что обычные способы стерилизации не могут использоваться при изготовлении суспензий, содержащих бринзоламид, поскольку при охлаждении после автоклавирования соединение кристаллизуется в крупные игольчатые кристаллы.

Согласно WO 98/25620 стерилизация сухим жаром также не подходит, так как вызывает плавление материала, тогда как стерилизация оксидом этилена и гамма-облучением дает неприемлемые продукты разложения.

В EP 0941094 раскрыт способ изготовления суспензии бринзоламида путем автоклавирования концентрированной суспензии бринзоламида и тилоксапола или бринзоламида и Тритона X во флаконе для измельчения и измельчения в шаровой мельнице горячей суспензии после автоклавирования, а затем добавления суспензии к остальным ингредиентам. Следует отметить, что высокая температура и давление в автоклаве способствуют растворению бринзоламида. Позже, после завершения автоклавирования при охлаждении бринзоламид выпадает в осадок в виде крупных кристаллов, имеющих размер частиц от 1000 до 5000 мкм. Однако включение во взвесь тилоксапола и/или Тритона X позволяет легко разрушать кристаллы в шаровой мельнице. Бринзоламид нельзя вводить в виде таких крупных игольчатых кристаллов, так как они могут повредить глаз. Поэтому выпавшие кристаллы бринзоламида необходимо измельчить, чтобы уменьшить размер его частиц.

Таким образом, в ссылке раскрыто автоклавирование суспензии бринзоламида и поверхностно-активного вещества и последующее измельчение суспензии в шаровой мельнице. Однако недостатком, связанным с этим способом, является то, что в нем требуется флакон для измельчения, в котором суспензия бринзоламида первоначально может быть проавтоклавирована, а затем измельчена в шаровой мельнице для дальнейшего уменьшения размера игольчатых кристаллов бринзоламида, которые образуются в процессе автоклавирования.

Стерилизация сухим жаром вызывает плавление материала. Стерилизация оксидом этилена дает неприемлемые продукты и остатки разложения, а стерилизация гамма-облучением микронизированного материала дает продукты разложения, неприемлемые по регуляторным документам.

В большинстве случаев кристаллизации действующих ингредиентов, пригодных для применения в офтальмологии, например, ингибитора карбоангидразы или других действующих веществ, происходит во время их получения. Стерилизация автоклавированием при температуре 121°C и 793 кПа приводит к увеличению растворимости действующих веществ в препарате, и при этой температуре бринзоламид переходит в раствор. Однако при охлаждении бринзоламид выпадает в осадок в виде игольчатых кристаллов. Эти кристаллы игольчатой формы трудно разбить и ресуспендировать. В различных ссылках либо в растворе используется тилоксапол, так что кристаллы легче разбиваются, либо используется специальное оборудование, такое как шаровая мельница и/или струйная мельница, для разрушения крупных игольчатых кристаллов.

Для большинства суспензий, описанных в ссылках, возникает проблема кристаллизации и агломе-

рации действующих ингредиентов в процессе изготовления, а также при хранении. Кристаллизация или агломерация действующих веществ приводит к неоднородности дозы, трудности введения, раздражению глаз из-за крупных частиц лекарственного средства и/или любому неблагоприятному для глаз эффекту из-за высокой концентрации лекарственного средства.

Поэтому для повышения проницаемости и биодоступности лекарственного средства необходимо создание лекарственной формы, в которой имеющие низкую растворимость лекарственные средства, такие как бринзоламид, могут быть растворены, или лекарственное средство будет присутствовать в аморфной форме. Ни в одном из документов уровня техники, раскрытых выше, не рассказывается о повышенной растворимости бринзоламида или о превращении его в аморфную форму.

Авторы настоящего изобретения составили стерильный офтальмологический фармацевтический состав, в котором действующий ингредиент с низкой растворимостью в воде (например, бринзоламид) в сочетании с полимерами, такими как Солюплюс®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, автоклавируется или растворяется после нагревания выше 50°C. При охлаждении действующий ингредиент бринзоламид не выпадает в осадок и остается в растворе или в частично аморфной форме.

Задачи настоящего изобретения

Основной задачей настоящего изобретения является предоставление водного стерильного офтальмологического фармацевтического состава, содержащего ингибитор карбоангидразы, амфифильный полимер и поверхностно-активное вещество.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание офтальмологического фармацевтического состава, который, необязательно, содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание офтальмологического фармацевтического состава, где состав представляет собой водный раствор.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание офтальмологического фармацевтического состава, где состав содержит менее 1 мас./об.% ингибитора карбоангидразы.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание офтальмологического фармацевтического состава с улучшенной биодоступностью и технологичностью.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание способа изготовления офтальмологического фармацевтического состава без использования какого-либо оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание стерильного офтальмологического фармацевтического состава, который полезен при лечении повышенного внутриглазного давления.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к созданию стерильного офтальмологического фармацевтического состава, в котором плохо растворимые лекарственное средство/действующий ингредиент, такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), растворяются или во время охлаждения после обработки в автоклаве, или во время охлаждения после нагревания выше 50°C в частично аморфной форме.

Настоящее изобретение дополнительно относится к стерильному, офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему действующий ингредиент (действующие ингредиенты), такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), например, бринзоламид, в сочетании с полимером, таким как Солюплюс®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, и/или другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к высокосолубилизованной или аморфной форме плохо растворимых лекарственных средств/действующего ингредиента (действующих ингредиентов) для улучшения их биодоступности и технологичности.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей стабилизированную аморфную форму плохо растворимых лекарственных средств/действующего ингредиента (действующих ингредиентов), которая обеспечивает значительно лучшее растворение и биодоступность по сравнению с кристаллической формой этого соединения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу изготовления стерильного офтальмологического фармацевтического препарата, в котором во время охлаждения после автоклавирования или охлаждения после нагревания выше 50°C действующий ингредиент бринзоламид не выпадает в осадок, а превращается в частично аморфную и/или солубилизованную форму. Полагают, что аморфная или солубилизованная форма лекарственного средства увеличивает биодоступность по сравнению с кристаллическим компонентом, так что терапевтически эффективной дозы бринзоламида должна снижаться.

Настоящее изобретение также относится к созданию способа, в котором аморфный или солубилизованный бринзоламид в качестве компонента получают путем использования офтальмологически приемлемых ингредиентов, таких как полимеры, подобно Солюплюсу® (привитому сополимеру поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (PVCap-PVAc-PEG)), и поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 80 (полиоксиэтилен-(20)-сорбитана моноолеат), или комбинации этих

ингредиентов.

Данное изобретение дополнительно относится к способу изготовления состава, который является эффективным, экономичным и осуществимым при изготовлении в промышленном масштабе, и где способ не требует использования оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Кроме того, изобретение относится к способу, который улучшает один или несколько недостатков способов из цитируемых ссылок.

Стерильный офтальмологический фармацевтический состав бринзоламида, полученный в настоящем изобретении, пригоден для лечения состояний, поддающихся лечению бринзоламидом, например, повышенного внутриглазного давления у лиц, страдающих от глазной гипертензии или первичной открытоугольной глаукомы.

Краткое описание прилагаемых чертежей

На фиг. 1 представлена ДСК-термограмма чистого API (бринзоламида).

На фиг. 2 представлена ДСК-термограмма чистого Соллюплюса®.

На фиг. 3 представлена ДСК-термограмма состава, включающего физическую смесь API:Соллюплюс® (0,5:0,25).

На фиг. 4 представлена ДСК-термограмма состава, содержащего API:Соллюплюс® (0,5:0,25)+PS80 (1%).

На фиг. 5 представлена дифрактограмма чистого API (бринзоламида).

На фиг. 6 представлена дифрактограмма чистого Соллюплюса®.

На фиг. 7 представлена дифрактограмма состава, содержащего физическую смесь API:Соллюплюс® (0,5:0,25).

На фиг. 8 представлена дифрактограмма состава бринзоламида, содержащего API:Соллюплюс® (0,5:0,25)+PS80 (1%).

На фиг. 9 представлена дифрактограмма состава, содержащего физическую смесь API:Соллюплюс® (0,5:0,375).

На фиг. 10 представлена дифрактограмма состава бринзоламида, содержащего API:Соллюплюс® (0,5:0,375)+PS80 (1%).

На фиг. 11 представлены результаты сравнительного анализа на животных эффективности для группы I, группы II, группы III и группы IV. Группа I получала API (0,4%)+Соллюплюс (0,4%); группа II получала API (0,4%)+Соллюплюс (0,8%); группа III получала API (0,5%)+Соллюплюс (0,4%); группа IV получала API (1,0%), который представлял собой Азопт (эталонный зарегистрированный препарат).

Подробное описание изобретения

Используемый в данном описании термин "Соллюплюс®" везде, где встречается, относится к амфифильному привитому сополимеру поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (PVCар-РVAc-PEG).

Используемый в данном описании термин "API", везде, где встречается, представляет собой сокращение "бринзоламида".

Используемый в данном описании термин "коммерческий продукт" везде, где встречается, представляет собой одобренный Управлением по регуляции пищевых и лекарственных продуктов США продукт "Азопт".

Используемый в данном описании термин "NMT" везде, где встречается, представляет собой сокращение "не более чем".

Используемый в данном описании термин "BDL" везде, где встречается, представляет собой сокращение "ниже предела обнаружения".

Используемый в данном описании термин "ND" везде, где встречается, представляет собой сокращение "не обнаружено".

В контексте настоящего описания, если лекарственное средство содержит бринзоламид, то предпочтительно определяемые примеси включают примесь А в виде (S)-4-(этиламино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид-1,1-диоксида; примесь В в виде (R)-4-(амино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид-1,1-диоксида; примесь С в виде (S)-4-(гидрокси)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2Н-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид-1,1-диоксида и примесь D в виде 6-(аминогидрокси-6-оксосульфанил)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-3Н-тиено[3,2-е]тиазин-4-она.

Используемый в данном описании термин "плохорастворимый", когда речь идет о химическом соединении, относится к его растворимости в воде или масле, как это определено в фармакопее США и Национальном формуляре (USP-NF). В соответствии с этим определением, растворимость сформулирована в терминах частей растворителя, необходимого для растворения одной части растворенного вещества. Соединение, которое является умеренно растворимым в определенном растворителе, таком как вода, требует 30-100 частей растворителя для растворения одной части соединения. Соединение, которое является слаборастворимым, требует 100-1000 частей растворителя. Соединение, которое является очень слаборастворимым, требует 1000-10000 частей растворителя. Соединение, которое является нерастворимым,

требует более 10000 частей растворителя для растворения одной части растворенного вещества.

Настоящее изобретение заключается в создании стерильного офтальмологического фармацевтического состава, в котором плохо растворимое лекарственное средство/действующий ингредиент, такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), растворяются либо во время охлаждения после автоклавирования, либо во время охлаждения после нагревания выше 50°C в частично аморфной форме.

Настоящее изобретение дополнительно относится к стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему действующий ингредиент (действующие ингредиенты), такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), например, бринзоламид, в сочетании с полимером, таким как Солюплюс®, и поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80, и/или другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к высокосольбилизованной или аморфной форме плохо растворимых лекарственных средств/действующего ингредиента (действующих ингредиентов) для улучшения их биодоступности и технологичности.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей стабилизированную аморфную форму плохо растворимых лекарственных средств/действующего ингредиента (действующих ингредиентов), которая обеспечивает значительно лучшее растворение и биодоступность по сравнению с кристаллической формой этого соединения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу изготовления стерильного офтальмологического фармацевтического препарата, в котором при охлаждении бринзоламид не выпадает в осадок, а превращается в частично аморфную и/или сольбилизованную форму, так что снижается терапевтически эффективная доза бринзоламида. Полагают, что аморфный компонент увеличивает биодоступность по сравнению с кристаллическим компонентом, так что терапевтически эффективная доза бринзоламида должна снижаться.

Настоящее изобретение также относится к созданию способа, в котором аморфный или сольбилизованный бринзоламид в качестве компонента получают путем использования офтальмологически приемлемых ингредиентов, таких как полимеры, подобные Солюплюсу®, и поверхностно-активных веществ, таких как полисорбат 80, или комбинаций этих ингредиентов.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения заключается в создании стерильного офтальмологического фармацевтического раствора и способа изготовления указанного раствора, который содержит действующий ингредиент (действующие ингредиенты), такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), например, бринзоламид, где способ не требует использования определенного оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Данное изобретение дополнительно относится к способу изготовления состава, который является эффективным, экономичным и осуществимым при изготовлении в промышленном масштабе, и где способ не требует использования определенного оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Кроме того, в одном из аспектов настоящего изобретения авторы настоящего изобретения провели обширные исследования и добавили офтальмологически приемлемые ингредиенты, такие как полимеры, подобные Солюплюсу®, или поверхностно-активные вещества подобные полисорбату 80, или комбинацию этих ингредиентов.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предложен стерильный офтальмологический фармацевтический состав, полученный способом, описанным в настоящем документе, включающий бринзоламид в количестве примерно от 0,01 до 5,0 мас.% и/или фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к созданию стерильного офтальмологического фармацевтического состава и к способу изготовления такого состава, содержащего действующий ингредиент (действующие ингредиенты), такие как ингибиторы карбоангидразы (CAI), такие как бринзоламид, где способ не требует использования определенного оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

В одном аспекте настоящего изобретения авторы изобретения провели обширные исследования и добавили безвредные компоненты, такие как полимеры, подобные Солюплюсу®, или поверхностно-активное вещество, подобное полисорбату 80, или комбинацию этих ингредиентов, которые изменяют образование кристаллов бринзоламида при охлаждении его после автоклавирования или после нагревания выше 50°C в частично аморфную форму или в сольбилизованную форму.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения стерильного офтальмологического состава бринзоламида, причем способ является эффективным, экономичным и осуществимым при изготовлении в промышленном масштабе, и не требует использования какого-либо специального оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница.

Стерильный офтальмологический фармацевтический состав бринзоламида, полученный в настоящем изобретении, является полезными при лечении состояний, поддающихся лечению бринзоламидом, например, повышенного внутриглазного давления у лиц, страдающих от глазной гипертензии или пер-

вичной открытоугольной глаукомы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения заключается в создании способа, который облегчает один или несколько недостатков способов из цитируемых ссылок.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения предложен стерильный офтальмологический состав, полученный способом, описанным в настоящем документе, включающий бринзоламид в количестве от 0,01 до 5,0 мас. %.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к стерильным офтальмологическим составам в форме водных жидких составов, растворов, эмульсий, твердой дисперсии, суспензии, обратный эмульсии и микроэмульсии, нанозэмульсии, нанорезервуарной системы, in-situ гель-капель, системы наночастиц, липосомальных капель, биоадгезивных гель-капель, капель и т.п.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к офтальмологическим составам для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанной композиции в глаза. Другие предпочтительные варианты включают ушные и/или назальные лекарственные препараты для введения в ухо и/или нос человека или животного.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из, но не ограничены этим, по меньшей мере одного полимера, по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества, по меньшей мере одного регулирующего тоничность агента, по меньшей мере одного повышающего вязкость агента, по меньшей мере одного растворителя, по меньшей мере одного буфера, по меньшей мере одного регулирующего pH агента, по меньшей мере одного антиоксиданта, по меньшей мере одного хелатирующего агента и по меньшей мере одного консерванта.

В одном из вариантов осуществления полимеры, которые могут использоваться, выбирают из группы, состоящей из, но не ограниченной ими, Карбомера®, такого как Карбомер 974P, амфифильного полимера, такого как Солюплюс® (привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля), повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и их смесей, причем указанные полимеры могут использоваться в количестве от 0,01 до 5,0%.

В одном из вариантов осуществления консерванты, которые могут использоваться, выбирают из группы, состоящей из, но не ограниченной ими, хлорида бензетония, фенилэтанола, фенилпропанола, фенилацетата ртути, фенилнитрата ртути, фенилбората ртути, хлоргексидина ацетата или глюконата, цетримида, хлоркрезола, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, пропилпарабена, метилпарабена, хлорбутанола, феноксиэтанола, метилпарабена натрия, пропилпарабена натрия, тимеросала, хлорида бензалкония, перекиси водорода, хлорита натрия и их смесей, где указанные консерванты могут использоваться в количестве от 0,005 до 0,5%.

В другом варианте осуществления поверхностно-активные вещества, которые могут использоваться, выбирают из группы, состоящей из, но не ограниченной ими, лаурилсульфата натрия, докзата натрия, полиоксиалкильных эфиров, полиоксиалкилфенильных эфиров, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла (Кремофора RH 40), полиоксил 40 стеаратов, гидрогенизированного полиокси-касторового масла, тилоксапола, сложных эфиров полиоксисорбитана, сложных эфиров сорбитана, полисорбатов, таких как полисорбат 80, полиоксил-35-касторового масла, монолауратов сорбитана, полксамера и их смесей, причем указанные поверхностно-активные вещества могут использоваться в количестве от 0,001 до 15%, предпочтительно от 0,01 до 5,0%.

В одном из вариантов осуществления придающие тоничность или осмотические агенты, которые могут использоваться, выбраны из группы, состоящей из, но не ограниченной ими, маннита, декстрозы, глицерина, хлорида калия, хлорида натрия и их смесей, причем придающие тоничность агенты могут использоваться в количестве от примерно 0,1 до 5,0%, или их добавляют в таком количестве, которое делает осмотическое давление композиции, идентичным таковому в слезе.

В других вариантах осуществления растворитель, предпочтительно, полярный органический растворитель, выбирают из группы, состоящей из, но не ограниченной ими, N-метилпирролидинона, алифатических и ароматических спиртов, этанола, диметилсульфоксида (DMSO), диметилацетамида, этокси-дигликоля, изопропилмиристата, триацетина, полиэтиленгликоля и пропиленгликоля.

В другом варианте осуществления повышающие вязкость агенты, которые могут использоваться, выбирают из группы, включающей, но не ограниченной ими, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбомер, полксамер, поливиниловый спирт, повидон, полиэтиленоксид, карбоксиметилцеллюлозу кальция.

В одном предпочтительном варианте осуществления действующим ингредиентом, используемым в стерильном, офтальмологическом фармацевтическом составе, является ингибитор карбоангидразы (CAI). В предпочтительном варианте осуществления изобретения ингибитором карбоангидразы (CAI) является бринзоламид.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения буферы включают ацетаты, такие как

ацетат натрия; фосфаты, такие как дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат калия и гидрофосфат дикалия; s-аминокапроновую кислоту; соли аминокислот, такие как глутамат натрия; и борную кислоту и ее соль; причем буфер обычно содержится в количестве от 0,01 до 2,0 мас./об.% относительно всей композиции.

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

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения регулирующий pH агент включает, но не ограничивается ими, соляную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и бикарбонат натрия.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения хелатирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, эдетат динатрия, эдетат тринатрия, эдетат тетранатрия, диэтиленаминпентаацетат и их смеси, причем хелатирующий агент, как правило, присутствует в количестве от 0,005-0,2 мас./об.% относительно всей композиции.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, бисульфит натрия, бисульфит калия, бисульфит магния, бисульфит кальция, метабисульфит натрия, метабисульфит калия, метабисульфит кальция, тиосульфат натрия и гидросульфит натрия, аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, токоферол и сульфитные соли, такие как сульфит натрия, сульфит калия, сульфит магния, сульфит кальция, причем сульфитная соль обычно присутствует в количестве 0,01-1,0 мас./об.%.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения раствор содержит бринзоламид в процентном диапазоне от примерно 0,05% до примерно 5,0%, полимер в процентном диапазоне от примерно 0,01 до примерно 5,0%, консервант в процентном диапазоне от примерно 0,002 до от примерно 0,05%, поверхностно-активное вещество в процентном диапазоне от примерно 0,01 до примерно 2,5%, придающие тоничность или осмотические агенты в процентном диапазоне от примерно 0,01 до примерно 10,0%, буфер в процентном диапазоне от примерно 0,00 до примерно 2,0%, хелатирующий агент в процентном диапазоне от примерно 0,005 до примерно 1,0%, антиоксидант в процентном диапазоне примерно от 0,001 до 1,0%.

В еще одном варианте осуществления стерильный офтальмологический фармацевтический состав может быть асептически простерилизован с применением мембранных фильтров, таких как PES (полиэфирсульфон), PVDF (поливинилиденфторид), имеющих размер пор от примерно 0,45 до 0,22 мкм, для фильтрации носителя состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения офтальмологическим составом бринзоламида, полученным по описанному в данном документе способу, могут быть заполнены флаконы из LDPE, или HDPE, или PET, или поликарбоната соответствующей емкости в объеме от 0,5 до 20 мл.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения состоит из действующего ингредиента, который является полезным для лечения или профилактики заболеваний, связанных с глазами, например, повышенного внутриглазного давления у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой, болью поверхности глаза, увеитом, склеритом, эписклеритом, кератитом, вызванным хирургическим вмешательством воспалением, эндофтальмитом, притом, атрофической макулярной дегенерацией, пигментным ретинитом, ятрогенной ретинопатией, разрывами сетчатки, окклюзией вен и артерий сетчатки, оптической нейропатией, неоваскулярной глаукомой, неоваскуляризацией роговицы, циклитом, серповидно-клеточной ретинопатией, птеригиумом глаза, сезонным аллергическим конъюнктивитом, конъюнктивитом век и глазного яблока, розовыми угрями, поверхностным точечным кератитом, вызванным герпесом зостер кератитом, притом, циклитом, отдельными инфекционными конъюнктивитами и послеоперационным воспалением после глазной хирургии.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения действующий ингредиент, используемый в стерильном офтальмологическом составе, выбран из группы, но не ограничен ими, ингибитора карбоангидразы (CAI), такого как бринзоламид, ацетазоламид, дорзоламид, метазоламид; нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), таких как непафенак, флурбипрофен, диклофенак и кеторолак трометамин; аналога простагландина, такого как латанопрост, травопрост, биматопрост; стероида, такого как флуорометолон, гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон, лотепреднол или медризон; и/или других действующих веществ, используемых для офтальмологической композиции, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфизмов, стереоизомеров, сложных эфиров, пролекарственных соединений, комплексов и их метаболитов.

Основной вариант осуществления настоящего изобретения относится к водному стерильному офтальмологическому фармацевтическому составу, содержащему:

- a) бринзоламид в качестве ингибитора карбоангидразы,
- b) амфифильный полимер и
- c) поверхностно-активное вещество, и, необязательно, вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или их комбинациями.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, бринзоламид присутствует в количестве от 0,01 до 5,0% по массе состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения бринзоламид присутствует в количестве от 0,05 до 3,0% по массе состава.

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения амфифильный полимер выбирают из группы, содержащей карбоксивиниловый полимер, привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксиэтилцеллюлозу или комбинацию двух или нескольких из них.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения амфифильный полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля.

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения амфифильный полимер присутствует в количестве от 0,05 до 3,0% по массе состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения амфифильный полимер присутствует в количестве от 0,1 до 2,0% по массе состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество выбирают из группы, включающей лаурилсульфат натрия, докузат натрия, полиоксикальцийный эфир, полиоксикальцийный эфир, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, гидрогенизированное полиоксикасторовое масло, сложный эфир полиоксисорбитана, сложный эфир сорбитана, полисорбат, полиоксил 35 касторовое масло, монолаурат сорбитана, полоксамер или комбинацию из двух или нескольких из них.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активным веществом является полисорбат, предпочтительно, полисорбат 80.

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,1% до 2,0% по массе состава.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей регулирующий тоничность агент, повышающий вязкость агент, неводный растворитель, буфер, регулирующий pH агент, антиоксидант, хелатирующий агент, консервант или комбинацию двух или нескольких из них.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор карбоангидразы присутствует либо в растворенной, либо в аморфной форме.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав представляет собой водный раствор.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав представляет собой водную суспензию.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав не включает в себя никакого консерванта.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав предназначен для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанного состава в глаза.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав предназначен для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанной композиции в ухо и/или нос человека или животного.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения стерильный раствор подходит для офтальмологического применения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения стерильная суспензия подходит для офтальмологического применения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят один раз в день в каждый глаз, нуждающийся в этом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят два раза в день в каждый глаз, нуждающийся в этом.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения состав содержит бринзоламид, привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, полисорбат 80 и, необязательно, совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или их комбинациями.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения водного состава, который включает следующие стадии:

- а) получение первой композиции, содержащей воду, амфифильный полимер и ингибитор карбоан-

гидразы;

б) воздействие на первую композицию, полученную на стадии (а) повышенной температуры, подходящей для стерилизации композиции; и охлаждение композиции до температуры окружающей среды, чтобы получить вторую композицию, которая является конечным продуктом;

где ингибитор карбоангидразы во второй композиции включает растворенную форму или аморфную форму, или обе растворенную и аморфную формы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор карбоангидразы не выпадает в осадок в кристаллической форме при охлаждении композиции.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения способ не включает использование шаровой мельницы и/или струйной мельницы.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения повышенного внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, включающему получение состава, содержащего эффективное количество ингибитора карбоангидразы, и введение эффективного количества состава по меньшей мере в один нуждающийся в этом глаз пациента.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения состав содержит менее 1% (мас./об.) ингибитора карбоангидразы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения способ уменьшения эффективной дозы ингибитора карбоангидразы для пациента, нуждающегося в этом, включает введение пациенту эффективного количества состава по меньшей мере в один нуждающийся в этом глаз пациента, причем состав содержит менее 1% (мас./об.) ингибитора карбоангидразы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят один раз в день в каждый глаз, нуждающийся в этом.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят два раза в день в каждый глаз, нуждающийся в этом.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения состояние, поддающееся лечению, включает повышенное внутриглазное давление.

Следующие составы были получены для проведения измерений методом ДСК.

Методика:

1. Точно отвешивают соответствующее количество образца (для бринзоламида количество отбираемого образца составляет около 3 мг), который подлежит анализу, в поддон для образцов.

2. Начальная температура, скорость нагрева и конечная температура для ДСК-тестирования образцов бринзоламида устанавливаются как указано ниже:

Начальная температура: 30°C,

Скорость нагрева: 10°C/мин

Конечная температура: 200°C

3. Обеспечивают инертную среду (предпочтительно, продувку N₂), а затем измеряют разницу температур между поддонами с образцом и эталоном (может отличаться, например, в зависимости от марки и модели ДСК-оборудования).

4. Начинают анализ и записывают дифференциальную кривую термического анализа.

Результаты ДСК-анализа:

В образце 1 (сравнительном) используется кристаллический бринзоламид, полученный от производителя; образец 2 представляет собой автоклавированный бринзоламид; образец 3 содержит физическую смесь бринзоламида и Соллюплюса® в соотношении 0,5:0,25; а образец 4 получен согласно настоящему изобретению (содержит бринзоламид и Соллюплюс® в соотношении 0,5:0,25), как показано в табл. 1 и на фиг. 1-4.

Таблица 1

№ образца	Примечания	Начало (°C)	Пик (°C)	Дельта Н (Дж/г)
1	API	130, 62	134, 21	125, 35
2	API - автоклавированный	130, 81	134, 22	119, 34
3	Физическая смесь API: Соллюплюс® (0,5:0,25)	130, 12	132, 45	94, 52
4	API: Соллюплюс® (0,5:0,25)	121, 82	127, 28	8, 213

Заключение:

ДСК-термограмма API (бринзоламида) показала резкий эндотермический пик при 134,21°C, соответствующей температуре плавления лекарственного средства, отражающей его кристаллическую природу. Тогда как Соллюплюс® показал широкий эндотермический пик при 76,16°C, соответствующий температуре стеклования Соллюплюса®, показывающей аморфную природу полимера.

В физической смеси наблюдается понижение энтальпии плавления (8Н), которая в дальнейшем зна-

чительно более снизились в случае комплекса API:Солюплюс®, указывая на то, что требуется меньшее количество энергии для разрушения его решетки при плавлении, подтверждая снижение степени кристаллического состояния API. Этот результат дополнительно подтверждает аморфную/растворимую природу, придаваемую API Солюплюсом®, который отвечает за улучшение солюбилизации API.

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД)

Рентгеновскую дифрактометрическую систему X'Pert PRO (Pananalytical, Netherlands) использовали для получения порошковых дифрактограмм образцов с использованием трубки с медным анодом. Дифрактограммы записывали при следующих условиях: напряжение 45 кВ, 40 мА, щель 10 и угловой диапазон от 5 до 50° в 2 Θ . Экспериментальные ПРД-дифрактограммы были уточнены с использованием программного обеспечения X'Pert High Score.

В ДРЛ (дифракции рентгеновских лучей) используют общее рассеяние рентгеновских лучей соединением, чтобы определить его кристаллическое состояние, и при этом не требуется никакого внешнего стандарта. В спектрах ДРЛ каждое кристаллическое вещество дает определенную картину рассеяния; одно и то же вещество всегда дает одну и ту же картину; а в смеси веществ каждое из них дает свой спектр независимо от других. Рентгеновская дифрактограмма чистого вещества представляет собой "отпечатки пальцев" для вещества. Поэтому способ порошковой дифракции идеально подходит для характеристики и идентификации различных кристаллических фаз. Поэтому в настоящем исследовании авторы использовали ДРЛ в качестве инструмента для определения кристаллического состояния образцов. Она обеспечивает более точные результаты, при условии контроля сбора все данных и параметров процесса. ДРЛ обеспечивает очень точные относительное сравнение образцов, как показано в табл. 2.

Таблица 2

№ образца	Состав	Процент интенсивности (%)	
		12,4081 (2 Θ)	16,3677 (2 Θ)
1	API*	100	42,9
2	Солюплюс®**	-	-
3	Физическая смесь API: Солюплюс® (0,5:0,25)	100	40,36
4	API: Солюплюс® (0,5:0,25)+PS*** 80 (1%)	100	18,58
5	Физическая смесь API: Солюплюс® (0,5:0,375)	100	46,24
6	API: Солюплюс® (0,5:0,375)+PS 80 (1%)	84,22	14,03

*API представляет собой бринзоламид.

**Солюплюс® представляет собой амфифильный привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (PVCap-PVAc-PEG).

***PS80 представляет собой полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат).

Наблюдения и результат:

Типичный дифракционный спектр состоит из набора отраженных интенсивностей относительно угла детектора 2-тета. В процессе рентгеновский пучок попадает на плоскость фиксированного кристалла и преломляется. Поэтому при интерпретации ДРЛ-спектров значение позиции (2-тета) используется для определения положения пика по отношению к конкретному значению 2 Θ .

Максимальная интенсивность (100% интенсивность) достигается, когда пучок рентгеновских волн находится в фазе. В настоящем исследовании при приблизительном 2 Θ -значении 12,4, пик со 100%-й интенсивностью появляется во всех образцах. Поэтому авторы собирали данные, соответствующие этому углу 2 Θ .

Кристаллические соединения будут иметь плоскости, проходящие через более высокую электронную плотность, чем аморфные соединения, поэтому соответствующие интенсивности чистого API выше, чем у состава по настоящему изобретению. Поскольку данные представляют интенсивность, авторы состава по настоящему изобретению заключили, что данные для кристаллических соединений выше, чем для аморфных соединений.

В настоящем исследовании наблюдается, что для состава, содержащего чистый API, интенсивность находится в диапазоне до 6000, представляя кристаллическую природу API. Для состава, содержащего чистый Солюплюс®, не наблюдается выраженного острого пика, а вместо него наблюдается широкий ореол, и интенсивность находится в диапазоне до 2000, представляя аморфную природу Солюплюс®. Для композиции, содержащей физическую смесь чистого API и Солюплюса® в соотношении 0,5:0,25,

соответственно, интенсивность находится в диапазоне до 5000, представляя ослабление кристаллического состояния API.

Кроме того, для состава, содержащего API в сочетании с Солюплюсом® и полисорбатом 80 в соотношении 0,5:0,25:1 соответственно, интенсивность находится в диапазоне до 6000, показывая, что пик 100%-й относительной интенсивности смещается в 13,06 из 12,4, наблюдаемого для чистого API. Степень кристаллизации API снизилась, поскольку, во-первых, наблюдается уменьшение относительной интенсивности выраженных пиков, как представлено в табл. 3, а во-вторых, вокруг пиков наблюдается небольшой ореол, подобно наблюдаемому в случае Солюплюса®, указывая на взаимодействие Солюплюса® с API, который придает аморфную природу API.

Таблица 3

Позиция	Относительная интенсивность		
	API	Физическая смесь (0,5:0,25)	API:Солюплюс (0,5:0,25)
12,4	100	100@12,39	100@13,06
16,37	42,92	40,36@16,36	18,58@16,57

Кроме того, для состава, содержащего физическую смесь чистого API и Солюплюса® в соотношении 0,5:0,375 соответственно, интенсивность находится в диапазоне до 5000, представляя ослабление кристаллической природы API. Но когда концентрация Солюплюса® увеличивается с 0,25 до 0,375, наблюдается резкое снижение интенсивности, и она попадает в диапазон до 2500, показывая, что пик 100%-й относительной интенсивности смещается до 20,6 с 12,4, наблюдаемого для API. Степень кристаллизации API снизилась, поскольку, во-первых, наблюдается изменение относительной интенсивности выраженных пиков, как представлено в табл. 4, а во-вторых, вокруг пиков наблюдается небольшой ореол, подобно наблюдаемому в случае Солюплюса®, указывая на взаимодействие Солюплюса® с API, который придает аморфную природу API.

Таблица 4

Позиция	Относительная интенсивность		
	API	Физическая смесь (0,5:0,375)	API:Солюплюс (0,5:0,375)
12,4	100	100@12,38	84,22@12,90
16,37	42,92	38,15@16,35	20,75@16,83
	52,86@20,13 73,59@20,93	46,24@20,11 62,99@20,9	14,03@19,93 33,1@21,10

Заключение:

На основании приведенных выше данных можно отметить, что в составе по изобретению процент относительной интенсивности выраженных пиков снижается, и вокруг пиков наблюдается ореол, указывая на переход API из кристаллического в аморфное состояние, что приводит к увеличению солубилизации API. Эта интерпретация дополнительно подтверждается ДСК-анализом.

Исследования растворимости:

Процедура для определения растворимости бринзоламида

Очищенную воду наливали в лабораторную бутылку с завинчивающейся крышкой (флакон Шотта). Добавляли бринзоламид при непрерывном перемешивании. Через 30 мин его pH доводили до 6. Смесь перемешивали в течение 24 ч. После чего супернатант фильтровали с использованием 0,45 мкм шприц-фильтра, а затем определяли его растворимость.

Процедура определения растворимости автоклавированного бринзоламида

Очищенную воду наливали во флакон Шотта. Добавляли бринзоламид при непрерывном перемешивании. Через 30 мин его pH доводили до 6 и автоклавировали при 121°C в течение 30 мин. После автоклавирования образец охлаждали до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 24 ч. После чего супернатант фильтровали с использованием 0,45 мкм шприц-фильтра, а затем определяли его растворимость.

Процедура получения состава по настоящему изобретению:

Очищенную воду наливают во флакон Шотта. В нее добавляют Солюплюс® при перемешивании в течение 10-15 мин. Добавляют полисорбат 80 при перемешивании в течение 10-20 мин. После его полного растворения добавляют бринзоламид при непрерывном перемешивании. Через 30 мин проверяют pH и доводят до pH 6 с помощью 0,1N NaOH. Раствор автоклавируют при 121°C в течение 30 мин. После автоклавирования состав охлаждают до комнатной температуры при перемешивании.

Для определения растворимости образец центрифугировали при 3500 об./мин в течение 5 мин с последующим фильтрованием через 0,45 мкм шприц-фильтр и анализом.

Данные по растворимости:

Растворимость бринзоламида по литературным данным при pH 6,25 составляет 0,059% мас./об., и в лабораторных условиях было определено, что она составляет 0,0545% мас./об. при pH 6,0. Интересно отметить, что растворимость API после его автоклавирования и охлаждения становится несколько выше, а именно 0,082% при pH 6,0. Данные по растворимости представлены в табл. 5, приведенной ниже.

Таблица 5

№ образца	Композиция для определения растворимости (колонка 2)	Растворимость [®] (масса/объем)		
		Без добавления дополнительных ингредиентов к перечисленным в колонке 2	ПЭГ 400 (%) в дополнение к композиции из колонки 2	Полисорбат 80 (1%) в дополнение к композиции из колонки 2
1	Автоклавированный API	0,0822	0,0668	0,2089
2	API: Солюплюс [®] (1:0,1)	0,228	0,2661	0,2414
3	API: Солюплюс [®] (1:0,25)	0,3025	0,2966	0,3601
4	API: Солюплюс [®] (1:0,50)	0,3232	0,3543	0,4807
5	API: Солюплюс [®] (1:0,75)	0,4333	0,4226	0,4873
6	API: Солюплюс [®] (1:1)	****ND	0,2943	0,4694
7	API: Солюплюс [®] (1:3)	ND	0,3483	ND
8	API: Солюплюс [®] (1:5)	ND	0,4736	ND
11	API: *Коллифор ТPGS (0,5:0,25)	0,134	ND	0,207
12	API: Kolliphor ТPGS (0,5:0,375)	0,134	ND	0,21
13	API: Коллифор ТPGS (0,5:0,5)	0,149	ND	0,221

14	API: Коллифор TPGS (0,5:1)	0,176	ND	0,254
15	API: Коллисолв (0,5:1,0)	ND	ND	0,1065
16	API: Солютол (0,5:1,0)	ND	ND	0,1148
17	API: PVP (1,0:1,0)	ND	ND	0,1171
18	API: PVA (1,0:1,0)	ND	ND	0,1085
19	API: **Бридж C20 (0,5:1)	ND	ND	0,1087
20	API: Бридж L23SO (0,5:1)	ND	ND	0,1408
21	API: ***Бридж S721 (0,5:0,25)	ND	ND	0,0917
22	API: Бридж S721 (0,5:0,375)	0,0653	ND	0,0961
23	API: Бридж S721 (0,5:0,5)	ND	ND	0,1221
24	API: Бридж S721 (0,5:0,75)	ND	ND	0,1022
25	API: Бридж S721 (0,5:1)	ND	ND	0,1238
26	API: Бридж S721: Сольплюс® (0,5:0,375:0,375)	0,1727	ND	0,3264
27	API: гуммиараби к (0,5:0,5)	ND	ND	0,0961
28	API: гуммиараби к (1:1)	ND	ND	0,1266

*Коллифор TPGS представляет собой D-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

**Бридж C20 представляет собой полиоксиэтилен(20)-цетиловый спирт.

***Бридж S721 представляет собой полиоксиэтилен (21) стеариловый эфир.

****ND - не определено.

На основании приведенных выше данных видно, что полисорбат 80 способствует увеличению растворимости бринзоламида с 0,085 до 0,2 мас./об.%. ПЭГ 400 также повышает растворимость бринзоламида, однако не так сильно, как полисорбат 80.

Солублицированный бринзоламид в аморфной форме больше подобен жидкости и имеет большую биодоступность по сравнению с чистым бринзоламидом, и поэтому полагают, что составы по настоящему изобретению обладают преимуществом по сравнению с предшествующими препаратами бринзоламида, доступными в продаже.

Предполагают и ожидают, что вещество по настоящему изобретению имеет более высокую проницаемость в отношении тканей глаза, чем кристаллическое вещество, что обеспечивает более высокую биодоступность. Полагают, что раскрытый в настоящем изобретении стерильный офтальмологический фармацевтический препарат превосходит составы, изготовленные в прототипах.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые приведены только для иллюстративных целей и не ограничивают каким-либо образом объем изобретения.

Термин "q.s." там, где он появляется в примерах, представляет собой аббревиатуру "в достаточном количестве", которое представляет собой количество вспомогательного вещества, достаточное для его использования в композиции по настоящему изобретению.

Пример 1:

Ингредиенты	Количество (% масса/объем)
Бринзоламид	0,1-1,0
Солюплюс®	0,1-2
Полисорбат 80	0,5-2
Карбомер 974Р	0,1-2,0
Эдетат динатрия	0,01-0,5
Хлорид бензалкония	0,002-0,01
Маннит	1,0-5
Хлорид натрия	0,1-0,5
Гидроксид натрия	q.s.
Соляная кислота	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Способ изготовления:

Способ изготовления разделен на две части:

Часть I:

Поместите 300 мл воды для инъекций в стакан, добавьте необходимое количество полисорбата 80 и хорошо перемешайте. Затем добавьте необходимое количество Солюплюса® при непрерывном перемешивании. Взвесьте соответствующее количество бринзоламида и добавьте в стакан. Доведите рН смеси до 4,0, и продолжайте перемешивание в течение 30 мин. Затем повышайте температуру смеси до 70°C и поддерживайте ее в течение 30 мин. Через 30 мин охладите раствор до комнатной температуры. Простерилизуйте раствор фильтрованием в асептическую тару.

Часть II:

В подходящий автоклавируемый флакон Шотта объемом 1000 мл поместите 700 мл воды для инъекций. К ней добавьте необходимое количество этилендиаминтетраацетата, маннита, карбомера 974Р, хлорида натрия и хлорида бензалкония по очереди, убедившись, что предыдущий ингредиент растворился до добавления следующего. После полного растворения всех ингредиентов, доведите рН до 7,6. После подведения рН вязкость раствора будет увеличиваться. Перемешивайте раствор в течение дополнительных 30 мин, чтобы обеспечить однородность. Затем автоклавируйте раствор при 121°C и 793 кПа в течение 30 мин. После автоклавирования дайте раствору остыть до комнатной температуры. После охлаждения раствора до комнатной температуры асептически добавьте Часть I к части II в достаточном количестве и перемешивайте в течение 30 мин. После перемешивания до гомогенности пропустите готовый продукт через предварительно стерилизованный фильтр 20.

Пример 2:

Ингредиенты	Количество (% масса/объем)
Бринзоламид	0,40-0,50
Солюплюс	0,4-0,8
Полисорбат 80	1,0
Тилаксапол	0,021
Эдетат динатрия	0,01
Маннит	3,3
Карбомер	0,45
NaCl	0,1-0,3
Хлорид бензалкония (50%)	0,02
NaOH	q.s. для подведения рН до 6,0
HCl	q.s. для подведения рН до 6,0
Очищенная вода	q.s. до 100 мл

Способ изготовления: эта процедура разделена на четыре основных стадии:

1. Приготовление носителя продукта (НП)
2. Приготовление стерильной воды Milli Q
3. Приготовление раствора, содержащего API
4. Приготовление партии продукта

1.0 Приготовление носителя продукта (НП)

1) Поместите 60% (от фактического размера партии) воды Milli Q в чистый стеклянный стакан.
2) Медленно добавьте отмеренное количество эдетата динатрия, после чего добавьте маннит при постоянном перемешивании (800±100 об/мин).

3) Медленно добавьте в вышеуказанный раствор отмеренное количество карбомера при ускоренном перемешивании (2000±100 об/мин) путем разбрызгивания. Снизьте скорость перемешивания до 1200±100 об/мин после добавления карбомера.

4) После полного растворения карбомера добавьте отмеренное количество хлорида натрия, после чего добавьте хлорид бензалкония при непрерывном перемешивании и перемешивайте, пока раствор не станет прозрачным.

5) Проверьте pH раствора, и доведите pH до 7,5 с помощью 5N раствора гидроксида натрия.

6) Доведите объем до 80% (от фактического размера партии) водой Milli Q.

7) Профильтруйте полученный раствор через полипропиленовые фильтры (47 мм, 20 мкм).

8) Проавтоклавируйте НП при 121°C в течение 30 мин в стеклянном флаконе Шотта.

Примечание: приготавливают около 10% избытка НП для компенсации потерь НП во время фильтрации и автоклавирования. Следует обратить внимание, что в составе указаны точные величины. Однако отмеряемые величины будут на 10% больше.

2.0 Приготовление стерильной воды Milli Q

1) В стеклянном флаконе Шотта проавтоклавируйте достаточное количество воды, которое будет составлять 20% от общей массы продукта. Она может быть проавтоклавирована в отдельном флаконе одновременно с автоклавированием НП. Автоклавирование должно осуществляться при температуре 121°C в течение 30 мин.

3.0 Приготовление раствора, содержащего API (бринзоламид)

1) Приготовьте 0,25%-й раствор тилоксапола в стакане объемом 200 мл.

2) Возьмите 10% (от фактического размера партии) 0,25%-го раствора тилоксапола (если он входит в состав, в противном случае просто используйте воду) и добавьте в чистый стеклянный стакан.

3) Медленно добавьте к нему отмеренное количество полисорбата 80 с последующим добавлением Солюплюса при перемешивании.

4) Медленно добавьте к нему отмеренное количество API (бринзоламида) при постоянном перемешивании.

5) Снизьте pH суспензии приблизительно до 3,5 путем добавления 5N соляной кислоты до полного растворения API.

6) Профильтруйте через PVDF-фильтр (47 мм, 0,45 мкм) и после этого через PVDF-фильтр (47 мм, 0,22 мкм) в большой стерильный контейнер в ламинарном шкафу.

7) Доведите объем раствора до 20% от объема партии продукта и доведите pH раствора до 6,0 с помощью 5N гидроксида натрия.

4.0 Приготовление партии продукта

1) К приготовленному выше стерильному раствору API, который составляет 20% от объема партии, добавьте предварительно автоклавированный НП, чтобы компенсировать массу до 90%. То есть добавьте около 70% НП по массе.

2) Доведите объем до 100,0% (от фактического размера партии) с помощью предварительно стерилизованной воды Milli Q

3) Раствор перемешивайте в течение 2 ч в асептических условиях.

4) Заполните конечным раствором предварительно стерилизованные флаконы, пригодные для применения в офтальмологии.

Данные по стабильности:

Ниже обобщены результаты физико-химических параметров при условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/NMT25% RH). Оцениваемыми физическими параметрами являются: осмоляльность, pH и описание продукта. Оцениваемыми химическими параметрами являются: концентрация бринзоламида, профиль его примесей, концентрация EDTA и хлорида бензалкония.

Результаты по стабильности продукта по настоящему изобретению в сравнении с конкурентной доступной в продаже офтальмологической 1%-й суспензией бринзоламида (Азопт) и сравнение концентрации бринзоламида и профиля его примесей приведены в табл. 1.

Влияние pH:

Данные по стабильности (40°C/NMT25% RH) для двух составов, у которых конечное значение pH подводили при pH 6,0 и 7,5 соответственно, представлены в табл. 6. данные ускоренного исследования

стабильности (40°C/NMT25% RH) для партий, полученных при pH 6,0 и 7,5

Таблица 6

40°C/NMT25% RH												
Параметры	Предварительная спецификация	Азопт (pH 7,5)			Состав по настоящему изобретению (pH 6,0)				Состав по настоящему изобретению (pH 7,5)			
		Начальная	1 мес	3 мес	Начальная	1 мес	2 мес	3 мес	Начальная	1 мес	2 мес	3 мес
Описание	Не указано	Белая суспензия			Белый опалесцирующий вязкий раствор				Белый опалесцирующий вязкий раствор			
Чистота	90%-110% относительно заявленного на этикетке	98,58%	100,20%	100,70 %	97,00%	98,30 %	99,00 %	98,80 %	98,80%	100,5%	100,80 %	99,80 %
Примесь А	NMT 1,5%	0,91%	0,96%	1,39%	0,04%	0,37%	0,62%	0,93%	0,04%	0,48%	0,85%	1,19%
Примесь В	NMT 0,5%	0,05%	0,05%	0,04%	0,06%	0,12%	0,12%	0,12%	0,06%	0,11%	0,13%	0,13%
Примесь D	Не указано	ND	ND	ND	ND	0,02%	ND	0,02%	ND	0,01%	ND	ND
Любая неизвестная примесь с максимальным содержанием	NMT 0,5%	0,08%	0,10%	0,18%	0,03%	0,10%	0,12%	0,14%	0,03%	0,08%	0,11%	0,11%
Общее содержание примесей (за исключением примеси А)	Подлежит определению	0,12%	0,15%	0,35%	0,15%	0,38%	0,47%	0,67%	0,15%	0,30%	0,36%	0,44%

ND: не обнаружено,

NMT: не более, чем.

Заключение: из приведенных выше данных можно заключить, что при условиях ускоренных исследований устойчивости содержание примесей возрастает со временем. Однако скорость увеличения содержания примеси А является максимальной по сравнению с другими примесями. Следовательно, крайне важным является контроль ее содержания на таком же или более низком уровне по сравнению с конкурентным продуктом Азопт.

Замечено, что увеличение содержания примеси А при pH 6,0 происходит медленнее чем при pH 7,5 (например, в течение 3 месяцев содержание примеси А увеличилась до 0,93 с 0,12% в случае состава, имеющего pH 6, тогда как в случае состава с pH 7,5 ее содержание увеличилось до 1,19 с 0,04% на тот же момент. Следовательно, pH 6,0 является более лучшим, чем pH 7,5, для поддержания количества примеси А на более низком уровне.

Содержание примеси А в эталонном зарегистрированном препарате (Азопт) сопоставимо с наблюдаемым в композиции при pH 6,0 (например, в течение 3 месяцев содержание примеси А увеличилось до 0,96 в случае Азопта и до 0,93% в случае состава по настоящему изобретению при pH 6). Однако следует отметить, что содержание примеси А в начальный момент времени намного выше в Азопте (0,91%) по сравнению с составом по настоящему изобретению при pH 6 (0,12). Из приведенных выше наблюдений можно заключить, что оптимальное значение pH для изготовления состава составляет 6,0.

Влияние температуры в процессе изготовления: были изготовлены две партии для сравнения влияния температуры в процессе изготовления суспензии API. Одна партия была приготовлена без нагрева по методике, указанной выше. Однако другая партия была изготовлена по аналогичной методике, но с нагреванием суспензии API в течение 10-15 мин до температуры 70±5°C (температура перехода полимера) до снижения pH суспензии API приблизительно до 4,0, так чтобы ее можно было профильтровать. Затем с этими составами проводили ускоренное исследование стабильности, результаты которого представлены в табл. 7.

Таблица 7. Данные ускоренного исследования стабильности (40°C/NMT25% RH) для партий, полученных с нагревом и без него

40°C/NMT25% RH									
Параметры	Предварительная спецификация	Состав по настоящему изобретению (приготовленный без нагревания) (pH 6,0)				Состав по настоящему изобретению (приготовленный с нагреванием) (pH 6,0)			
		Начальная	1 мес	2 мес	3 мес	Начальная	1 мес	2 мес	3 мес
Описание	Не указано	Белый опалесцирующий вязкий раствор				Белый опалесцирующий вязкий раствор			
Чистота	90%-110% относительно заявленного на этикетке	97,00%	98,30%	99,00%	98,80%	99,00%	100,80%	100,50%	100,30%
Примесь А	NMT 1,5%	0,04%	0,37%	0,62%	0,93%	0,04%	0,37%	0,64%	0,98%
Примесь В	NMT 0,5%	0,06%	0,12%	0,12%	0,12%	0,07%	0,13%	0,13%	0,13%
Примесь D	Не указано	ND	0,02%	ND	0,02%	ND	0,01%	ND	0,01%
Любая неизвестная примесь с максимальным содержанием	NMT 0,5%	0,03%	0,10%	0,12%	0,14%	0,08%	0,11%	0,13%	0,15%
Общее содержание примесей (за исключением примеси А)	Подлежит определению	0,15%	0,38%	0,47%	0,67%	0,28%	0,39%	0,46%	0,69%

ND: не обнаружено,

NMT: не более, чем.

Заключение: приведенные выше данные указывают на то, что не наблюдается никаких существенных изменений по чистоте и содержанию примесей для двух партий, полученных с нагреванием и без него, в их испытаниях при условиях 40°C/NMT25% RH.

Влияние температуры на стабильность состава: для изучения влияния температуры на стабильность конечного состава стабильность одной партии изучали при стрессовых условиях (50°C) и при условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/NMT25% RH). Результаты исследования представлены в табл. 8.

Таблица 8. Данные по стабильности при стрессовых условиях и при условиях ускоренного исследования стабильности одной партии

Параметры	Предварительная спецификация	Азопт (при 40°C/NMT25% RH) (pH 7,5)			Состав по настоящему изобретению (при 40°C/NMT25% RH) (pH 6,0)					Состав по настоящему изобретению (при 50°C) (pH 6,0)		
		Начальная	1 мес	3 мес	Начальная	2 нед	1 мес	2 мес	3 мес	Начальная	2 нед	4 нед
Описание	Не указано	Белая суспензия			Белый опалесцирующий вязкий раствор					Белый опалесцирующий вязкий раствор		
Чистота	90%-110% относительно заявленного на этикетке	98.58%	100.20%	100.70%	97.00%	98.00%	98.30%	99.00%	98.80%	97.00%	96.80%	99.30%
Примесь А	NMT 1,5%	0.91%	0.96%	1.39%	0.04%	0.16%	0.37%	0.62%	0.93%	0.04%	0.60%	1.03%
Примесь В	NMT 0,5%	0.05%	0.05%	0.04%	0.06%	0.08%	0.12%	0.12%	0.12%	0.06%	0.05%	0.16%
Примесь D	Не указано	ND	ND	ND	ND	ND	0.02%	ND	0.02%	ND	ND	ND
Любая неизвестная примесь с максимальным содержанием	NMT 0,5%	0.08%	0.10%	0.18%	0.03%	0.04%	0.10%	0.12%	0.14%	0.03%	0.04%	0.12%
Общее содержание примесей (за исключением примеси А)	Подлежит определению	0.12%	0.15%	0.35%	0.15%	0.21%	0.38%	0.47%	0.67%	0.15%	0.13%	0.38%

ND: не обнаружено,

NMT: Не более, чем.

Заключение: из приведенных выше данных можно заключить, что содержание примесей А и В возрастает со временем с более высокой скоростью при более высокой температуре. Температура оказывает

большее влияние на примесь А чем примесь В. Содержание примеси А в начальной точке времени выше в случае эталонного препарата, чем в составе по настоящему изобретению. Даже при том, что содержание примесей увеличивается, их количество удерживается в границах спецификации после 3 месяцев при 40°C/NMT2 5% RH и сравнимо с количеством примесей в эталонном препарате.

Влияние увеличения концентрации Солюплюса®: для изучения влияния увеличения концентрации полимера (Солюплюса®) концентрацию Солюплюса® повышали с 0,4 до 0,8%, и в табл. 9 приведены результаты в сравнении с обычной партией.

Таблица 9. Сравнительные данные по стабильности партии с оптимальной и удвоенной концентрацией Солюплюса®

40°C/NMT25% RH												
Параметры	Предварительная спецификация	Азопт (pH 7,5)			Состав по настоящему изобретению (с концентрацией Солюплюса® 0,4%) (pH 6,0)				Состав по настоящему изобретению (с концентрацией Солюплюса® 0,8%) (pH 6,0)			
		Начальная	1 мес	3 мес	Начальная	1 мес	2 мес	3 мес	Начальная	1 мес	2 мес	3 мес
Описание	Не указано	Белая суспензия			Белый опалесцирующий вязкий раствор				Белый опалесцирующий вязкий раствор			
Чистота	90%-110% относительно заявленного на этикетке	98,58%	100,20%	100,70%	97,00%	98,30%	99,00%	98,80%	96,30%	97,30%	98,30%	99,00%
Примесь А	NMT 1,5%	0,91%	0,96%	1,39%	0,04%	0,37%	0,62%	0,93%	0,04%	0,30%	0,49%	0,56%
Примесь В	NMT 0,5%	0,05%	0,05%	0,04%	0,06%	0,12%	0,12%	0,12%	0,08%	0,14%	0,15%	0,15%
Примесь D	Не указано	ND	ND	ND	ND	0,02%	ND	0,02%	ND	0,01%	ND	0,01%
Любая неизвестная примесь с максимальным содержанием	NMT 0,5%	0,08%	0,10%	0,18%	0,03%	0,10%	0,12%	0,14%	0,03%	0,11%	0,09%	0,15%
Общее содержание примесей (за исключением примеси А)	Подлежит определению	0,12%	0,15%	0,35%	0,15%	0,38%	0,47%	0,67%	0,20%	0,41%	0,41%	0,77%

ND: не обнаружено,

NMT: не более, чем.

Заключение: из приведенных выше данных можно заключить, что с увеличением концентрации Солюплюса содержание примеси А снижается (через 3 месяца содержание примеси А составляет 0,93% при концентрации Солюплюса® 0,4 и 0,56% при удвоенной концентрации Солюплюса® 0,8%). Следовательно, Солюплюс® оказывает стабилизирующее действие на бринзоламид.

Исследования эффективности на животных: исследование проводили с целью сравнения эффективности действия на животных составов по настоящему изобретению с коммерческим продуктом (Азопт) и измеряли внутриглазное давление (ВГД) в глазах. Подробное описание партий приведено ниже:

Группа	№ партии	Описание
Группа I	SRC/B04MD/73A	API (0,4%) + Солюплюс® (0,4%)
Группа II	SRC/B04MD/74A1	API (0,4%) + Солюплюс® (0,8%)
Группа III	SRC/B05MD/77	API (0,5%) + Солюплюс® (0,4%)
Группа IV	SRC/B1MD/231374F	API (1%) – Азопт (эталонный зарегистрированный препарат)

Измерение внутриглазного давления (ВГД): в первый день измеряли сначала базовый уровень ВГД, а затем кроликам вводили воду в количестве 70 мл/кг через желудочный зонд и измеряли ВГД до достижения базового уровня ВГД (в течение 2 ч) с интервалами 0,25 ч, чтобы получить картину ВГД. Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение внутриглазного давления наблюдалось в интервале от 15 до 60 мин в левом глазу и в интервале от 15 до 75 мин в правом глазу кроликов из группы I, в интервале от 15 до 60 мин в обоих глазах кроликов из группы II, в интервале от 15 до 60 мин в левом глазу и в интервале от 15 до 90 мин в правом глазу кроликов из группы III и в интервале от 15 до 60 мин в левом глазу и в интервале от 15 до 75 мин в правом глазу кроликов из группы IV по сравнению с базовым уровнем.

В то же время, когда в группе данные для левого глаза сравнивали с данными для правого глаза,

они показали сравнимое увеличение ВГД и никаких статистически значимых ($p < 0,05$) изменений в ВГД не наблюдалось для всех групп, которым вводили препараты. Аналогично, когда данные для левого и правого глаз животных из различных групп сравнивали с данными для левого и правого глаз животных из других групп, не наблюдались статистически значимого ($p < 0,05$) изменения ВГД.

На следующий день тестируемые препараты закапывали в левый глаз животных из соответствующих групп после измерения базового уровня ВГД. Через 1 ч закапывания тестируемого препарата животным перорально быстро вводили 70 мл/кг воды. Данный временной разрыв был выбран на основе времени максимального снижения ВГД в результате действия препарата, наблюдаемого в исследовании на нормотензивных кроликах под номером 142099, которое составляло 1-3 ч, и времени пикового подъема ВГД, наблюдаемого у получавших воду и не получавших препараты животных (15-90 мин) в этом исследовании под номером 142100.

По сравнению с базовым уровнем наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение ВГД в интервале от 15 до 60 мин в правом глазу групп I-III, и в интервале от 15 до 75 мин в правом глазу группы IV. Левые глаза (с введенными препаратами) животных из всех исследуемых группах не показали статистически значимых ($p < 0,05$) изменений по сравнению с базовым уровнем.

В то же время при сравнении левых и правых глаз наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ВГД в левом глазу по сравнению с правым глазом в интервале от 15 до 75 мин в группах I и IV и в интервале от 15 до 60 мин в группах II и III. Левые глаза в группе I показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ВГД по сравнению с правыми глазами также в интервале 105-120 мин. Это изменение наблюдалось после достижения базового уровня за 90 мин и поэтому рассматривалось как биологическая вариация.

Аналогично, когда левые и правые глаза животных в разных группах сравнивали с левыми и правыми глазами животных других групп, не наблюдалось никакого статистически значимого ($p < 0,05$) изменения ВГД за исключением статистически значимого ($p < 0,05$) немного более высокого ВГД, наблюдаемого через 30 мин в левых глазах группы I по сравнению с левыми глазами животных из группы III, а также немного более высоким ВГД в левых глазах группы IV через 45 мин по сравнению с левыми глазами животных из группы III. Это различие могло быть связано с различиями в базовых уровнях ВГД в левых глазах соответствующих групп и рассматривалось как биологическая вариация.

Все испытываемые группы показали эффект снижения ВГД по сравнению с необработанными глазами. Тогда как левые глаза (обработанные глаза) всех обработанных группах не показали значительной разницы в ВГД по сравнению с базовым уровнем ВГД, правые глаза (контрольные глаза) показали статистически значимую разницу в различные моменты времени по сравнению с базовым уровнем ВГД. В группе SRS/B05MD/77 наблюдалось немного большее снижение уровня ВГД на 30 и 45-й мин по сравнению с другими составами, но снижение не было статистически значимым, следовательно, не рассматривалось как отличающееся от других составов.

На основании наблюдений, полученных в настоящем исследовании, можно заключить, что настоящие четыре состава SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77 и SRC/B1MD/231374F обладали статистически значимым эффектом снижения ВГД и были сопоставимы друг с другом.

Заключение: на основании наблюдений, полученных в этом исследовании, можно сделать вывод, что различные составы по настоящему изобретению (SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77) и коммерчески доступный препарат SRC/B1MD/231374F показали статистически значимый эффект снижения ВГД при введении в глаза получавшим воду новозеландским белым кроликам.

Начало статистически значимого эффекта снижения ВГД было почти одинаковым для всех составов, причем было обнаружено, что все составы являются сопоставимыми в каждой наблюдаемой временной точке, позволяя сделать вывод о том, что эффективность снижения ВГД у всех испытываемых составов (SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77 и SRC/B1MD/231374F) была статистически сопоставимой.

Применимость настоящего изобретения

Авторы настоящего изобретения создали стерильный офтальмологический фармацевтический состав, содержащий ингибиторы карбоангидразы и/или фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, в котором действующий ингредиент с низкой водорастворимостью солибилизируется либо в процессе охлаждения после автоклавирования, либо при охлаждении после нагревания выше 50°C, либо в аморфной форме, либо в растворенной форме, что приводит к улучшенной биодоступности и технологичности. Кроме того, способ получения композиции является более простым, экономически выгодным, эффективным и не требует оборудования, такого как шаровая мельница и/или струйная мельница. Кроме того, полученный состав подходит для лечения повышенного внутриглазного давления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водный стерильный офтальмологический фармацевтический раствор, содержащий:

а) ингибитор карбоангидразы, такой как бринзоламид, присутствующий в концентрации от 0,05 до 3,0% мас./об.,

б) привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля и
 с) поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат(ы), присутствующее в концентрации от 0,01 до 5,0% мас./об.

совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или их комбинациями.

2. Раствор по п.1, где бринзоламид присутствует в количестве от 0,1 до 1,0% мас./об. раствора.

3. Раствор по п.1, где привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля присутствует в количестве от 0,05 до 3,0% мас./об. раствора, предпочтительно в количестве от 0,1 до 2,0% мас./об. раствора.

4. Раствор по п.1, где поверхностно-активным веществом является полисорбат 80 и где указанный полисорбат 80 присутствует в количестве от 0,05 до 3,0% мас./об. раствора, предпочтительно в количестве от 0,1 до 2,0% мас./об. раствора.

5. Раствор по п.1, где фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей регулирующий тоничность агент, повышающий вязкость агент, неводный растворитель, буфер, регулирующий pH агент, антиоксидант, хелатирующий агент, консервант или комбинацию двух или более из них.

6. Раствор по п.1, где раствор предназначен для местной офтальмологической доставки.

7. Раствор по п.1, содержащий бринзоламид, привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля и полисорбат 80, совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или их комбинациями.

8. Способ получения водного раствора по п.1, включающий следующие стадии:

а) получение первой композиции, содержащей воду, привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, поверхностно-активное вещество и бринзоламид;

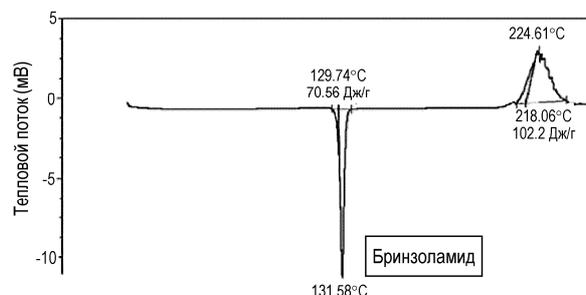
б) воздействие на первую композицию, полученную на стадии (а), повышенной температурой от 50 до $70 \pm 5^\circ\text{C}$, подходящей для стерилизации композиции; и охлаждение композиции до температуры окружающей среды, чтобы получить вторую композицию, которая является конечным продуктом;

где бринзоламид во второй композиции присутствует в растворенной форме.

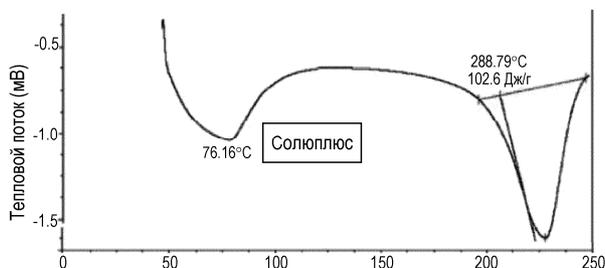
9. Способ лечения повышенного внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, включающий получение раствора по любому из пп.1-7, содержащего эффективное количество ингибитора карбоангидразы, такого как бринзоламид, и введение эффективного количества раствора по меньшей мере в один глаз пациента, нуждающегося в этом.

10. Способ по п.9, где раствор содержит менее 1% мас./об. бринзоламида.

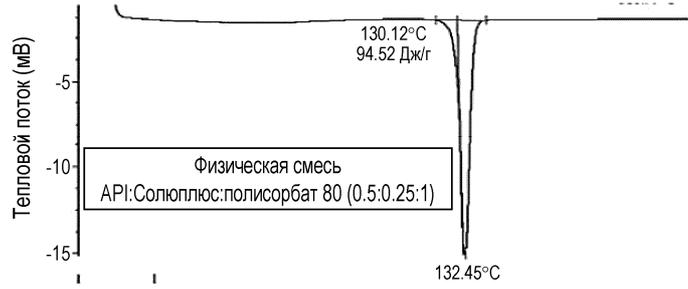
11. Способ по п.9, где раствор вводят либо один раз в день, либо два раза в день в каждый глаз пациента.



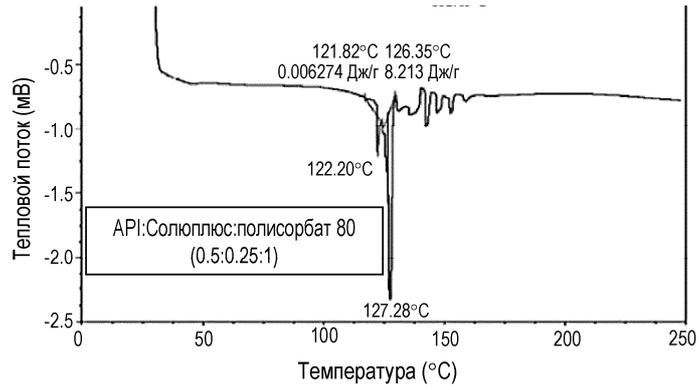
Фиг. 1



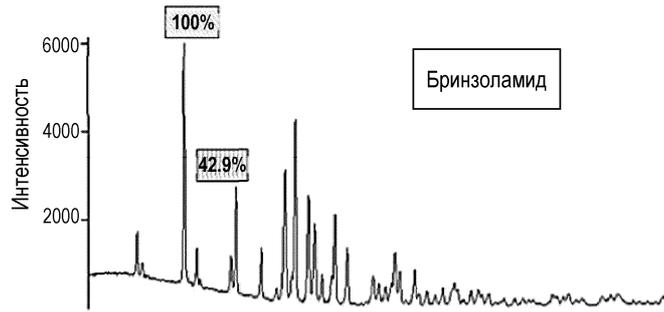
Фиг. 2



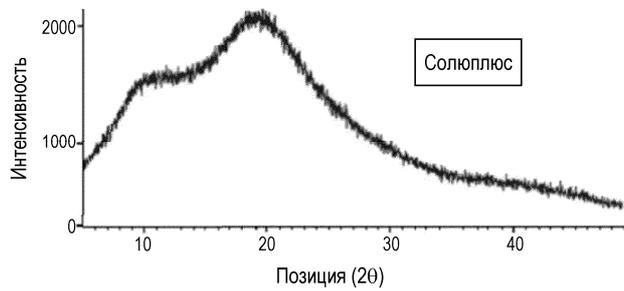
Фиг. 3



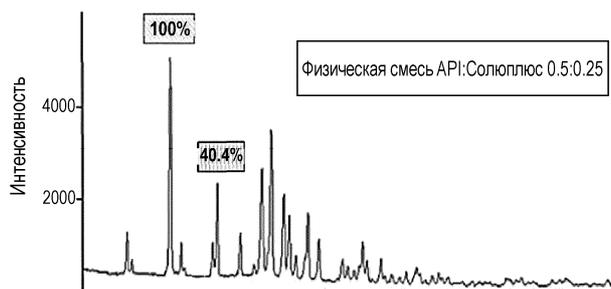
Фиг. 4



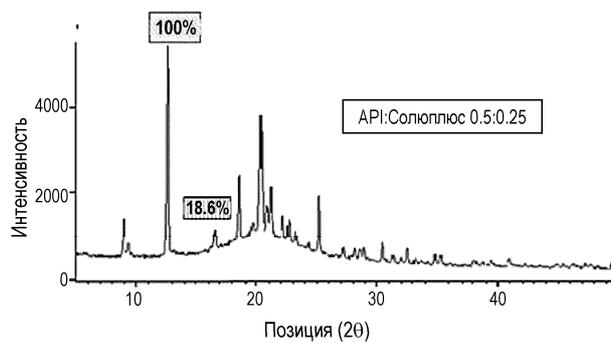
Фиг. 5



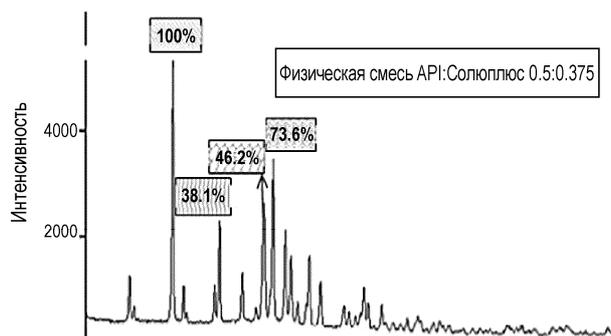
Фиг. 6



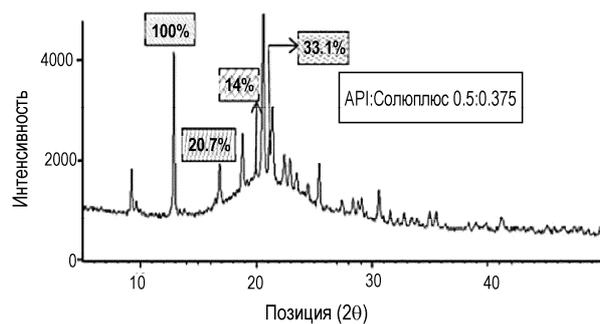
Фиг. 7



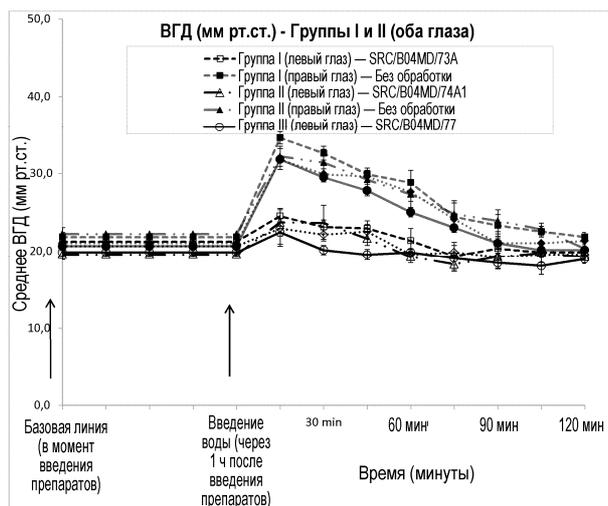
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

