

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043904**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.04

(21) Номер заявки
202091725

(22) Дата подачи заявки
2019.01.09

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БИЛАСТИН, БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИН И ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДНО ЖЕЛАТИНИРУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

(31) **18382021.6**

(32) **2018.01.18**

(33) **EP**

(43) **2020.10.12**

(86) **PCT/EP2019/050433**

(87) **WO 2019/141563 2019.07.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАЭС ФАРМА С.А. (ES)

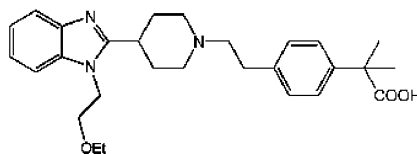
(72) Изобретатель:
**Эрнандес Эрреро Гонсало, Гонсало
Горостиса Ана, Моран Поладура
Пабло, Саспе Арсе Артуро, Фернандес
Эрнандо Ньевес, Гонсалес Гарсиа
Таня, Тато Сердейрас Палома,
Отеро Эспинар Франсиско Хавьер,
Фернандес Феррейро Анксо, Диас
Томе Виктория (ES)**

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

(56) US-A1-2007265247
CN-A-103784462
WO-A2-2007117971
US-A1-2005239745
US-A-5419898

JOEL R. GARBOW ET AL.: "Structure, Dynamics, and Stability of [beta]-Cyclodextrin Inclusion Complexes of Aspartame and Neotame", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 49, no. 4, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 2053-2060, XP055570834, US ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/jf001122d, abstract
YUEJIANG LIU ET AL.: "In Situ Gelling Gelrite/Alginate Formulations as Vehicles for Ophthalmic Drug Delivery", AAPS PHARMSCITECH, vol. 11, no. 2, 31 March 2010 (2010-03-31), pages 610-620, XP055570934, DOI: 10.1208/S12249-010-9413-0, abstract

(57) Изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, содержащей: а) по крайней мере 0,4% мас./об. биластина формулы



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, причем соль биластина или сольват полностью растворены в фармацевтической композиции; б) по крайней мере один β-циклодекстрин и с) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество; и pH которой составляет от 4 до 9, а также к ее применению в лечении и/или профилактике состояний, опосредованных H₁-гистаминовым рецептором, таких как аллергические расстройства или заболевания. Изобретение относится к лечению и/или профилактике аллергического конъюнктивита.

B1**043904****043904****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к водным фармацевтическим композициям, содержащим высокие концентрации биластина, подходящим для введения один раз в сутки, а также к их применению в качестве антигистаминных и противоаллергических офтальмологических фармацевтических композиций.

Уровень техники

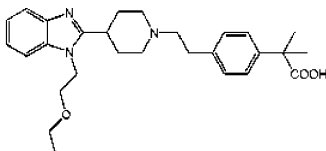
Давно известно, что гистамин играет очень важную роль при заболеваниях аллергического типа, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, риноконъюнктивит, дерматит, крапивница и астма. Антигистаминные соединения, действующие на уровне гистаминовых H_1 -рецепторов, применяются для лечения таких состояний.

В случае, когда аллергические симптомы являются, в основном, глазными, то местное лечение, вероятно, является предпочтительным в сравнении с системным лечением. Средства местного применения являются совершенными, с более быстрым началом действия (в течение нескольких минут), чем системные средства, и, таким образом, легко способны сдерживать аллергическую реакцию. В прямых сравнениях, несколько исследований с использованием модели конъюнктивы с антигенным стимулированием продемонстрировали превосходство средств местного применения над системными антигистаминными средствами при лечении аллергического конъюнктивита. Пероральные антигистаминные средства могут помочь ослабить другие симптомы аллергии, помимо только глазных, но имеют отсроченное начало действия по сравнению с местными глазными средствами. Местные антигистаминные средства также имеют меньше побочных эффектов, чем системные антигистаминные средства вследствие более низких доз, необходимых для проникновения в конъюнктиву, и незначительных уровней в сыворотке при местном применении.

Несмотря на эффективность доступных в настоящее время препаратов местного применения для лечения аллергического конъюнктивита, пациенты, испытывающие неполное облегчение симптомов, вероятно, извлекут выгоду от применения препарата, который обеспечивает облегчение симптомов в течение суток с удобством дозирования один раз в сутки. Предотвращение более частых введений доз более удобно для пациентов, так как введение дозы один раз в сутки экономически выгодно, помогает обеспечить лучшее соблюдение пациентом режима лечения и, что более важно, обеспечивает улучшение качества их жизни.

В документах EP 0818454 A1 и EP 0580541 A1 описаны соединения бензимидазола с селективной в отношении H_1 -рецепторов антигистаминной активностью и лишённые аритмогенных эффектов. В заявке на патент EP 3040334 A1 также описаны бензимидазольные соединения, обладающие сильной селективной в отношении H_1 -рецепторов антигистаминной активностью, не обладающие активностью в отношении центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.

Конкретным соединением с вышеуказанными свойствами является 2-[4-(2-{4-[1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1-пиперидинил}этил)фенил]-2-метилпропановая кислота, также известная как биластин, имеющий формулу



и разработанный компанией Faes Farma, Испания. Биластин представляет собой соединение бензимидазола - антагонист H_1 -рецепторов, не вызывающее седативные побочные эффекты, кардиотоксические эффекты и метаболизм в печени. Кроме того, биластин оказался эффективным для симптоматического лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы.

Биластин был впервые описан в январе 1999 г., и с тех пор множество офтальмологических растворов, содержащих антигистаминные средства, были описаны и имеются в продаже, например, в EP 2709610 B1 описан офтальмологический раствор для местного применения, содержащий высокую концентрацию олопатадина, причем Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) недавно одобрило новую композицию офтальмологического раствора 0,77% гидрохлорида олопатадина. Однако из уровня техники не известно ни одного описания, достаточного для воспроизведения средства, относящегося к офтальмологической фармацевтической композиции, содержащей высокую концентрацию биластина и подходящей для введения один раз в сутки.

В заявке на патент WO 9413299 A1 описаны офтальмологические растворы 1-(2-этоксиэтил)-2-(4-метил-1-гомопиперазинил)бензимидазола, также известного как эмедастин. Несмотря на структурное сходство с биластином (эмедастин является производным бензимидазола, содержащим этоксиэтильную цепь, связанную с атомом азота имидазольного кольца), растворимость эмедастина в воде намного выше, чем растворимость биластина, что позволяет получать офтальмологические растворы, содержащие эмедастин (при концентрациях около 8 мг/мл) и с обычными вспомогательными веществами, известными квалифицированному специалисту, такими как ЭДТА, NaCl, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) и регуляторы pH NaOH/HCl и трис(гидроксиметил)аминометан.

Единственные сведения в данной области, которые относятся к лечению аллергических симптомов на глазах путем введения биластина, полностью относятся к перорально вводимому биластину, указывая на сложности получения офтальмологических растворов этой молекулы. Например Horak F, et al. *Inflammation Research*, 2010, (59) 391-398 или J Bartra et al., *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 21, Suppl.3: 24-33, описывают только таблетки биластина.

В US 2007265247 описана композиция для местного применения, содержащая биластин.

В WO 03089425 A1 описано, что биластин может быть использован для офтальмологических растворов, но не предоставлены какие-либо технические подробности относительно того, как успешно получить эти растворы. В WO 2007047253 A2 описаны способы повышения растворимости в воде противогрибкового азола с использованием гидроксипутенилциклодекстрина. В WO 2009003199 A1 описаны композиции в виде водных растворов, содержащие кортикостероид, антигистаминное средство и производные сульфоалкильных эфиров циклодекстрина для тканей носа и глаза.

Эта проблема становится очевидной при рассмотрении того, что не только не существует ни одного описания из предшествующего уровня техники, которое обеспечивает офтальмологическую фармацевтическую композицию с высокой концентрацией биластина, но также и уровень техники ясно указывает на применение олопатадина, по сравнению с биластином, для ежедневного облегчения аллергических признаков и симптомов. Beauregard C. et al., ARVO Annual Meeting Abstract May 2008, даже предоставляют информацию о том, что биластин не соответствует антигистаминной активности или продолжительности действия олопатадина *in vivo*.

Следовательно, в данной области существует потребность в офтальмологическом растворе, подходящем для введения один раз в сутки, который включает высокие концентрации указанных бензимидазольных соединений.

Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что офтальмологические композиции по изобретению, которые содержат биластин, обеспечивают неожиданное увеличение продолжительности эффективности офтальмологического соединения. Эти данные являются особенно неожиданными, если принять во внимание тот факт, что такого повышения эффективности не наблюдается в доклинических исследованиях с применением биластина и сравнительных антигистаминных соединений олопатадина и азеластина. Таким образом, настоящее изобретение впервые предлагает офтальмологическую композицию, содержащую биластин, для применения один раз в сутки.

Следовательно, в первом аспекте изобретение относится к офтальмологической фармацевтической композиции, содержащей:

а) по крайней мере 0,4% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по крайней мере один β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из алкил- β -циклодекстрина, гидроксипутенил- β -циклодекстрина, карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей; и

с) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество или его приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, желатиновой камеди, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, альгиновой кислоты, повидона, каппа-каррагенана, альгинатной камеди, декстрана, сульфата декстрана, хитозана и их смесей;

и где значение pH композиции составляет от 4 до 9, включая как нижний, так и верхний пределы диапазона.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к описанной выше водной офтальмологической фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к описанной выше водной офтальмологической фармацевтической композиции для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H_1 -гистаминового рецептора.

Другой аспект настоящего изобретения относится к описанной выше водной офтальмологической фармацевтической композиции и дополнительному фармацевтически приемлемому носителю, адьюванту или наполнителю.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению описанной выше водной офтальмологической фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H_1 -гистаминового рецептора.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H_1 -гистаминового рецептора, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества биластина в водной офтальмологической фармацевтической композиции, как определено выше.

Эти аспекты и их предпочтительные варианты осуществления также дополнительно описаны ниже в описании и определены в формуле изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана стабильность растворов биластина в концентрации выше 6,5 мг/мл в присутствии 9% мас./об. пяти β -циклодекстринов в разных pH средах при t_0 ;

на фиг. 2 показана стабильность растворов биластина в концентрации выше 6,5 мг/мл в присутствии 9% мас./об. пяти β -циклодекстринов в разных pH средах при t_1 ;

На фиг. 3 показаны средние продолжительности удерживания в глазу (ART) для композиций по изобретению, включающих биластин 0,4% мас./об. и НВР 9% мас./об. АН представляет собой гиалуронат натрия, GG представляет собой желлановую камедь и МС представляет собой метилцеллюлозу;

на фиг. 4 показано влияние офтальмологических композиций по изобретению на конъюнктивит, вызванный гистамином, у морской свинки;

на фиг. 5 показаны различия в лечении, представленные средним показателем зуда в глазу, определенным как активное вещество-носитель с использованием средних значений, полученных методом наименьших квадратов (LSMeans), измеренных для трех концентраций биластина (биластин 0,2% мас./об., биластина 0,4% мас./об. и биластина 0,6% мас./об.) в разные моменты времени (минуты) после проведения конъюнктивальной аллергизации (CAC®): в начале исследования, через 16, 8 ч и 15 мин;

на фиг. 6 показаны средние оценки зуда в глазу (по шкале от 0 до 4), приведенные в разные моменты времени (минуты) после CAC®: в начале исследования, через 16, 8 ч и 15 мин.

Подробное описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что сочетание биластина, по крайней мере, с β -циклодекстрином и по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым воднорастворимым желатинирующим веществом или его приемлемой солью является оптимальным для офтальмологических применений, демонстрируя превосходное пролонгированное действие в глазу, что позволяет применять офтальмологическую композицию, содержащую биластин, один раз в сутки. Неожиданно, но эти результаты не наблюдались в доклинических исследованиях, как показано в примерах, относящихся к доклиническим и клиническим исследованиям.

Соответственно, в первом аспекте изобретение обеспечивает офтальмологическую фармацевтическую композицию, содержащую:

а) по крайней мере 0,4% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

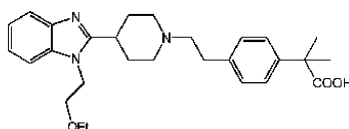
б) по крайней мере один β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из алкил- β -циклодекстрина, гидроксилалкил- β -циклодекстрина, карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей; и

с) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество, или его приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, желлановой камеди, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, альгиновой кислоты, повидона, каппа-каррагенана, альгинатной камеди, декстрана, сульфата декстрана, хитозана и их смесей;

и где значение pH композиции составляет от 4 до 9, включая как нижний, так и верхний пределы диапазона.

Биластин

Водная офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению содержит биластин формулы



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Это соединение, представляющее собой 2-[4-(2-{4-[1-(2-этоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1-пиперидинил}этил)фенил]-2-метилпропановую кислоту, также известно как биластин. Синтез биластина был описан в документах EP 0818454 A1, EP 0580541 A1 и EP 3040334 A1.

Биластин может быть в форме соли или сольвата, предпочтительно фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Изобретение также относится к "солям" соединений, описанных в настоящем документе. В качестве иллюстрации, указанные соли могут быть солями присоединения кислоты, солями присоединения оснований или солями металлов и могут быть синтезированы из исходных соединений, содержащих основной или кислотный фрагмент, путем обычных химических процессов, известных специалистам в данной области. Такие соли обычно получают, например, путем взаимодействия форм указанных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Неводные среды, такие как эфир,

этилацетат, этанол, ацетон, изопропанол или ацетонитрил, обычно являются предпочтительными. Иллюстративные примеры солей присоединения кислот включают неорганические соли присоединения кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат и т.д., органические соли присоединения кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, камфорсульфонат и т.д. Иллюстративные примеры солей присоединения основания включают соли неорганического основания, такие как, например, соли аммония и соли органических оснований, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, N,N-диалкиленэтанолламин, триэтанолламин, глутамин, основные соли аминокислот и т.д. Иллюстративные примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Термин "сольват" в соответствии с настоящим изобретением следует понимать как означающий любую форму активного соединения в соответствии с изобретением, которая имеет другую молекулу (наиболее вероятно, полярный растворитель), присоединенную к нему посредством нековалентной связи. Примеры сольватов включают гидраты и алкоголяты. Методы сольватации общеизвестны из уровня техники.

Соединения по изобретению также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры по настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, или азота на ^{15}N -обогащенный азот, включены в объем настоящего изобретения.

Концентрация по крайней мере 0,4% мас./об. означает, что более 4 мг биластина полностью растворяются, то есть без каких-либо значительных признаков выпадения осадка, только в 1 мл воды. В настоящем изобретении, если не указано иное, все проценты приведены в единицах отношения массы к объему. В другом варианте осуществления, биластин полностью растворяется в фармацевтической композиции по изобретению в концентрации по крайней мере 0,6% мас./об., предпочтительно по крайней мере 0,7% мас./об. В другом варианте осуществления биластин полностью растворяется в фармацевтической композиции по изобретению в концентрации по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по крайней мере 0,4% мас./об., по крайней мере 0,6% мас./об., по крайней мере 0,7% мас./об., по крайней мере 0,8% мас./об., по крайней мере 0,9% мас./об. или по крайней мере 0,6%, но не больше чем 1,0% мас./об. биластина, причем биластин полностью растворен. В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по крайней мере 0,4% мас./об., по крайней мере 0,6% мас./об., по крайней мере 0,7% мас./об., по крайней мере 0,8% мас./об., по крайней мере 0,9% мас./об. или по крайней мере 0,6%, но не больше чем 1,0% мас./об. биластина, причем биластин полностью растворен. В предпочтительном варианте осуществления биластин полностью растворен в фармацевтической композиции по изобретению в концентрации по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об.

Циклодекстрины

В контексте настоящего изобретения циклодекстрин (CD) представляет собой циклическую структуру, состоящую из 5 или больше β -D-глюкопиранозных звеньев, связанных в положениях 1,4, обычно имеющую 6 (α -циклодекстрин), 7 (β -циклодекстрин), 8 (γ -циклодекстрин) или 9 (δ -циклодекстрин) сахарных звеньев в одной молекуле циклодекстрина.

Значение MS (средняя молярная степень замещения) представляет собой среднее число молей групп заместителей на моль глюкопиранозы. Например, в случае β -циклодекстринов, среднее количество заместителей на ядро β -циклодекстрина можно рассчитать путем умножения значения MS на 7 (β -циклодекстрин содержит 7 сахарных звеньев на молекулу циклодекстрина). Определенное обозначение этого значения соответствует DS (степень замещения).

Как аморфные, так и кристаллические циклодекстрины входят в объем настоящей заявки. Используемый в настоящем документе термин "циклодекстрин" может относиться к циклодектрину или производному циклодекстрина. Циклодекстрины коммерчески доступны или могут быть синтезированы способами, хорошо известными в данной области. Примеры циклодекстринов включают, но ими не ограничиваются, модифицированные или немодифицированные α -, β -, γ - и δ -циклодекстрины. Циклодекстрины по настоящему изобретению представляют собой β -циклодекстрины. Производные циклодекстринов и, в частности, β -циклодекстринов по изобретению включают циклодекстрины, в которых некоторые или все OH группы превращены в OR группы. Указанные производные включают производные с C_1 -алкильными группами, например, метилированные, этилированные, пропилированные и бутилированные циклодекстрины, где R представляет собой метильную, этильную, пропильную или бутильную группу; производные с гидроксиалкилзамещенными группами, такими как, например, гидроксипропил-циклодекстрины или гидроксиэтилциклодекстрины, где R представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; разветвленные циклодекстрины, такие как связанные с мальтозой циклодекстрины; катионные циклодекстрины; четвертичный аммоний; анионные циклодекстрины, такие как карбоксиметилциклодекстрины, сульфаты циклодекстрина и сукцинаты циклодекстрина; амфотерные циклодекст-

рины, такие как карбоксиметилциклодекстрин и четвертичный аммониевый циклодекстрин. Другие конкретные модификации включают один или несколько гидроксиалкилэфирных (например, R представляет собой C_{1-6} алкиленгидроксид) фрагментов; один или несколько сульфоалкилэфиров (например, R представляет собой C_{2-6} алкилен SO_3^-); карбоксиалкильные (например, R представляет собой $C(O)C_{1-6}alkyl$) фрагменты; замещенные фенокси фрагменты; триптофановые фрагменты; или их смеси. Общее количество групп OR на молекулу циклодекстрина определяется как степень замещения/модификации.

В настоящем изобретении, циклодекстрин офтальмологической фармацевтической композиции представляет собой β -циклодекстрин. В предпочтительном варианте осуществления, β -циклодекстрин выбран из группы, состоящей из алкил- β -циклодекстрина, гидроксиалкил- β -циклодекстрина, карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей.

В одном из вариантов осуществления, β -циклодекстрин представляет собой алкил- β -циклодекстрин. Предпочтительные алкил- β -циклодекстрины включают метил- β -циклодекстрин; диметил- β -циклодекстрин; триметил- β -циклодекстрин; этил- β -циклодекстрин; диэтил- β -циклодекстрин; пропи-л- β -циклодекстрин; и бутил- β -циклодекстрин. В более предпочтительном варианте осуществления, β -циклодекстрин выбран из группы, состоящей из метил- β -циклодекстрина или диметил- β -циклодекстрина. В контексте настоящего изобретения, в случае использования термина "алкил- β -циклодекстрин", подразумевается, что он включает β -циклодекстрины, где алкильная группа является необязательно замещенной, за исключением гидроксиалкил- β -циклодекстринов.

Производные алкил- β -циклодекстрина предпочтительно имеют степень замещения/модификации от около 1 до около 18, от около 3 до около 16, от около 4 до около 14, от около 4 до около 12,6 и более предпочтительно от около 4 до 6.

В конкретном варианте осуществления, β -циклодекстрин не является алкенил- β -циклодекстрином, в частности, β -циклодекстрин не является гидроксибутирил- β -циклодекстрином.

В другом варианте осуществления, циклодекстрин представляет собой гидроксиалкил- β -циклодекстрин. Предпочтительные гидроксиалкил- β -циклодекстрины включают гидроксиэтил- β -циклодекстрин; гидроксипропил- β -циклодекстрин (который соответствует 2-гидроксипропил- β -циклодекстрину) и 2-гидроксибутил- β -циклодекстрин. В более предпочтительном варианте осуществления, циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD или HP- β -CD).

Производные гидроксиалкилциклодекстрина и, в частности, гидроксипропил- β -циклодекстрин, предпочтительно имеют степень замещения/модификации от около 1 до около 14, более предпочтительно от около 4 до около 8.

В другом варианте осуществления циклодекстрин представляет собой карбоксиалкил- β -циклодекстрин. Предпочтительные карбоксиалкил- β -циклодекстрины для использования в настоящем документе включают карбоксиметил- β -циклодекстрин и (2-карбоксиэтил)- β -циклодекстрин.

В другом варианте осуществления циклодекстрин представляет собой сульфоалкиловый эфир β -циклодекстрина. Предпочтительным сульфоалкиловым эфиром β -циклодекстрина для использования в настоящем документе является сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина.

Производные сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина предпочтительно имеют степень замещения/модификации от около 1 до около 14, предпочтительно от около 1 до около 7.

В предпочтительном варианте осуществления, циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из алкил- β -циклодекстрина, гидроксиалкил- β -циклодекстрина, карбоксиалкил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей.

В другом предпочтительном варианте осуществления, циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из гидроксиалкил- β -циклодекстрина, карбоксиалкил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из гидроксиалкил- β -циклодекстринов, сульфоалкилового эфира β -циклодекстринов и их смесей.

В примерах настоящего изобретения используются следующие β -циклодекстрины:

β -CD: β -циклодекстрин (Sigma-Aldrich Ref.: C4767-25G).

HP- β -CD: 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин со степенью замещения 5,6 (Sigma-Aldrich Ref.: 332607-5G).

HPB: 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин со степенью замещения 4,5 (Kleptose™ Roquette Pharma).

CM- β -CD: натриевая соль карбоксиметил- β -циклодекстрина со степенью замещения 3 (Sigma-Aldrich Ref.: 21906-5G).

DM- β -CD: гептакис(2,6-ди-О-метил)- β -циклодекстрин (Sigma-Aldrich Ref: H0513-5G).

SBE- β -CD: натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина - в соответствии с USP (фармакопея США) со степенью замещения 6,2-6,9 (Carbosynth Ref: SBECD).

В предпочтительном варианте осуществления циклодекстрин представляет собой фармацевтически приемлемый циклодекстрин.

В конкретном варианте осуществления, циклодекстрин присутствует в композиции в количестве от около 0,1 до около 50% мас./об. При этом мас./об. означает процентную концентрацию - отношение массы к объему (г/100 мл), например, когда циклодекстрин присутствует в композиции в количестве от около 0,1 до около 50%, означает, что он присутствует в количестве от около 1 до около 500 мг/мл. В настоящем изобретении все проценты приведены в единицах отношения массы к объему, если не указано иное. В конкретных вариантах осуществления циклодекстрин присутствует в количестве от около 0,25 до около 30%, от около 0,5 до около 25%, от около 1 до около 20%, от около 2 до около 15% или от около 3 до около 10% мас./об. В предпочтительном варианте осуществления циклодекстрин фармацевтической композиции по изобретению находится в концентрации по крайней мере 5% мас./об., но не больше, чем 15% мас./об., то есть около 50-150 мг/мл. Более предпочтительно циклодекстрин присутствует в количестве по крайней мере 8%, но не больше чем 10% мас./об. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению содержит 9% мас./об. циклодекстрина.

Желатинирующее вещество

Водорастворимые желатинирующие вещества относятся к веществам, которые могут повышать вязкость водного раствора, такого как офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению, без существенного изменения других его свойств, но которые при этом образуют гель, растворяясь в жидкой фазе в виде коллоидной смеси, которая образует структуру со слабой когезией. В предпочтительном варианте осуществления по крайней мере одно желатинирующее вещество представляет собой фармацевтически приемлемое желатинирующее вещество для офтальмологических целей.

В предпочтительном варианте осуществления по крайней мере одно желатинирующее вещество офтальмологической фармацевтической композиции по изобретению, или его приемлемая соль, выбрано из групп, состоящей из гиалуроновой кислоты, геллановой камеди, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, альгиновой кислоты, повидона, каппа-каррагенана, альгинатной камеди, декстрана, сульфата декстрана, хитозана и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество, или его приемлемая соль, выбрано из гиалуроновой кислоты, геллановой камеди и их смесей.

Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество представляет собой гиалуроновую кислоту или ее приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления, желатинирующее вещество или его приемлемая соль присутствует в водной композиции по изобретению в количестве от около 0,001 до около 2% мас./об., предпочтительно от около 0,003 до около 1% мас./об. В конкретных вариантах осуществления желатинирующее вещество присутствует в водной композиции по изобретению в количестве около 0,05%, около 0,1%, около 0,25%, около 0,50%, около 0,75%, около 1%, около 1,5% или около 2%. Все проценты приведены в единицах отношения массы к объему, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления, желатинирующее вещество присутствует в водной композиции по изобретению в количестве по крайней мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об., наиболее предпочтительно 0,1% мас./об.

В предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению содержит:

а) по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по крайней мере один β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из алкил- β -циклодекстрина, гидроксисалкил- β -циклодекстрина, карбоксисалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, сульфосалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по крайней мере 5% мас./об., но не более 15% мас./об.; и

с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по крайней мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

В конкретном варианте осуществления желатинирующее вещество представляет собой гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и имеет молекулярную массу не больше 600000 Да. Молекулярная масса желатинирующего вещества может быть измерена в соответствии с известными в данной области методами. Предпочтительно, но этим не ограничиваясь, среднюю молекулярную массу гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли можно определить посредством гелевой проникающей хроматографии в сочетании с многоугольным рассеянием лазерного света (SEC-MALLS).

Альтернативно, средняя молекулярная масса гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли также может быть определена с использованием истинной вязкости и уравнения Марка-Хувинка.

Другие варианты осуществления

В конкретном варианте осуществления, офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению дополнительно содержит, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер в качестве компонента, способствующего регулированию вязкости, выбранного из группы, состоящей из эфирного производного целлюлозы, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта и их смесей.

Водорастворимые полимеры относятся к гидрофильным полимерам, которые, по крайней мере, частично растворимы в воде. В предпочтительном варианте осуществления по крайней мере один водорастворимый полимер представляет собой фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер.

В предпочтительном варианте осуществления по крайней мере один водорастворимый полимер представляет собой эфирное производное целлюлозы, наиболее предпочтительно, метилцеллюлозу. В другом варианте осуществления по крайней мере один водорастворимый полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

В конкретном варианте осуществления водорастворимый полимер присутствует в водной композиции по изобретению в количестве от около 0,001 до около 15% мас./об., предпочтительно от около 0,01 до около 15% мас./об. В конкретных вариантах осуществления водорастворимый полимер присутствует в водной композиции по изобретению в количестве около 0,01%, около 0,05%, около 0,1%, около 0,25%, около 0,50%, около 0,75%, около 1%, около 3%, около 5%, около 7%, около 10%, около 13% или около 15%. Все проценты приведены в единицах отношения массы к объему, если не указано иное.

Производные эфира целлюлозы

В одном варианте осуществления, водорастворимый полимер представляет собой эфирное производное целлюлозы. Производное эфира целлюлозы относится к целлюлозе, причем гидроксильные группы целлюлозы были частично или полностью замещены для получения простых эфиров целлюлозы (-OR). В одном варианте осуществления, эфирное производное целлюлозы выбрано из группы, состоящей из алкилцеллюлоз, гидроксиалкилцеллюлоз, карбоксиалкилцеллюлоз и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления эфирное производное целлюлозы выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы и их смесей.

В одном из вариантов осуществления производное эфира целлюлозы представляет собой алкилцеллюлозу. Предпочтительные алкилцеллюлозы, используемые в настоящем документе, включают метилцеллюлозу (MC), этилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу и их смеси.

В одном из вариантов осуществления производное эфира целлюлозы представляет собой гидроксиалкилцеллюлозу. Предпочтительные гидроксиалкилцеллюлозы для использования здесь включают гидроксиметилцеллюлозу (HMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксиметилцеллюлозу (HPC) и этилгидроксиметилцеллюлозу.

В одном из вариантов осуществления производное эфира целлюлозы представляет собой карбоксиалкилцеллюлозу. Предпочтительные карбоксиалкилцеллюлозы, используемые в настоящем документе, включают карбоксиметилцеллюлозу (CMC). CMC и натрийкарбоксиметилцеллюлоза (CMCNa) являются эквивалентами.

Полиэтиленгликоль (PEG)

PEG также известен как полиэтиленоксид (PEO) или полиоксиэтилен (POE). В одном предпочтительном варианте осуществления, PEG представляет собой PEG с низкой молекулярной массой, то есть PEG, имеющий молекулярную массу от 300 до 1000 г/моль. Молекулярная масса PEG более предпочтительно составляет от 300 до 500 г/моль. В предпочтительном варианте осуществления, молекулярная масса составляет 400 г/моль, что соответствует PEG400.

В конкретном варианте осуществления композиция имеет осмоляльность, составляющую от около 200 до около 640 мОсм/кг, предпочтительно от около 250 до около 600 мОсм/кг. В предпочтительном варианте осуществления, осмоляльность составляет от около 240 до около 340 мОсм/кг. Осмоляльность офтальмологического фармацевтического раствора по изобретению может быть определена стандартными методами, хорошо известными в данной области. Предпочтительно, но этим не ограничиваясь, осмоляльность офтальмологического фармацевтического раствора по изобретению может быть определена путем измерения понижения температуры замерзания раствора с помощью осмометра.

В конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению может дополнительно содержать осмоляльные вещества или средства, регулирующие тоничность, выбранные из глицерина, сорбита, маннита, эритриола, арабита, ксилита, адонита, галактита, мальтита, макрогола, лактита и их смесей. В случае их присутствия указанные осмоляльные вещества или средства, регулирующие тоничность, содержатся в водной композиции по изобретению в количестве около 0,05%, около 0,1%, около 0,25%, около 0,50%, около 0,75%, около 1%, около 1,5%, около 1,6%, около 2%, около 3%, около 5%, около 7%, около 10%, около 13% или около 15%. В варианте осуществления, совместимом с предшествующим, ука-

занные осмоляльные вещества или средства, регулирующие тоничность, находятся в водной композиции по изобретению в количестве меньше чем 15, 13, 10, 7, 5, 3 или 2%. Все проценты приведены в единицах отношения массы к объему, если не указано иное.

В предпочтительном варианте осуществления, в случае их присутствия, осмоляльные вещества или средства, регулирующие тоничность, находятся в водной композиции по изобретению в количестве от 0,05 до 5% мас./об.

В конкретном варианте осуществления, изобретатели неожиданно обнаружили, что композиция по изобретению является стабильной и преимущественно не требует добавления консервантов, таких как хлорид бензалкония, имидазолидинилмочевина, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол, динатрий ЭДТА, тимеросал, хлорбутанол и сорбиновая кислота, которые, как известно, вызывают сухость глаз и раздражение глаз. Таким образом, в конкретном варианте осуществления, офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению не содержит консерванты.

В конкретном варианте осуществления композиция по изобретению содержит глицерин. Глицерин является синонимом глицерола. Предпочтительно глицерин находится в водной композиции по изобретению в количестве от 0,05 до 5% мас./об., более предпочтительно от 0,05 до 3% мас./об. В предпочтительном варианте осуществления глицерин присутствует в качестве средства, регулирующего тоничность, в концентрации не больше чем 2,5%. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению содержит глицерин в количестве около 1,6%, предпочтительно 1,61%. Все проценты приведены в единицах отношения массы к объему, если не указано иное.

pH

Водная фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно была разработана для офтальмологического применения и/или введения, то есть водная офтальмологическая фармацевтическая композиция адаптирована для этих целей. Известно, что физиологический pH глаза, в частности человеческого глаза, находится в диапазоне около 6,5-8,0.

В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая композиция имеет значение pH, составляющее от 4 до 9, включая как нижний, так и верхний пределы. В некоторых вариантах осуществления, значение pH водной офтальмологической фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3 или 9,4.

В отношении значений pH, необходимо учесть, что значение pH, равное 4, также может быть определено как соответствующее диапазону значений pH от 3,6 до 4,4. Аналогичным образом, значение pH, равное 9, также может быть определено как соответствующее диапазону pH от 8,6 до 9,4. В другом предпочтительном варианте осуществления значение pH фармацевтической композиции составляет 4,0, 5,5, 7,4, 8,0 или 9,0.

В одном из вариантов осуществления присутствует вещество, регулирующее уровень pH, выбранное из группы, состоящей из соляной кислоты, борной кислоты, уксусной кислоты, гидроксида натрия, гидроксида калия или их сочетания.

В одном из вариантов осуществления присутствует буферное вещество, выбранное из группы, состоящей из ацетатного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, боратного буфера или их сочетания.

В другом варианте осуществления композиция имеет pH в диапазоне, который поддерживает химическую, физическую и/или физиологическую стабильность биластина и хорошо переносится глазом.

Применения

Было установлено, что биластин является антагонистом H₁-гистаминового рецептора и, следовательно, может применяться в лечении и/или профилактике заболеваний, интенсивность которых, как известно, снижается при антагонизме H₁-гистаминового рецептора.

Соответственно аспект изобретения относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект изобретения относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H₁-гистаминового рецептора. Такими заболеваниями являются, например, аллергические заболевания или расстройства, или симптомы, вызванные аллергией.

В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в лечении и/или профилактике аллергического расстройства глаз, аллергического заболевания или аллергических симптомов. Предпочтительно аллергическое заболевание, расстройство или симптом выбран из ринита, риноконъюнктивита, аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, атопического кератоконъюнктивита, гигантского папиллярного конъюнктивита, раздражения глаз, зуда, покраснения, слезотечения, хемота, синдрома сухого глаза, сухого кератоконъюнктивита или синдрома слезной дисфункции. В предпочтительном варианте осуществления аллергическое заболевание или расстройство выбрано из ринита,

риноконъюнктивита, аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, атопического кератоконъюнктивита, гигантского папиллярного конъюнктивита и хемоза. В другом предпочтительном варианте осуществления аллергический симптом выбран из раздражения глаз, зуда, покраснения, слезотечения, синдрома сухого глаза, сухого кератоконъюнктивита или синдрома слезной дисфункции. В контексте настоящего изобретения синдром сухого глаза включает сухой кератит, сухой кератоконъюнктивит или синдром слезной дисфункции.

Предпочтительно изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в лечении и/или профилактике аллергического конъюнктивита. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, как определено выше, для применения при лечении и/или профилактике синдрома сухого глаза. В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к водной офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в одновременном лечении и/или профилактике аллергического конъюнктивита и синдрома сухого глаза.

Термин "лечение" или "лечить", в контексте настоящего описания, означает введение соединения или препарата по изобретению для облегчения или устранения заболевания или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с указанным заболеванием. "Лечение" также включает уменьшение интенсивности или устранение физиологических последствий заболевания.

Термин "уменьшение интенсивности" в контексте настоящего изобретения понимается как означающий любое улучшение положение пациента, подвергаемого лечению.

Термин "профилактика" или "предотвращать" в контексте настоящего описания означает введение соединения или композиции в соответствии с изобретением для снижения риска приобретения или развития заболевания или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с указанным заболеванием.

Фармацевтическая композиция

Выражение "водная офтальмологическая фармацевтическая композиция" относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей воду, подходящей для офтальмологического применения.

В одном варианте осуществления, биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции по изобретению в концентрации по крайней мере 0,4% мас./об. В другом варианте осуществления биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции по изобретению в концентрации по крайней мере 0,6% мас./об., предпочтительно по крайней мере 0,7%. В другом варианте осуществления биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции по изобретению в концентрации от 0,6 до 1,0% мас./об., предпочтительно в концентрации от 0,6 до 0,9% мас./об., более предпочтительно в концентрации, составляющей от 0,6 до 0,8%. Предпочтительно биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции по изобретению в концентрации 0,6% мас./об. При этом % мас./об. означает процентную концентрацию - отношение массы к объему (г/100 мл), например, когда биластин присутствует в композиции в количестве от около 0,6 до около 1,0%, означает, что он присутствует в количестве от около 6 до около 10 мг/мл. В настоящем изобретении все проценты приведены в единицах масса/объем, если не указано иное.

В одном варианте осуществления количество биластина в фармацевтической композиции по изобретению предпочтительно составляет больше 4500 мкг/мл, предпочтительно больше 6000 мкг/мл, предпочтительно больше 6500 мкг/мл, предпочтительно больше 7000 мкг/мл, предпочтительно больше 7500 мкг/мл, предпочтительно больше 8000 мкг/мл, предпочтительно больше 8500 мкг/мл, предпочтительно больше 9000 мкг/мл и более предпочтительно больше 9500 мкг/мл. В предпочтительном варианте осуществления, количество биластина в фармацевтической композиции по изобретению составляет меньше 10500 мкг/мл.

В конкретном варианте осуществления водная офтальмологическая фармацевтическая композиция содержит биластин, β -циклодекстрин и гиалуроновую кислоту или их приемлемую соль, причем биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции. В другом конкретном варианте осуществления водная офтальмологическая фармацевтическая композиция содержит биластин, гидроксипропил- β -циклодекстрин и гиалуроновую кислоту или их приемлемую соль, причем биластин полностью растворяется в водной офтальмологической фармацевтической композиции.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает такое количество лекарственного средства, которое при введении обеспечивает количество одного или нескольких фармацевтически активных веществ, содержащихся в нем, для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или терапии заболевания или болезненного состояния.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит терапевтически эффективное количество биластина.

Водная офтальмологическая фармацевтическая композиция по изобретению может содержать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Выражение "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к носителю, раз-

бавителю или адьюванту, который вводят с активным ингредиентом. Такими фармацевтическими вспомогательными веществами могут быть стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла на нефтяной основе, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителей, в частности для инъекционных растворов, предпочтительно используются водные или солевые водные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 21-е издание, 2005.

Экспципенты и вспомогательные вещества, необходимые для производства желаемой лекарственной формы для введения фармацевтической композиции по изобретению, будут зависеть, среди прочих факторов, от выбранного способа введения лекарственной формы. Указанные лекарственные формы для введения фармацевтической композиции будут изготовлены в соответствии с обычными способами, известными специалисту в данной области. Обзор различных методов введения активных ингредиентов, используемых вспомогательных веществ и способов их получения можно найти в "Tratado de Farmacia Galenica", C. Fauli i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Выражение "фармацевтически приемлемый" относится к композициям и молекулярным веществам, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергическую реакцию или подобную неблагоприятную реакцию, например желудочные расстройства, головокружение и тому подобное, при введении человеку или животному. Предпочтительно термин "фармацевтически приемлемый" означает, что вещество одобрено регулирующим органом штата или федерального правительства или включен в фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения на животных и, более конкретно, на человеке.

Композиции, описанные в настоящем документе, также необязательно дополнительно содержат одно или несколько офтальмологических вспомогательных веществ. Офтальмологические вспомогательные вещества включают, в качестве неограничивающих примеров по крайней мере одно вещество, выбранное из мукоадгезивного средства, консерванта, вещества, регулирующего уровень pH, вещества, регулирующего тоничность, буферного вещества, антиоксиданта, хелатирующего вещества, противомикробного консерванта, химического консерванта, компонента, способствующего регулированию вязкости, или их сочетания. В конкретном варианте осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит водорастворимый полимер, как определено выше.

В конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению не содержит кортикостероид.

В предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая фармацевтическая композиция содержит:

- а) по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;
- б) по крайней мере один гидроксилалкил β -циклодекстрин, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по крайней мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.
- с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по крайней мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.
- д) от 0,001 до 15% мас./об. по крайней мере одного фармацевтически приемлемого водорастворимого полимера, выбранного из группы, состоящей из эфирного производного целлюлозы, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта и их смесей; и
- е) от 0,05 до 5% ма./об. по крайней мере одного средства, регулирующего тоничность, выбранного из группы, состоящей из глицерина, сорбита, маннита, эритриола, арабита, ксилита, рибита, галактида, мальтита, макрогола, лактита, и их смесей.

В другом предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая фармацевтическая композиция содержит:

- а) по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;
- б) по крайней мере один гидроксилалкил β -циклодекстрин, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по крайней мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.
- с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по крайней мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.
- д) от 0,001% до 15% мас./об. эфирного производного целлюлозы и
- е) от 0,05 до 5% мас./об. глицерина.

В более предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая фармацевтическая композиция содержит:

- а) по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше, чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтиче-

ски приемлемой соли или сольвата, причем биластин или его соль или сольват полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

b) по крайней мере один гидроксикал β-циклодекстрин, причем концентрация указанного β-циклодекстрина составляет по крайней мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.

c) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по крайней мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

d) от 0,005 до 0,1% мас./об. метилцеллюлозы и

e) от 0,5 до 2% мас./об. глицерина.

В приведенной ниже табл. 1 приведен перечень типичных ингредиентов, подходящих для типичного предпочтительного состава офтальмологической композиции по настоящему изобретению, и необходимые массо-объемные проценты для этих ингредиентов. Следует учесть, что нижеследующая табл. 1 приведена в качестве примера и что из таблицы могут быть добавлены или удалены определенные ингредиенты и концентрации определенных ингредиентов могут быть изменены, в тоже время композиция может оставаться в пределах объема настоящего изобретения, если специально не указано иное.

Таблица 1. Пример предпочтительного состава офтальмологической композиции по настоящему изобретению и необходимых массо-объемных процентов для этих ингредиентов

Ингредиент	Масса/Объем %
Биластин	0,6
β-циклодекстрин (гидроксипропил-β-циклодекстрин)	9,0
Желатинирующее вещество (гиалуронат натрия)	0,1
Средство, регулирующее тоничность (глицерин)	1,61
Компонент, способствующий регулированию вязкости (метилцеллюлоза)	0,01
Вещество, регулирующее уровень pH (NaOH или HCl)	Достаточное для достижения pH=7,4
Очищенная вода	Достаточное для достижения 100%

Лекарственные формы

Примеры фармацевтических композиций включают любую жидкую композицию для местного введения в глаз. Жидкие формы представляют собой растворы, суспензии или эмульсии.

Примеры подходящих препаратов для местного введения в глаз включают офтальмологические капли (то есть глазные капли или искусственную слезу), офтальмологические эмульсии и офтальмологические мази. В конкретном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению находятся в форме офтальмологических препаратов в виде офтальмологических капель. Офтальмологические препараты могут включать подходящее противомикробное средство. В предпочтительном варианте осуществления, офтальмологические препараты не включают консервант. В более предпочтительном варианте осуществления, офтальмологические препараты не включают консервант, выбранный из хлорида бензалкония, имидазолидинилмочевины, метилпарабена, пропилпарабена, феноксиэтанола, динатрия ЭДТА, тимеросала, хлорбутанола и сорбиновой кислоты.

Настоящее изобретение относится к офтальмологической фармацевтической композиции, определенной выше. В предпочтительном варианте осуществления, указанная офтальмологическая фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для применения один раз в сутки.

Следующие примеры являются просто иллюстрацией некоторых вариантов осуществления изобретения и не могут рассматриваться как ограничивающие его каким-либо образом.

Примеры

Вещества и методы

Использовались следующие вещества: биластин (поставляется компанией Sai Life Sciences, партия 5000011325); циклодекстрины, описанные выше как β-CD, HP-β-CD, HPB, CM-β-CD, DM-β-CD и SBE-β-CD; метилцеллюлоза 1500 (MC1500) (Acofarma); геллановая камедь (GG) (Kelcogel CG-LA, CPKelco), гиалуронат натрия (Caref) и глицерин (Merck-Millipore). Вода, используемая в следующих примерах, представляла собой очищенную воду, полученную с использованием системы очистки воды Elix® от компании Merck-Millipore.

Пример 1. Стабильность при концентрации выше 6,5 мг/мл биластина при 25°C, в присутствии 9% различных β-циклодекстринов в водных растворах при разных значениях pH

В этом примере показана стабильность растворов биластина в концентрации выше 6,5 мг/мл (0,65% мас./об.) в присутствии 9,0% мас./об. пяти циклодекстринов β-CD, HP-β-CD, CM-β-CD, DM-β-CD и SBE-β-CD в водных растворах при различных значениях pH. Каждое значение pH получали путем регу-

лирования, начиная с основного раствора, как указано ниже.

Биластин в небуферных растворах (регулирование значения pH)

а) Раствор биластина 7 мг/мл в основной среде: в мерный сосуд объемом 10 мл добавляли 70 мг биластина. Добавляли приблизительно 5 мл деионизированной воды и затем по каплям добавляли 1М NaOH при встряхивании смеси до тех пор, пока весь биластин не растворился. Затем добавляли 900 мг соответствующего циклодекстрина и смесь встряхивали до полной солюбилизации циклодекстрина (за исключением конкретного примера с использованием β -CD, который не приводил к полной солюбилизации). Затем объем доводили до 10 мл.

б) 900 мкл каждого из пяти растворов биластин+циклодекстрин, полученных на стадии а, перенесли в отдельные пробирки Эппендорфа.

с) При необходимости, в каждой пробирке Эппендорфа уровень pH доводили до желаемого значения осторожным добавлением 50% AcOH, 1М HCl или 1М NaOH.

$t_0=0$ дней

Растворы выдерживали при перемешивании при 30°C в течение 1 ч, после чего измеряли концентрацию биластина.

$t_1=7$ дней

После анализа в момент t_0 растворы выдерживали в течение 7 дней в термостатированной комнате при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ без перемешивания и проводили повторный анализ.

Каждую пробирку Эппендорфа помещали в инкубатор (инкубатор-шейкер VWR®) при постоянном перемешивании (100 об/мин) и инкубировали при температуре 30°C в течение 1 ч. Затем образцы по 1,5 мл из каждой пробирки Эппендорфа центрифугировали в течение 0,5 ч при 12500 об/мин (термостатированная центрифуга SIGMA 2-16P) для удаления твердых частиц биластина. Образцы супернатанта соответствующим образом разбавляли (1:100) для определения концентрации биластина. Концентрацию биластина измеряли с использованием диодно-матричного спектрофотометра Hewlett Packard 8452A. Анализы выполняли в трех экземплярах. Результаты представлены ниже.

Таблица 2. Концентрация биластина (целевое значение 7 мг/мл) в присутствии 9% мас./об. различных циклодекстринов в небуферных водных растворах при различных значениях уровня pH в момент времени t_0

pH	4,0	5,5	7,4	8,0	9,0
β -CD	7,0	7,0	6,9	7,0	6,9
HP- β -CD	6,4	6,6	6,6	6,6	6,7
CM- β -CD	6,5	6,6	6,7	6,7	6,8
DM- β -CD	6,7	6,8	6,8	6,7	6,8
SBE- β -CD	6,6	6,8	6,9	6,7	6,8

Отклонение от 7 мг/мл в значениях концентрации биластина обусловлено эффектом разбавления после стадии регулирования уровня pH.

Таблица 3. Концентрация биластина (целевое значение 7 мг/мл) в присутствии 9% мас./об. различных циклодекстринов в небуферном водном растворе при разных значениях pH в момент времени t_1 (7 дней)

pH	4	5,5	7,4	8	9
β -CD	7,2	7,3	7,2	7,1	7,2
HP- β -CD	6,7	6,8	6,8	6,9	6,8
CM- β -CD	6,6	6,8	6,8	6,8	6,9
DM- β -CD	6,7	6,9	6,8	6,9	6,9
SBE- β -CD	6,6	6,8	6,9	6,8	6,8

Через 1 неделю значения все еще превышали 6,5 мг/мл. По сравнению с результатами в момент времени t_0 , наблюдается небольшое, но общее увеличение концентрации биластина, которое вызвано незначительным испарением растворителя.

Этот пример показывает, что биластин в концентрации выше 6,5 мг/мл стабилен в небуферных растворах через 1 ч при температуре 30°C и через 7 дней при 22°C для диапазона pH от 4,0 до 9,0. Эти результаты представлены на фиг. 1 (t_0) и фиг. 2 (t_1).

Пример 2. Биоадгезия к поверхности глаза биластина 0,4% масса/об. и HPB 9% в различных композициях

Биоадгезию биластина 0,4% мас./об. и HPB 9% композиций в глазу животных (крысы) измеряли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). Композиции различались по вязкости и содержанию средств, регулирующие тоничность: метилцеллюлоза и глицерин; и желатинирующего вещества: гиалуронат натрия и/или геллановая камедь. Добавление позитрон-излучающей метки 18FDG позволило измерить среднее время удерживания каждой композиции в ткани глаза крысы.

Таблица 4. Среднее время удерживания в глазу (ART) композиций по изобретению, содержащих биластин 0,4% мас./об. и НРВ 9%

Глицерин	Метилцеллюлоза	Геллановая камедь	Гиалуронат натрия	ART/мин
	---	---	---	80,8
1,61%	0,01%	---	---	59,9
	---	0,2%	---	99,7
1,61%	0,01%	0,2%	---	108,7
	---	---	0,1%	110,4
1,61%	0,01%	---	0,1%	105,7
	---	0,2%	0,1%	111,3
1,61%	0,01%	0,2%	0,1%	107,2

В табл. 4 показано, что наибольшее время удерживания или биоадгезия на слизистой глаза достигается в случае, когда гиалуронат натрия (НА), геллановая камедь (GG) или смесь АН и GG используются в сочетании с биластином и циклодекстрином НРВ с или без метилцеллюлозы (МС) и глицерина. Соответственно, результаты показывают, что, по крайней мере, GG или НА пригодны для увеличения времени удерживания в глазу композиции, содержащей биластин и НРВ, а также, необязательно, МС и глицерин. Результаты представлены на фиг. 3.

Пример 3. Доклиническая эффективность офтальмологических композиций *in vivo*

Животная модель

Использовали самцов морских свинок Данкин-Хартли с массой 300-349 г при получении (Harlan Laboratories Inc./Envigo) и содержавшихся в стандартных условиях (2 животных на клетку). Животных (6-10 на группу) повторно использовали после "отмывочного" периода, составляющего по крайней мере 4 дня между двумя последовательными использованиями, для обеспечения полного восстановления конъюнктивы глаза.

Процедура эксперимента

Две водные офтальмологические композиции биластина получали с концентрацией биластина 0,4% и 0,6% мас./об. Обе композиции также содержали НРВ с концентрацией 90 мг/мл, метилцеллюлозу с концентрацией 0,1 мг/мл, гиалуронат натрия с концентрацией 1 мг/мл и глицерин с концентрацией 16,1 мг/мл.

Офтальмологические препараты вводили путем инстилляций в правый глаз (25 мкл), сохраняя животное в неподвижном состоянии в течение 2-3 мин, чтобы обеспечить сохранение продукта в конъюнктивальном мешке. Затем в левый глаз вводили аналогичный объем соответствующего носителя или 0,9% NaCl в случае доступных на рынке глазных капель. У каждого животного был свой положительный контроль.

По истечении установленного времени (оно может составлять от 10 мин до 24 ч) острый конъюнктивит индуцировали введением раствора дигидрохлорида гистамина (5% в NaCl 0,9%, 25 мкл/глаз) в каждый глаз, сохраняя животное в неподвижном состоянии в течение 2-3 мин. Реакцию на гистамин оценивали через 30 мин после его применения.

Для каждого глаза оценивали следующие параметры: степень отека (хемоз конъюнктивы), покраснение конъюнктивы и инъекция сосудов (гиперемия конъюнктивы) и слезная секреция (эпифора). Степень тяжести оценивали в соответствии с субъективной шкалой от 0 до 4 (руководящий принцип испытаний ОЭСР № 405: 0=нормальная; 1=минимальная; 2=умеренная; 3=интенсивная; 4=тяжелая). Результат сложения индивидуальных баллов каждого параметра в каждом глазу (суммарный балл от 0 до 12) рассматривался как среднее значение общей степени конъюнктивита.

Статистические исследования

Композиции, которые не достигли статистической значимости или композиции, которые достигли статистической значимости, но которые вызывали антагонизм к действию гистамина, в процентах $\leq 30\%$, рассматривались в качестве неактивных. Для каждой обработки определяли средние значения общего балла для контрольного глаза (левый) и для глаза, обработанного антигистамином (справа). Кроме того, процент ингибирования (среднее фармакологического эффекта) вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Ингибирование(\%)} = \frac{(\text{контрольная оценка} - \text{оценка лечения})}{\text{контрольная оценка}} \times 100$$

Статистический анализ включал использование непараметрических тестов "знаковый ранговый критерий Уилкоксона" (парные данные) и "U-критерия Манна-Уитни" (для независимых данных) для сравнения каждой обработки с соответствующим контролем и определить различия между обработками соответственно. Статистически значимые различия учитывались при значении $p < 0,05$.

Эффект коммерческих композиций

Азеластин 0,5 мг/мл (Aflunon®) был активен через 9 ч после применения (38,4%-ное ингибирование гистамин-индуцированных эффектов), но не через 12 ч (19,2%-ное ингибирование). Олопатадин в дозе 1

мг/мл (Opatanol®) обеспечивал гораздо более длительную активность, так как его ингибирующая активность наблюдалась через 24 ч после введения (ингибирование 38,0%). Наблюдаемые различия между азеластином и олопатадином в этой модели (см. фиг. 4) согласуются с предыдущими данными, сравнивающими продолжительность антигистаминной активности коммерческих препаратов для местного лечения сезонного аллергического конъюнктивита с использованием модели гистамин-индуцированной проницаемости конъюнктивальных сосудов у морской свинки. (Beauregard C, Stephens D, Roberts L, Gamache D and Yanni J. Duration of action of topical antiallergy drugs in a Guinea pig model of histamine-induced conjunctival vascular permeability. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007, 23: 315-20). Привлекает внимание тот факт, что в клинических исследованиях на человеке была подтверждена увеличенная длительность действия 0,2% раствора олопатадина в этой животной модели гистамин-индуцированной транссудации (Vogelsohn CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy Asthma Proc.* 2004, 25: 69-75).

Эффект концентраций биластина

Получали композицию биластина 4 мг/мл (0,4% мас./об.), описанную выше, и определяли продолжительность действия. Аналогично азеластину в концентрации 0,5 мг/мл, активность, полученная с этой композицией против гистамин-индуцированного конъюнктивита у морских свинок, остается значительной вплоть до 9 ч после его применения (36,4% ингибирование, фиг. 4).

Также получали композицию биластина 6 мг/мл (0,6% мас./об.), описанную выше, и его активность сравнивали с активностью биластина 4 мг/мл. Полученные результаты указывают на незначительное улучшение с точки зрения процента ингибирования с самой высокой концентрацией биластина как через 9 ч (40,5 и 36,4% ингибирования), так и через 12 ч дозирования (29,0 и 20,4% ингибирования). Не обнаруживали статистических различий в любой момент времени. Олопатадин в концентрации 1 мг/мл демонстрировал значительную активность (ингибирование 75,9 и 63,9% через 9 и 12 ч после дозирования соответственно) в те же промежутки времени. Был сделан вывод, что увеличение концентрации биластина не вызвало заметного улучшения с точки зрения эффективности и продолжительности эффекта.

Эффект метилцеллюлозы

Сравнивали эффективность эквивалентных композиций биластина 0,4% мас./об. с и без метилцеллюлозы 0,1 мг/мл. Обе композиции также содержали НРВ 100 мг/мл, гиалуронат натрия 1 мг/мл и геллановую камедь 2 мг/мл. Через 9 ч после введения дозы оба препарата были определенно активными (44,7 относительно 47,4% антагонизма гистамин-индуцированных эффектов соответственно). Эти результаты показывают, что метилцеллюлоза не оказывает влияние соответствующим образом на продолжительность активности биластина 0,4% мас./об.

Эффект глицерина

Сравнивали эффективность эквивалентных композиций биластина 0,4% мас./об. с и без глицерина 16,1 мг/мл. Обе композиции также содержали НРВ 100 мг/мл, метилцеллюлозу 0,1 мг/мл, гиалуронат натрия 1 мг/мл и геллановую камедь 2 мг/мл. Через 9 ч после дозирования оба препарата были активными (33,5 относительно 45,8% ингибирования для композиций с и без глицерина соответственно). Через 12 ч после дозирования оба препарата были определенно неактивными (24,5 относительно 26,7% антагонизма соответственно). Не обнаруживали статистических различий в любой момент времени. Эти результаты показывают, что глицерин не оказывает влияние соответствующим образом на продолжительность активности композиции биластина 0,4% мас./об.

Пример 4. Клиническая эффективность офтальмологических композиций *in vivo*

В этом примере, а также в табл. 5-6 и на фиг. 5-6, показаны результаты одноцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого с подбором доз исследования второй фазы по оценке эффективности офтальмологического раствора биластина (0,2% мас./об. 0,4% мас./об. и 0,6% мас./об.) по сравнению с носителем для лечения аллергического конъюнктивита на модели конъюнктивальной аллергии (ORA-CAC®).

Водные офтальмологические препараты биластина получали при концентрации биластина 0,2% мас./об., 0,4% и 0,6% мас./об. Композиция носителя не содержала биластин. Вспомогательные вещества были такими, как указано выше в табл. 1, то есть также включали НРВ 90 мг/мл, метилцеллюлозу 0,1 мг/мл, гиалуронат натрия 1 мг/мл и глицерин 16,1 мг/мл.

CAC® представляет собой стандартизированную модель для изучения методов лечения аллергического заболевания глаз. CAC® вызывает признаки и симптомы аллергического заболевания глаз (например, покраснения глаз, отек слезотечение и зуд глаз) путем прямого введения аллергена в конъюнктиву.

Одну дозу (по одной капле на каждый глаз) назначенного исследуемого препарата вводили за 15 мин, 8 или 16 ч перед проведением исследования CAC® и оценки признаков и симптомов аллергического конъюнктивита. Исследование состояло из восьми посещений в течение примерно шести-десяти недель. Эффективность оценивали с использованием модели CAC®, выполненной ORA, Inc., Andover, Massachusetts, United States, 01810. Модель CAC® включает период скрининга, лечения и наблюдения.

В период скрининга, при посещении 1, субъекты подписывали информированное согласие и прово-

дили кожный тест на аллергию. Во время посещения 2 каждый испытуемый подвергался билатеральному титрованию САС® с использованием аллергена, на который у испытуемых была положительная реакция на кожный тест. Субъекты, вызывающие положительную реакцию после САС®, подвергались подтверждению САС® при посещении 3 с использованием того же самого аллергена, с которым они квалифицировались при посещении 2.

Период лечения начинался при посещении 4а после рандомизации субъектов. При этом посещении субъекты получали амбулаторную дозу лекарственного средства, для получения которой пациенты были рандомизированы. Приблизительно через 16 часов после инстилляций исследуемого препарата, субъекты подвергались САС® при посещении 4b. При посещении 5а субъекты получали амбулаторную дозу того же самого исследуемого лекарственного средства. Приблизительно через 8 ч после инстилляций исследуемого препарата субъекты получали САС® при посещении 5b. Субъекты получали последнюю дозу исследуемого лекарственного средства при посещении 6 приблизительно за 15 мин перед САС®.

В период наблюдения, в день 29 (± 3), осуществляли наблюдение за всеми пациентами путем общения по телефону. В табл. 5 представлено краткое описание графика посещения.

Таблица 5. Краткое описание графика посещения

Посещение 1 (день -50 до -22):	Скрининг/Информированное согласие/Кожный тест
Посещение 2 (день -21 $\pm$ 3):	Титрование САС®
Посещение 3 (день -14 $\pm$ 3):	Подтверждение САС®
Посетите 4а (день 1):	Включение в исследование/Рандомизация/Амбулаторная инстиляция
Посещение 4b (День 1; 16 часов после посещения 4а):	16-ти часовая продолжительность действия САС®
Посещение 5а (день 15 $\pm$ 3):	Амбулаторная инстиляция
Посещение 5b (День 15 $\pm$ 3; 8 часов после посещения 5а):	8-ми часовая продолжительность действия САС®
Посещение 6 (день 22 $\pm$ 3):	Амбулаторная инстиляция/начало действия САС® в течении 15 мин
День 29 ($\pm$ 3):	Общение по телефону с целью наблюдения за пациентом

Для регистрации около 120 субъектов в одном (1) центре проведения исследования отбирали в сумме 220 субъектов. Основная цель заключалась в измерении зуда глаз как основного симптома аллергического конъюнктивита.

В модели САС® каждому пациенту вводили лекарственное средство или носитель и подвергали воздействию аллергена в определенные моменты времени провокации. Время провокации в исследовании составляло 15 мин, 8 и 16 ч после введения дозы. После этого измеряли зуд в моменты времени 3, 5 и 7 мин после провокации при посещениях 4b (16 ч после инстилляций исследуемого лекарственного средства), 5b (8 ч после инстилляций исследуемого лекарственного средства) и 6 (15 мин после инстилляций). Пациентов просили оценить зуд в глазах по шкале от 0 до 4 (с шагом повышения пол-единицы), чтобы получить оценки зуда, и в каждой оценке 0 был самой низкой, а 4 было самой высокой оценкой. Таким образом, пациенты получали три дозы лекарственного средства или носителя, и за каждой дозой следовала провокация аллергеном, а потом субъект оценивал зуд в глазах описанным выше способом.

Успех лечения определялся тем, что по крайней мере одна концентрация офтальмологического раствора биластина демонстрировала клиническую эффективность по сравнению с носителем по крайней мере на 0,5 единицы для всех 3 моментов времени после САС® и по крайней мере на 1 единицу для большинства моментов времени после САС®. Результаты этих исследований в эти моменты времени представлены в табл. 6, и эти данные представлены в виде графика на фиг. 5 и 6.

Таблица 6. Различия средней оценки лечения зуда в глазах, определенные как Активное вещество-Носитель с использованием метода наименьших квадратов (LSMeans).

Посещение	Посещение 4b (Продолжительность 16 ч)			Посещение 5b (Продолжительность 8 ч)			Посещение 6 (Продолжительность 15 мин)		
	3	5	7	3	5	7	3	5	7
Контрольный момент времени (мин)									
Биластин 0,2% масса/об.	-0,776*	-0,861*	-0,742*	-1,097	-1,118	-1,205	-1,859	-1,657	-1,463
Биластин 0,4% масса/об.	-0,857*	-0,926*	-0,843*	-1,340	-1,206	-1,152	-1,812	-1,459	-1,283
Биластин 0,6% масса/об.	-1,444	-1,649	-1,546	-1,694	-1,685	-1,762	-2,137	-1,984	-1,831

* Отсутствует клиническая значимость различий лечения.

Биластин в концентрации 0,6% мас./об. имел клинически значимые различия в ослаблении зуда в глазах через 15 мин (посещения 6b), 8 ч (посещения 5b) и 16 ч (посещения 4b) после инстилляций исследуемого препарата. Биластин 0,2% мас./об. и 0,4% мас./об. имели клинически значимые различия в лечении зуда в глазах через 15 мин (посещения 6) и 8 ч (посещения 5b) после инстилляций исследуемого препарата. Все концентрации биластина показали статистически значимые отличия от носителя в лечении зуда в глазах при всех посещениях.

Как видно из табл. 6 и фиг. 5-6, биластин в концентрации 0,6% мас./об. имел единственную аналитическую концентрацию, которая была клинически и статистически эффективной, при введении за 16 ч до САС® (посещения 4b), для лечения зуда в глазах. Эти данные являются особенно неожиданными, поскольку до проведения этого САС® исследования отсутствовали какие-либо признаки того, что композиция биластина в концентрации 0,6% мас./об. будет высоко эффективной, ослабляя зуд в глазах через 16 ч после инстилляций.

В предшествующих доклинических исследованиях (например, в предыдущем примере), в которых оценивали *in vivo* эффективность офтальмологических композиций биластина в концентрации 4 мг/мл (0,4% мас./об.) и 6 мг/мл (0,6% мас./об.) на модели острого конъюнктивита у морской свинки был сделан вывод, что повышение концентрации биластина с 0,4 до 0,6% мас./об. не повлекло за собой заметного улучшения с точки зрения эффективности и продолжительности эффекта. Биластин 0,6% мас./об. рассматривали как активный через 9 ч после применения, но не через 12 ч. Было также подтверждено, что 1 мг/мл олопатадина (Opatanol®) обеспечивает гораздо более длительную активность, поскольку его ингибирующая активность наблюдается через 24 ч после введения дозы. Интересно, что данные из уровня техники подтверждают в клинических исследованиях на человеке длительную продолжительность действия 0,2% раствора олопатадина в этой животной модели гистамин-индуцированной транссудации. (Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. Allergy Asthma Proc. 2004, 25: 69-75). В другом клиническом исследовании, ослабление зуда в глазах, обеспечиваемое композицией олопатадина 0,77%, сохраняется в течение 24 ч. (Torkildsen G., Narvekar A., Bergmann M. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge model. Clinical Ophthalmology 2015:9 1703-1713).

В другом исследовании антигистаминные эффекты биластина и олопатадина сравнивали на модели гистамин-индуцированной проницаемости сосудов конъюнктивы у морских свинок. Для определения *in vivo* антигистаминной активности, морским свинкам давали субконъюнктивальную провокационную пробу с гистамином после предварительной обработки местным лекарственным средством или носителем и внутривенного введения красителя Эванса синего. В случае, когда биластин вводили за 2-8 ч до провокационной пробы с гистамином, 50%-ная эффективность не достигалась, тогда как олопатадин поддерживал значение ED₅₀ ниже 0,1%. (May 2008, Volume 49, Issue 13, ARVO Annual Meeting Abstract, Comparative Effects of Olopatadine, Bepotastine, and Биластин on Conjunctival Mast Cell Stabilization and Histamine-Induced Vascular Permeability, C. Beauregard; D. J. Stephens; S. T. Miller; L. Roberts; D. A. Gamache; J. M. Yanni). Соответственно, до настоящего времени из уровня техники явным образом следует, что биластин не способен соответствовать эффективности или продолжительности антигистаминного действия олопатадина *in vivo*.

Однако неожиданно, что данные, представленные в табл. 6 и на фиг. 5-6, показывают, что биластин в концентрации 0,6% мас./об. обеспечивает статистически значимое ослабление зуда в глазу через 16 ч

по сравнению с носителем, определяемое посредством модели САС®, обеспечивая введение один раз в сутки дозы препарата с содержанием биластина больше, чем 0,4% мас./об. при лечении зуда в глазу, ассоциированного с аллергическим конъюнктивитом.

Ограничения, относящиеся к доступным в настоящее время лекарственным средствам, такие как необходимость в многократных ежедневных дозах и глазные побочные эффекты, могут привести к плохому соблюдению режима лечения или прекращению лечения, в частности если негативное влияние на качество жизни рассматривается как бремя, которое превышает накладываемое самим аллергическим конъюнктивитом. Кроме того, было показано, что схемы однократного приема в сутки лекарственного средства значительно способствуют соблюдению пациентом режима лечения, снижению риска пропуска доз и, вероятно, улучшению результатов лечения и контроля над симптомами.

Таким образом, пациенты, испытывающие затруднения в лечении своих симптомов аллергического конъюнктивита при введении одной дозы своих противоаллергических глазных капель и, соответственно, необходимость применения второй дозы, могут извлечь выгоду из повышенного удобства схемы однократного суточного введения дозы композиции с содержанием биластина по крайней мере 0,4% мас./об.

Пример 5. Биораспределение офтальмологических композиций *in vivo* в глазу

Этот пример подтверждает результаты примера 4, показывая, что биластин в офтальмологических композициях по изобретению, при введении в глаза кролика, обнаруживается, в основном, в конъюнктиве, по сравнению с тканями роговицы, радужной оболочки, сетчатки и хрусталика.

Водные офтальмологические композиции биластина получали при концентрации биластина 0,6% масса/об. Вспомогательные вещества были такими, как указано выше в табл. 1, то есть также содержали НРВ 90 мг/мл, метилцеллюлозу 0,1 мг/мл, гиалуронат натрия 1 мг/мл и глицерин 16,1 мг/мл.

Результаты этого примера получали в соответствии со следующими правилами надлежащей лабораторной практики:

Real Decreto (Королевский указ) 1369/2000 от 19 июля (Испания)

Принципы надлежащей лабораторной практики ОЭСР (пересмотренные в 1997 г.), ENV/MC/CHEM (98) 17;

Директива комиссии Европейского экономического сообщества 2004/10/ЕС от 11 февраля 2004 г.;

Arrêté du 14 Mars 2000 (Франция), 2004/10/ЕС

OECD ENV/JM/MONO (2002) 9, 25 июня 2002 г

Отраслевая инструкция Управления по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA) - валидация биоаналитического метода - май 2018 г. и

Руководство Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) по валидации биоаналитических методов ЕМЕА/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr 2 - июль 2011

В качестве испытуемых были выбраны 42 голландских кролика в возрасте 4-5 месяцев. Масса животных в начале лечения составляла от 1,6 до 2,1 кг.

Уход за животными и условия содержания животных

Акклиматизация	12-14 дней
Ветеринарная экспертиза	По прибытии и до начала лечения животных осматривал ветеринарный врач.
условия	Оптимальные гигиенические условия за барьерной системой. Кондиционеры с 14-16 воздухообменами в час и постоянно контролируемой средой с диапазонами комнатной температуры 19-21°C и влажности от 50 до 85%. 12 часов дневного света/12 часов темноты.
Размещение	Отдельные клетки из полифениленоксида (65,3 x 65,3 x 47 см).
Рацион питания	Стандартный гранулированный корм для кроликов Teklad 2030C в неограниченном количестве (поставляется Envigo RMS, S.L.).
Вода	Водопроводная вода в бутылках в неограниченном количестве
Программа обогащения среды	Для снижения стресса, улучшения самочувствия и улучшения поведения были поставлены различные типы веществ, специфичных для этого вида.

Животным однократно вводили 30 мкл офтальмологической композиции в каждый глаз. Офтальмологическую композицию наносили непосредственно на оба глаза каждого животного с помощью автоматической пипетки. Для каждого глаза использовали новый наконечник пипетки.

Глаза исследуемых животных не промывали после инстилляции. Животных взвешивали перед введением и наблюдали после введения для регистрации любых возможных клинических проявлений.

В каждый контрольный момент времени умерщвляли от двух до трех животных (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12

и 24 ч) и из обоих глаз отбирали следующие ткани: внутриглазную жидкость, стекловидное тело, роговицу, конъюнктиву, радужная оболочка/цилиарное тело, хрусталик и сетчатку глаза. Непосредственно после отбора образцов, все твердые матрицы взвешивали (с точностью до 4 знака), чтобы определить количество каждой отобранной ткани.

Концентрацию биластина определяли методом ЖХ-МС/МС.

Анализ биластина выполняли в соответствии с аналитическими методами:

РКН/МОА/1022 для плазмы кролика,

РКН/МОА/1042 для внутриглазной жидкости кролика,

РКН/МОА/1043 для стекловидного тела кролика,

РКН/МОА/1028 для гомогената роговицы кролика,

РКН/МОА/1041 для гомогената радужной оболочка/цилиарного тела (иридоцилиарная зона) кролика,

РКН/МОА/1036 для гомогената конъюнктивы кролика,

РКН/МОА/1032 для гомогената хрусталика кролика,

РКН/МОА/1029 для гомогената сетчатки/сосудистой оболочки глаза кролика, которые были ранее разработаны и утверждены в Eurofins|ADME BIOANALYSES в соответствии с Отраслевыми инструкциями Управления по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA)- Валидация биоаналитических методов, май 2018 г., и Руководством Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) - ЕМЕА/СНМР/ЕВР/192217/2009-21 июля 2011 г., в исследованиях 18-014А - 18-014Н.

Аналитические методы включали осаждение белка плазмы и разбавление других матриц с последующим анализом ЖХ-МС/МС с использованием F21201RR (Биластин-d6) в качестве внутреннего стандарта.

Результаты показали, что через 24 ч после введения, в конъюнктиве были обнаружены значительные концентрации биластина (среднее значение: 388,45 нг/г), тогда как остальная ткань глаза содержала биластин в более низких концентрациях: роговица (среднее значение: 28,68 нг/г), радужная оболочка/цилиарное тело (12,42 нг/г), сетчатка/сосудистая оболочка (1,91 нг/г) и хрусталик (0,12 нг/г).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная офтальмологическая фармацевтическая композиция, содержащая:

а) по крайней мере 0,4% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по крайней мере один β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из немодифицированного β -циклодекстрина, C₁-C₆-алкил- β -циклодекстрина, C₁-C₆-гидроксиалкил- β -циклодекстрина, C₁-C₆-карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, C₂-C₆-сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей; и

с) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое водорастворимое желатинирующее вещество или его приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, геллановой камеди и их смесей;

и причем значение pH композиции составляет от 4 до 9, включая как нижний, так и верхний пределы диапазона.

2. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один β -циклодекстрин выбран из группы, состоящей из немодифицированного β -циклодекстрина, C₁-C₆-алкил- β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрина, гидроксипропил- β -циклодекстрина, 2-гидроксибутил- β -циклодекстрина, C₁-C₆-карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, C₂-C₆-сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей.

3. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, содержащая по крайней мере 0,6% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции.

4. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, содержащая:

а) по крайней мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по крайней мере один β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из немодифицированного β -циклодекстрина, C₁-C₆-алкил- β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрина, гидроксипропил- β -циклодекстрина, 2-гидроксибутил- β -циклодекстрина, C₁-C₆-карбоксиалкил- β -циклодекстрина, карбонил- β -циклодекстрина, C₂-C₆-сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их смесей, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по меньшей мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.; и

с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

5. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по п.1 или 3, отличающаяся тем, что C_1 - C_6 - β -циклодекстрин представляет собой гидроксисил- β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из гидроксиэтил- β -циклодекстрина, гидроксипропил- β -циклодекстрина и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина.

6. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что гиалуроновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль имеет молекулярную массу не больше чем 600000 Да.

7. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что значение pH составляет от 5 до 8, включая нижний и верхний пределы диапазона.

8. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что композиция имеет осмоляльность от около 250 до около 600 мОсм/кг.

9. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, дополнительно содержащая средство, регулирующее тоничность, выбранное из группы, состоящей из глицерина, сорбита, маннита, эритриола, арабита, ксилита, рибита, галактита, мальтита, макрогола, лактита и их смесей.

10. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, содержащая:

а) по меньшей мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по меньшей мере один C_1 - C_6 -гидроксисил- β -циклодекстрин, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по меньшей мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.

с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

д) от 0,001 до 15% мас./об. по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого водорастворимого полимера, выбранного из группы, состоящей из эфирного производного целлюлозы, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта и их смесей; и

е) от 0,05 до 5% по массе по меньшей мере одного средства, регулирующего тоничность, выбранного из группы, состоящей из глицерина, сорбита, маннита, эритриола, арабита, ксилита, рибита, галактита, мальтита, макрогола, лактита и их смесей.

11. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, содержащая:

а) по меньшей мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по меньшей мере один C_1 - C_6 -гидроксисил- β -циклодекстрин, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по меньшей мере 5% мас./об., но не больше чем 15% мас./об.

с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

д) от 0,001 до 15% мас./об. эфирного производного целлюлозы и

е) от 0,05 до 5% мас./об. глицерина.

12. Офтальмологическая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, содержащая:

а) по меньшей мере 0,6% мас./об., но не больше чем 1,0% мас./об. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, причем биластин или его соль или гидрат полностью растворены в водной офтальмологической фармацевтической композиции;

б) по меньшей мере один C_1 - C_6 -гидроксисил- β -циклодекстрин, причем концентрация указанного β -циклодекстрина составляет по меньшей мере 5% мас./об., но не более 15% мас./об.

с) гиалуроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, где концентрация указанной гиалуроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет по меньшей мере 0,05% мас./об., но не больше чем 1% мас./об.

д) от 0,005 до 0,1% мас./об. метилцеллюлозы и

е) от 0,5 до 2% мас./об. глицерина.

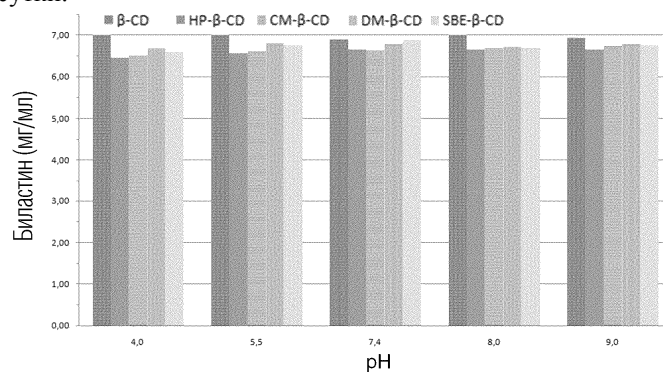
13. Применение водной офтальмологической фармацевтической композиции по любому из пп.1-12 в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H_1 -гистаминового рецептора, где указанное расстройство или заболевание представляет собой аллергическое расстройство, аллергическое заболевание или аллергические симптомы глаз.

14. Применение водной офтальмологической фармацевтической композиции по любому из пп.1-12 для лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, интенсивность которого ослабевает при

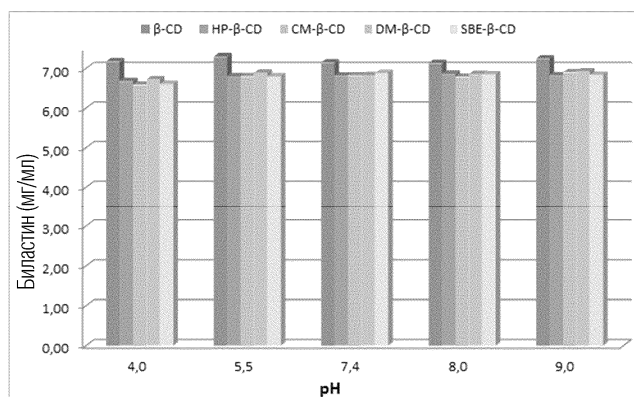
антагонизме H_1 -гистаминового рецептора, где указанное расстройство или заболевание представляет собой аллергическое расстройство, аллергическое заболевание или аллергические симптомы глаз.

15. Применение по п.14, где указанное расстройство или заболевание, интенсивность которого ослабевает при антагонизме H_1 -гистаминового рецептора, представляет собой ринит, риноконъюнктивит, аллергический конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит, гигантский папиллярный конъюнктивит, раздражение глаз, зуд, покраснение, слезотечение, хемоз, синдром сухого глаза, сухой кератоконъюнктивит или синдром слезной дисфункции.

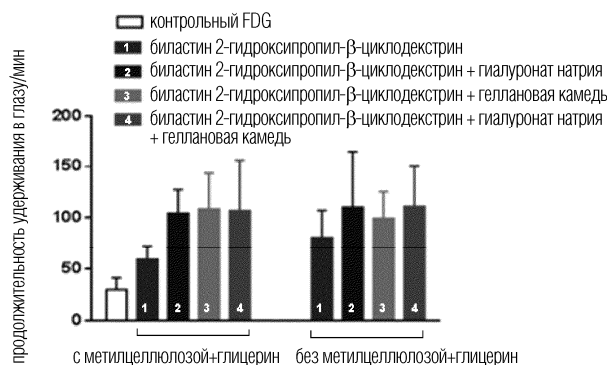
16. Применение по п.14 или 15, где водную офтальмологическую фармацевтическую композицию применяют один раз в сутки.



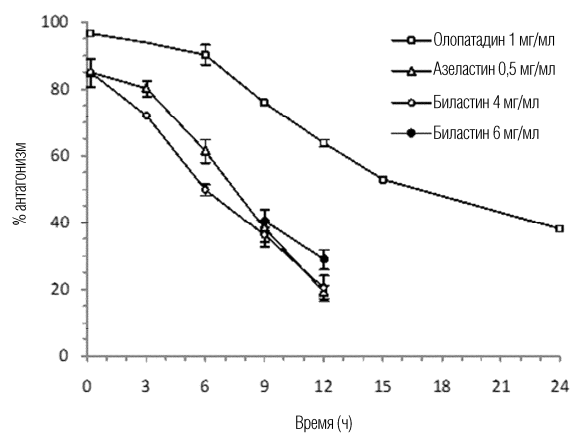
Фиг. 1



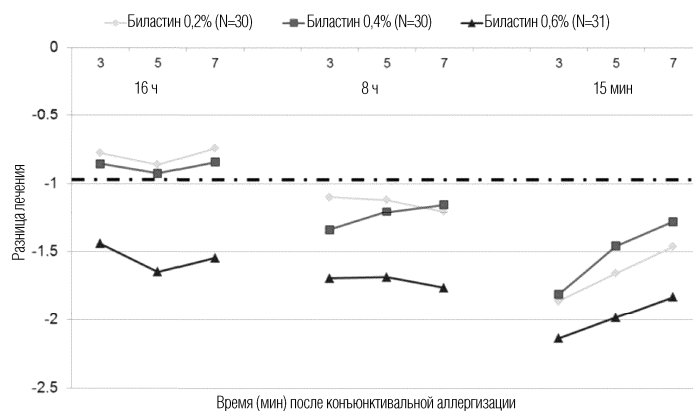
Фиг. 2



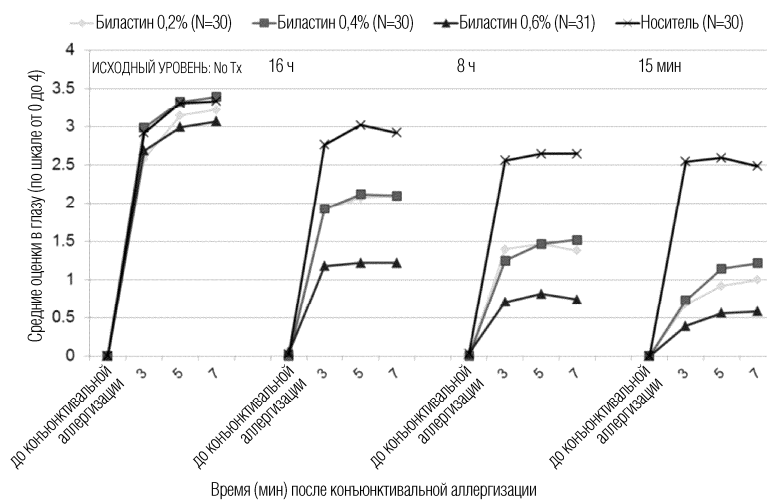
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

