

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292989** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.01.31**

(51) Int. Cl. *A61K 47/69* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2017.11.29**

---

(54) **ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ  
ДОСТАВКИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ИНГРЕДИЕНТОВ**

---

(31) **62/427,737**

(32) **2016.11.29**

(33) **US**

(62) **201991299; 2017.11.29**

(71) Заявитель:  
**ОКБЮЛИС СА (СН)**

(72) Изобретатель:

**Лофтсон Торстейнн, Фюлоп Золтан  
(IS)**

(74) Представитель:

**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям, содержащим твердые комплексы активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, к способу их получения и к их применению. Композиции могут включать комплекс активный лекарственный агент/циклодекстрин, по существу растворенный в водном носителе глазных капель. Офтальмологическая композиция обычно находится в форме микросуспензии, включающей комплекс активного агента, имеющий диаметр менее примерно 100 мкм.

---

**202292989**

**A2**

**A2**

**202292989**

## **ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям, содержащим твердые комплексы активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, к способу их получения и к их применению. Настоящее изобретение также относится к приготовлению новых водных композиций для глазных капель, содержащих наночастицы лекарственного средства/ циклодекстрина, с использованием подхода «снизу-вверх».

### **Предпосылки создания изобретения**

В данном описании в случаях, когда упоминаются или обсуждаются документ, действие или элемент знаний, эта ссылка или это обсуждение не являются признанием того, что такие документ, действие или элемент знаний или любая их комбинация были на дату приоритета общедоступными, известными общественности, являлись частью общих знаний или иным образом представляли собой предшествующий уровень техники согласно применимым законодательным положениям; или признанием известности того, что они имели отношение к попытке решить любую проблему, к которой относится данное описание.

По данным Национального института офтальмологии, подразделения Национального института здоровья, заболевания глаз вызывают экономическую нагрузку, оцениваемую в 139 миллиардов долларов в одной только Америке. Это число неудивительно, учитывая, что у 2,1 миллиона американцев диагностирована возрастная макулярная дегенерация (ВМД), у 2,7 миллиона американцев диагностирована глаукома, у 7,7 миллиона американцев диагностирована диабетическая ретинопатия, а у 24 миллионов американцев диагностирована катаракта. Глазные заболевания - это не просто проблема в Соединенных Штатах. На самом деле, по оценкам, около 285 миллионов человек во всем мире имеют нарушения зрения.

Большинство глазных заболеваний можно лечить и/или контролировать, чтобы уменьшить негативные эффекты, включая полную слепоту. Для борьбы с этой серьезной проблемой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила план действий, направленный на сокращение к 2019 году 25% всех зрительных нарушений, которых можно избежать в мире. В своих усилиях ВОЗ планирует снизить воздействие

заболеваний глаз, таких как диабетическая ретинопатия, глаукома и пигментный ретинит, которые приводят к большинству случаев необратимой слепоты во всем мире. Однако современные способы лечения глазных заболеваний ограничены трудностями с доставкой эффективных доз лекарств к ткани-мишени в глазу.

В современных методах лечения местное введение глазных капель является предпочтительным средством введения лекарственного средства в глаза, благодаря удобству и безопасности глазных капель по сравнению с другими путями введения глазных лекарственных средств, такими как интравитреальные инъекции и имплантаты (Le Boursais, C., Acar, L., Zia, H., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R., 1998. Ophthalmic drug delivery systems—Recent advances. *Progress in Retinal and Eye Research* 17, 33-58). Лекарства, в основном, транспортируются путем пассивной диффузии с поверхности глаза в глаз и окружающие ткани, где, согласно закону Фика, лекарство попадает в глаз посредством градиента растворенных молекул лекарства. Пассивная диффузия лекарств в глаз сдерживается тремя основными препятствиями (Gan, L., Wang, J., Jiang, M., Bartlett, H., Ouyang, D., Eperjesi, F., Liu, J., Gan, Y., 2013. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov. Today* 18, 290-297; Loftsson, T., Sigurdsson, H.H., Konradsdottir, F., Gisladdottir, S., Jansook, P., Stefansson, E., 2008. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: anatomical and physiological considerations. *Pharmazie* 63, 171-179; Urtili, A., 2006. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.* 58, 1131-1135).

Первым большим препятствием является растворимость лекарственного средства в воде. В известных до настоящего времени офтальмологических композициях только растворенные молекулы лекарственного средства могут проникать через биологические мембраны в глаз. Соответственно, офтальмологические лекарственные средства должны обладать достаточной растворимостью в водной слезной жидкости для проникновения в глаз.

Вторым большим препятствием является высокая скорость оборота слезной жидкости и, как следствие, снижение концентрации растворенных молекул лекарственного средства. После инстилляции глазных капель (25-50 мкл) в область перед роговицей большая часть раствора лекарственного средства быстро сливается с поверхности глаза, и объем слезы возвращается к нормальному резидентному объему, составляющему около 7 мкл. После этого объем слезы остается постоянным, но концентрация лекарственного средства уменьшается из-за разбавления за счет оборота слезной жидкости и абсорбции лекарственного средства в роговице и других тканях. Значение константы скорости первого порядка для дренажа глазных капель с поверхности

обычно составляет около  $1,5 \text{ мин}^{-1}$  у людей после начального быстрого дренажа. Нормальный оборот слезы у людей составляет около 1,2 мкл/мин, а период полувыведения из области перед роговицей препаратов, применяемых местно, составляет от 1 до 3 минут (Sugrue, M.F., 1989. The pharmacology of antiglaucoma drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 43, 91-138).

Третье больше препятствие - медленное проникновение лекарства через мембранный барьер, то есть роговицу и/или конъюнктиву/склеру. Молекулы лекарства должны отделиться от водной поверхности внутри мембраны, прежде чем они смогут пассивно проникнуть через мембранный барьер. В результате, как правило, только несколько процентов применяемой дозы лекарственного средства доставляется в ткани глаза. Основная часть (50-100%) введенной дозы будет всасываться из носовой полости в системный кровоток, что может вызывать различные побочные эффекты.

Настоящее изобретение стремится содействовать плану ВОЗ по снижению предотвратимых нарушений зрения путем обеспечения офтальмологической композиции и способа изготовления офтальмологической композиции, которая преодолевает препятствия пассивной диффузии лекарства в глаз. В результате этих усилий заявители предлагают способ получения офтальмологической композиции, который преодолевает основные препятствия пассивной диффузии лекарств путем (1) увеличения растворимости плохо растворимых лекарств; (2) увеличения периода полувыведения лекарств, применяемых местно, из области перед роговицей; и (3) отделения молекул лекарственного средства из наружной водной среды в мембрану для обеспечения возможности пассивного проникновения через мембранный барьер. В иллюстративных вариантах осуществления предлагаются офтальмологические композиции, имеющие комбинацию таких признаков.

#### **Краткое раскрытие изобретения**

Хорошо известно, что циклодекстрины повышают растворимость и биодоступность гидрофобных соединений. В водных растворах циклодекстрины образуют комплексы включения со многими активными фармацевтическими ингредиентами. Приготовление комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин методом «снизу-вверх» включает суспендирование активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина в водной среде и нагревание полученной суспензии. При растворении активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина образуются комплексы активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина. Горячий раствор затем охлаждают для осаждения твердых комплексов активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

Заявители неожиданно обнаружили, что диаметр частиц и вязкость композиции могут быть адаптированы с помощью стадий нагревания и охлаждения и с использованием стабилизирующих полимеров в водной среде. Заявители обнаружили, что для предотвращения или существенного ингибирования или уменьшения образования примесей, таких как продукт разложения, полученный из активного фармацевтического ингредиента и/или вспомогательных веществ, следует избегать чрезмерного нагрева среды, а горячий раствор следует быстро охлаждать до комнатной температуры.

Кроме того, композиция по настоящему изобретению проявляет повышенную вязкость, которая предотвращает оседание микрочастиц во время хранения, а также выгодно увеличивает время контакта частиц на поверхности глаза, таким образом улучшая биодоступность активного фармацевтического ингредиента.

Заявители обнаружили иллюстративную офтальмологическую композицию и способ изготовления такой композиции, которые преодолевают известные основные препятствия пассивной диффузии лекарственного средства.

Первым объектом настоящего изобретения является офтальмологическая композиция, содержащая в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающий активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин, где композиция содержит менее 2 мас.%, в частности менее 1 мас.%, более конкретно менее 0,8 мас.% примесей в расчете на массу активного фармацевтического ингредиента.

Вторым объектом настоящего изобретения является офтальмологическая композиция, содержащая в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающий активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин; и полимер; где вязкость композиции составляет от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

Третьим объектом настоящего изобретения является офтальмологическая композиция, содержащая в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающий дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин, где композиция содержит менее 0,5 мас.%, в частности менее 0,3 мас.%, более конкретно менее 0,2 мас.% 16,17-ненасыщенного дексаметазона или смеси енольных альдегидов в расчете на массу дексаметазона.

Четвертый объект настоящего изобретения представляет собой офтальмологическую композицию, содержащую в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающий дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин; и полимер; где вязкость композиции составляет от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

Офтальмологические композиции по изобретению, как правило, находятся в форме

микросуспензий, содержащих твердый комплекс, который может иметь диаметр частиц менее чем примерно 100 мкм. Композиции, содержащие природный  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин или  $\gamma$ -циклодекстрин, и способы, изложенные в настоящем описании, обеспечивают увеличение концентрации растворенного активного фармацевтического ингредиента примерно в 10-100 раз по сравнению с обычными офтальмологическими композициями, полученными ранее известными способами. Кроме того, иллюстративные способы обеспечивают получение офтальмологической композиции с пониженной концентрацией примесей и/или повышенной вязкостью.

Изобретение также раскрывает способы получения офтальмологических композиций, имеющих высокую концентрацию комплекса активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин в виде микрочастиц. Кроме того, способы по изобретению обеспечивают получение офтальмологической композиции с пониженной концентрацией примесей и/или повышенной вязкостью.

Как таковым, пятым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии. Затем суспензию нагревают при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин по существу не растворятся в офтальмологически приемлемой среде. Полученный раствор затем охлаждают до температуры  $T_2$ , чтобы получить офтальмологическую композицию, содержащую твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

Шестым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии. Затем суспензию нагревают до тех пор, пока циклодекстрин практически не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Затем активный фармацевтический ингредиент добавляют в твердом виде в указанный раствор при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$ , и смесь нагревают при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Полученный раствор затем охлаждают до температуры  $T_2$ , чтобы получить офтальмологическую композицию, содержащую твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

Седьмым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором активный фармацевтический ингредиент суспендируют в

офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии, и указанную суспензию нагревают до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Отдельно циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии, и указанную суспензию нагревают до тех пор, пока циклодекстрин по существу не растворяется в офтальмологически приемлемой среде. Затем обе композиции смешивают при температуре T1 ниже 120°C и смесь нагревают при температуре T1 ниже 120°C в течение времени t. Полученный раствор затем охлаждают до температуры T2, чтобы получить офтальмологическую композицию, содержащую твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

Восьмым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии. Затем суспензию нагревают при температуре T1 ниже 120°C в течение времени t до тех пор, пока дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин по существу не растворятся в офтальмологически приемлемой среде. Полученный раствор затем охлаждают до температуры T2 для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

Девятым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором  $\gamma$ -циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии. Затем суспензию нагревают до тех пор, пока  $\gamma$ -циклодекстрин по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Затем в указанный раствор добавляют дексаметазон в твердой форме при температуре T1 ниже 120°C и смесь нагревают при температуре T1 ниже 120°C в течение времени t до тех пор, пока дексаметазон по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Полученный раствор затем охлаждают до температуры T2, чтобы получить офтальмологическую композицию, содержащую твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

Десятым объектом изобретения является способ получения офтальмологической композиции, в котором дексаметазон суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии, и указанную суспензию нагревают до тех пор, пока дексаметазон по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Отдельно  $\gamma$ -циклодекстрин суспендируют в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии, и указанную суспензию нагревают до тех пор, пока  $\gamma$ -циклодекстрин по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде.

Затем обе композиции смешивают при температуре T1 ниже 120°C и смесь нагревают при температуре T1 ниже 120°C в течение времени t. Полученный раствор затем охлаждают до температуры T2 для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

Одиннадцатым объектом изобретения является офтальмологическая композиция, полученная способом по изобретению.

Двенадцатый объект настоящего изобретения представляет собой офтальмологическую композицию по настоящему изобретению или приготовленную в соответствии со способом по настоящему изобретению, предназначенную для использования при лечении заболевания глаза, в частности заболевания передней части глаза или заболевания задней части глаза, более конкретно увеита, макулярного отека, макулярной дегенерации, отслойки сетчатки, опухоли глаза, грибковых или вирусных инфекций, мультифокального хориоидита, диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), симпатической офтальмии, синдрома Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ), гистоплазмоза, увеальной эффузии и окклюзии сосудов.

Тринадцатым объектом изобретения является офтальмологическая композиция по настоящему изобретению или полученная в соответствии со способом по изобретению, предназначенная для использования при лечении макулярного отека, где композицию местно вводят в глаз в количестве 1 капля три раза в день.

Четырнадцатым объектом изобретения является использование офтальмологической композиции по изобретению или полученной согласно способу по изобретению, в качестве раствора для глазных капель.

В иллюстративных вариантах осуществления офтальмологическая композиция содержит комплекс активного агента/циклодекстрина, растворенный в водном носителе глазных капель. Офтальмологическая композиция обычно находится в форме микросуспензии, содержащей комплекс активного агента, имеющий диаметр менее примерно 100 мкм. Композиции и способы, представленные в иллюстративных вариантах осуществления, обеспечивают увеличение концентрации растворенного активного агента (т.е. лекарства) примерно в 10-100 раз по сравнению с концентрацией агента, доступной в случае обычных офтальмологических композиций, полученных с использованием ранее известных способов. Кроме того, иллюстративные способы обеспечивают получение офтальмологической композиции с пониженной концентрацией продукта разложения.

Используемый в настоящей заявке термин «активный агент» также может упоминаться, например, как фармацевтический ингредиент, активный фармацевтический ингредиент, офтальмологический активный фармацевтический ингредиент или лекарство

(или варианты этих выражений). Как они используются в настоящем документе, эти термины (и их варианты) могут считаться эквивалентными и взаимозаменяемыми. Иллюстративные варианты осуществления обеспечивают способы получения офтальмологических композиций, имеющих высокую концентрацию микрочастиц комплекса активного агента/циклодекстрина, которые не генерируют или не производят побочный продукт и/или продукт разложения в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней при хранении при комнатной температуре.

Согласно одному способу активный агент (или лекарство или другой эквивалентный термин) и по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный внешний вид. Суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока лекарство и циклодекстрин не растворятся в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит или практически не происходит разложения и/или образования побочного продукта. Как только лекарство и циклодекстрин растворяются, молочная суспензия превращается в по существу прозрачный раствор. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарственное средство/циклодекстрин.

В другом способе активный агент, по меньшей мере один циклодекстрин и по меньшей мере один полимер суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющую молочный вид. Суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока лекарство, циклодекстрин и полимер не растворятся или практически не растворятся в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит или по существу не происходит разложения и/или образования побочного продукта. Как только лекарство, циклодекстрин и полимер растворяются, молочная суспензия превращается по существу в прозрачный раствор. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер.

В дополнительном способе по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока циклодекстрин не растворится (или по существу не растворится) в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит или по существу не происходит разложения и/или образования побочного продукта. После растворения циклодекстрина молочная суспензия превращается в по существу

прозрачный раствор. Активный агент добавляют к нагретой водной суспензии при перемешивании раствора до тех пор, пока лекарство не растворится или по существу не растворится в растворе. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

В еще одном способе циклодекстрин и по меньшей мере один полимер суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока циклодекстрин и полимер не растворятся или по существу не растворятся в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит или по существу не происходит разложения и/или образования побочного продукта. Как только циклодекстрин и полимер растворяются, молочная суспензия превращается в по существу прозрачный раствор. Активный агент добавляют к нагретой водной суспензии при перемешивании раствора до тех пор, пока лекарство не растворится в растворе. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер.

В еще одном способе по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в воде или водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Отдельно лекарство суспендируют в воде или носителе для глазных капель, не содержащем циклодекстрин, с получением суспензии, имеющей молочный вид. Две суспензии стерилизуют, например, нагреванием в автоклаве при 121°C в течение 20 минут. Затем двум суспензиям или горячим растворам дают остыть до примерно 95°C перед смешиванием с образованием по существу прозрачного раствора, и при этом не происходит или по существу не происходит разложения и/или образования побочного продукта. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

В неограничивающем варианте осуществления по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в воде или водном носителе глазных капель для получения суспензии, имеющей молочный вид. Отдельно активный фармацевтический ингредиент суспендируют в воде или носителе для глазных капель, не содержащем циклодекстрин, с получением суспензии, имеющей молочный вид. Две суспензии нагревают или стерилизуют, например, нагреванием в автоклаве при 121°C в течение 20 минут. Затем две суспензии или горячие растворы смешивают вместе, и температуру доводят примерно до 90-95°C для образования по существу прозрачного раствора, и при этом не происходит или по существу не происходит разложения и/или образования побочного продукта.

Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

### **Краткое описание чертежей**

Эти и другие признаки настоящего изобретения теперь будут описаны со ссылкой на чертежи некоторых вариантов осуществления, которые предназначены для иллюстрации, но не для ограничения настоящего раскрытия.

На фиг. 1 изображены структуры природных  $\alpha$ -циклодекстрина,  $\beta$ -циклодекстрина и  $\gamma$ -циклодекстрина.

На фиг. 2 показано влияние самоагрегации  $\gamma$ -циклодекстрина на солубилизацию активного фармацевтического ингредиента (дексаметазона). Профили фазовой растворимости дексаметазона и природного  $\gamma$ -циклодекстрина ( $\gamma$ ЦД) в водных глазных каплях. Сплошная кривая - растворимость активного фармацевтического ингредиента (●), пунктирная кривая - растворимость  $\gamma$ ЦД (○), а прямая линия - теоретическое количество растворенного  $\gamma$ ЦД в водной среде глазных капель. Избыточное количество дексаметазона добавляли к раствору, содержащему от 0 до 20% (масса/объем)  $\gamma$ ЦД, в офтальмологически приемлемой среде, содержащей хлорид бензалкония (0,02% масса/объем), эдетат натрия (0,1% масса/объем) и достаточное количество хлорида натрия для получения изотонического раствора.

Таким образом, количество лекарственного средства, растворенного в растворе, является постоянным при концентрациях  $\gamma$ ЦД выше 3% (масса/объем). Количество  $\gamma$ ЦД, растворенного в растворе, увеличивается медленнее, чем количество  $\gamma$ ЦД, добавляемого в среду, изменение становится линейным только после 10% (масса/объем). Это показывает, что при концентрации  $\gamma$ ЦД между 3-10% (масса/объем) весь  $\gamma$ ЦД, добавленный в среду, образует твердые комплексы с лекарством и осаждается. При концентрациях  $\gamma$ ЦД выше 10% (масса/объем) количество растворенного  $\gamma$ ЦД снова показывает линейное увеличение.

### **Подробное описание изобретения**

Дополнительные аспекты, признаки и преимущества иллюстративных вариантов осуществления станут очевидны из представленного ниже подробного описания.

Патенты, опубликованные заявки и научная литература, упомянутые в настоящем документе, устанавливают знания специалистов в данной области техники и тем самым включаются посредством ссылки во всей их полноте в той же степени, как если бы каждый из них был конкретно и индивидуально указан, как включенный посредством ссылки. Любой конфликт между любой ссылкой, приведенной в данном документе, и конкретными положениями этого описания должен быть разрешен в пользу последнего.

Аналогичным образом, любой конфликт между принятым в данной области техники определением слова или фразы и определением слова или фразы, как конкретно указано в данном описании, должен разрешаться в пользу последнего.

Используемые в настоящей заявке термины «содержит» и «содержащий», как в переходной фразе, так и в тексте формулы изобретения, должны интерпретироваться как имеющие открытое значение. То есть, эти термины должны интерпретироваться как синоним фраз «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». При использовании в контексте способа термин «содержащий» означает, что способ включает по меньшей мере перечисленные этапы, но может включать дополнительные этапы. При использовании в контексте композиции термин «содержащий» означает, что композиция включает по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

Термины «состоит по существу из» или «состоящий по существу из» имеют частично закрытое значение, то есть они не допускают включение этапов, признаков или компонентов, которые могут существенно изменить существенные характеристики способа или композиции; например, этапы или признаки или компоненты, которые могут значительно повлиять на необходимые свойства соединений или композиций, описанных в данном документе; то есть способ или композиция ограничены указанными этапами или материалами, а также теми материалами и этапам, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики способа или композиции.

Термины «состоит из» и «состоит» являются закрытой терминологией и допускают только присутствие перечисленных этапов, признаков или компонентов.

Используемые в настоящем документе термины в единственном числе также охватывают множественные формы терминов, к которым они относятся, если содержание явно не предписывает иное.

Термин «примерно» используется в данном документе для обозначения «приблизительно», «в области», «грубо» или «около». Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин «примерно» или «приблизительно» используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже заявленного значения на величину, составляющую 20%.

Термин «растворенный» или «по существу растворенный» используется в настоящей заявке для обозначения солиubilизации твердого вещества в растворе. Можно считать, что твердое вещество «растворено» или «по существу растворено» в растворе, когда полученный раствор является прозрачным или по существу прозрачным.

Термин «прозрачный» используется в настоящей заявке для обозначения светопроницаемого или полупрозрачного раствора. Таким образом, «прозрачный» раствор имеет мутность, составляющую, в соответствии со стандартами ISO,  $\leq 100$  нефелометрических единиц мутности (NTU), предпочтительно  $\leq 50$  NTU.

Термин «по существу прозрачный» используется в настоящей заявке для обозначения почти прозрачного или полупрозрачного раствора. Таким образом, «по существу прозрачный» раствор имеет мутность, составляющую в соответствии со стандартами ISO  $\leq 100$  нефелометрических единиц мутности (NTU).

Используемый в настоящей заявке термин «мутный» или «по существу мутный» или относится к раствору, имеющему мутность, составляющую в соответствии со стандартами ISO более 100 NTU.

Используемый в настоящей заявке термин «молочный» или «по существу молочный» относится к раствору, имеющему мутность, измеренную в соответствии со стандартами ISO, превышающую 100 NTU, предпочтительно превышающую 200 NTU.

В данном документе указание числового диапазона для переменной предназначено для указания на то, что переменная может быть равна любому значению в этом диапазоне. Таким образом, для переменной, которая по своей природе дискретна, переменная может быть равна любому целочисленному значению числового диапазона, включая граничные точки диапазона. Аналогичным образом, для переменной, которая по своей природе является непрерывной, переменная может быть равна любому действительному числу из числового диапазона, включая граничные точки диапазона. В качестве примера, переменная, которая описывается как имеющая значения от 0 до 2, может быть равна 0, 1 или 2 для переменных, которые по своей природе дискретны, и может составлять 0,0; 0,1; 0,01; 0,001 или любое другое действительное число для переменных, которые по своей сути непрерывны.

В описании и формуле изобретения термины в единственном числе включают и отсылки к множественному числу, если из контекста явно не следует иное. Когда специально не указано иное, используемый в настоящей заявке термин «или» используется в «включающем» смысле «и/или», а не в «исключительном» смысле «либо/либо».

Используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют значения, обычно понимаемые специалистами в данной области техники, к которой относится настоящее описание, если не указано иное. Здесь делается ссылка на различные методологии и материалы, известные специалистам в данной области техники. Стандартные справочные работы, в которых излагаются общие принципы фармакологии и

фармацевтики, включают The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001) авторов Goodman и Gilman, а также Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed., Philadelphia (2013).

Используемый в настоящей термин «% по массе соединения X в расчете на объем композиции», также сокращенно обозначаемый как «% мас./об.», соответствует количеству соединения X в граммах, которое вводят в 100 мл композиции.

Используемый в настоящей заявке термин «микрочастица» относится к частице, имеющей диаметр  $D_{50}$  от 1 мкм или более до примерно 200 мкм. Термин «наночастица» относится к частице, имеющей диаметр  $D_{50}$  менее 1 мкм.

В иллюстративных вариантах осуществления диаметр, который может быть  $D_{50}$ , составляет от 1 мкм или более до примерно 200 мкм; а термин «наночастица» относится к частице, имеющей  $D_{50}$  менее примерно 1 мкм.

Используемый в настоящей заявке термин «заболевание глаза» представляет собой болезнь, недомогание или другое состояние, которое поражает или затрагивает глаз, одну из частей или областей глаза или окружающие ткани, такие как слезные железы. Вообще говоря, глаз включает глазное яблоко и ткани и жидкости, которые составляют глазное яблоко, периокулярные мышцы (такие как косая и прямая мышцы), часть зрительного нерва, которая находится внутри или рядом с глазным яблоком и окружающими тканями, такими как слезные железы и веки.

Используемый в настоящей заявке термин «заболевание передней части глаза» представляет собой болезнь, недомогание или состояние, которое поражает или затрагивает передний (то есть передний по отношению к глазу) глазной участок или такой участок, как периокулярная мышца, веко, слезная железа. или ткань или жидкость глазного яблока, которая расположена перед задней стенкой капсулы хрусталика или цилиарных мышц.

Таким образом, заболевание передней части глаза, в первую очередь, поражает или затрагивает одно или несколько из следующего: конъюнктив, роговица, передняя камера, радужная оболочка, хрусталик или капсула хрусталика, а также кровеносные сосуды и нервы, которые васкуляризируют или иннервируют переднюю область или часть глаза. Заболевание передней части глаза также рассматривается здесь как распространяющееся на слезный аппарат, в частности слезные железы, которые выделяют слезы, и их выводные протоки, которые переносят слезную жидкость к поверхности глаза.

Кроме того, состояние передней части глаза поражает или затрагивает заднюю камеру, которая находится за сетчаткой, но перед задней стенкой капсулы хрусталика.

«Заболевание задней части глаза» представляет собой болезнь, недомогание или

состояние, которое в первую очередь поражает или затрагивает заднюю область или такую часть глаза, как сосудистая оболочка или склера (в положении позади плоскости, проходящей через заднюю стенку капсулы хрусталика), стекловидное тело, камера стекловидного тела, сетчатка, зрительный нерв (т.е. диск зрительного нерва) и кровеносные сосуды и нервы, которые васкуляризируют или иннервируют заднюю область или часть глаза.

Таким образом, заболевание задней части глаза может включать болезнь, недомогание или состояние, такое как, например, макулярная дегенерация (такая как неэкссудативная возрастная макулярная дегенерация и экссудативная возрастная макулярная дегенерация); хориоидальная неоваскуляризация; острая макулярная нейроретинопатия; макулярный отек (такой как кистоидный макулярный отек и диабетический макулярный отек); болезнь Бехчета, заболевания сетчатки, диабетическая ретинопатия (включая пролиферативную диабетическую ретинопатию); окклюзионное поражение артерии сетчатки; окклюзия центральной вены сетчатки; заболевание сетчатки, связанное с увеитом; отслойка сетчатки; травма глаза, которая затрагивает заднюю область или часть глаза; заболевание задней части глаза, вызванное или опосредованное лазерным лечением глаза; заболевания задней части глаза, вызванные или опосредованные фотодинамической терапией, фотокоагуляцией; лучевая ретинопатия; расстройства эпиретинальной мембраны; окклюзия ветви ретинальной вены сетчатки; передняя ишемическая невропатия зрительного нерва; не-ретинопатическая диабетическая дисфункция сетчатки, пигментный ретинит и глаукома. Глаукому можно считать заболеванием задней части глаза, поскольку терапевтическая цель состоит в том, чтобы предотвратить потерю или уменьшить частоту потерь зрения из-за повреждения или потери клеток сетчатки или зрительного нерва (то есть в нейропротекции).

Заболевание передней части глаза включает болезнь, недомогание или состояние, такое как, например, афакия; псевдоафакия; астигматизм; блефароспазм; катаракта; заболевания конъюнктивы; конъюнктивит; заболевания роговицы; язва роговицы; синдромы сухого глаза; заболевания век; заболевания слезного аппарата; обструкция слезного протока; миопия; пресбиопия; расстройства зрачка; нарушения рефракции и косоглазие. Глаукому также можно рассматривать как заболевание передней части глаза, поскольку клинической целью лечения глаукомы может быть снижение гипертензии водной жидкости в передней камере глаза (то есть снижение внутриглазного давления).

Настоящее описание касается и направлено на офтальмологические композиции для местной доставки лекарства в глаз (глаза) и на способы лечения заболевания глаза, такого как заболевание передней части глаза или заболевание задней части глаза, или

заболевание глаза, которое может быть охарактеризовано как заболевание передней части глаза и заболевание задней части глаза.

#### Твердый комплекс циклодекстрина и активного фармацевтического ингредиента

Композиция по изобретению содержит твердый комплекс, включающий активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин. Комплекс, включающий активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин, может упоминаться как «комплекс активного фармацевтического ингредиента/циклодекстрина» или «комплекс лекарство/циклодекстрин». Когда активный фармацевтический ингредиент представляет собой дексаметазон, а циклодекстрин представляет собой  $\gamma$ -циклодекстрин, комплекс, включающий дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин, может называться «комплексом дексаметазон/ $\gamma$ -циклодекстрин».

Твердый комплекс из композиции по настоящему изобретению может представлять собой агрегат комплексов. Агрегат комплексов может соответствовать агрегату множества комплексов, в частности множества комплексов включения, содержащих активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин.

Согласно одному варианту осуществления офтальмологическая композиция по настоящему изобретению представляет собой микросуспензию. Термин «микросуспензия» предназначен для обозначения композиции, содержащей микрочастицы из твердых комплексов, суспендированные в жидкой фазе.

В частности, офтальмологическая композиция по настоящему изобретению содержит твердый комплекс, который имеет диаметр  $D_{50}$  менее примерно 100 мкм, в частности от примерно 1 до примерно 100 мкм. В одном варианте осуществления диаметр  $D_{50}$  может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 25 мкм, в частности от примерно 1 до примерно 20 мкм, более конкретно от примерно 1 до примерно 10 мкм, еще более конкретно от примерно 2 до примерно 10 мкм, еще более конкретно от примерно 2 до примерно 5 мкм или от примерно 3 до примерно 8 мкм. Диаметр  $D_{50}$  может быть измерен в соответствии со способом испытаний, описанным в настоящем документе.

Европейская Фармакопея (01/2008: 1163) гласит, что глазные капли в форме суспензии должны соответствовать следующим требованиям: на каждые 10 мкг твердого активного вещества не более примерно 20 частиц, имеющих максимальный размер, превышающий примерно 25 мкм, и не более примерно 2 из этих частиц имеют максимальный размер, превышающий примерно 50 мкм. Ни одна из частиц не может иметь максимальный размер более чем примерно 90 мкм. Композиции по изобретению соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи (01/2008: 1163).

В целом, рекомендуется, чтобы размеры частиц в водных суспензиях глазных

капель были минимальными, предпочтительно ниже примерно 10 мкм, для предотвращения раздражения глаз. Кроме того, скорость оседания в водных суспензиях пропорциональна диаметру частиц, при этом скорость оседания крупных частиц выше, чем у мелких частиц, при условии, что все остальные факторы остаются постоянными.

### Циклодекстрин

Композиция по изобретению содержит циклодекстрин. Композиция по изобретению может содержать смесь циклодекстринов.

Циклодекстрины, которые также известны как циклоамилозы, получают путем ферментативного превращения крахмала. Они имеют циклическую структуру, которая является гидрофобной внутри и гидрофильной снаружи. Известно, что из-за амфифильной природы кольца циклодекстрины повышают растворимость и биодоступность гидрофобных соединений.

Как показано на фиг. 1, циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, содержащие 6 ( $\alpha$ -циклодекстрин), 7 ( $\beta$ -циклодекстрин) и 8 ( $\gamma$ -циклодекстрин) глюкопиранозных мономеров, связанных  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями.  $\alpha$ -Циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин и  $\gamma$ -циклодекстрин являются природными продуктами, образующимися в результате микробного разложения крахмала. Наружная поверхность молекул циклодекстрина, имеющих форму пончика, является гидрофильной, несущей многочисленные гидроксильные группы, но их центральная полость является несколько липофильной (Kurkov, S.V., Loftsson, T., 2013. Cyclodextrins. *Int J Pharm* 453, 167-180; Loftsson, T., Brewster, M.E., 1996. *Pharmaceutical applications of cyclodextrins*. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85, 1017-1025). В дополнение к трем природным циклодекстринам в качестве носителей лекарств были синтезированы и протестированы многочисленные водорастворимые производные циклодекстрина, включая полимеры циклодекстрина (Stella, V.J., He, Q., 2008. *Cyclodextrins*. *Tox. Pathol.* 36, 30-42).

Циклодекстрины повышают растворимость и биодоступность гидрофобных соединений. В водных растворах циклодекстрины образуют комплексы включения со многими лекарственными средствами, поглощая молекулу лекарственного средства, или чаще некоторую липофильную часть молекулы, в центральную полость. Это свойство использовалось для составления и доставки лекарств. Были проведены обзоры образования комплексов включения лекарство/циклодекстрин, их влияния на физико-химические свойства лекарств, их влияния на способность лекарств проникать через биомембраны, и использования циклодекстринов в фармацевтических продуктах (Loftsson, T., Brewster, M.E., 2010. *Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science*

and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62, 1607-1621; Loftsson, T., Brewster, M.E., 2011. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes." *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1119-1135; Loftsson, T., Järvinen, T., 1999. Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 36, 59-79).

Циклодекстрины и комплексы лекарство/циклодекстрин способны самостоятельно собираться в водных растворах с образованием нано- и микроразмерных агрегатов и мицеллярно-подобных структур, которые также способны солюбилизировать плохо растворимые активные фармацевтические ингредиенты посредством комплексообразования без включения и мицеллярно-подобной солюбилизации (Messner, M., Kurkov, S.V., Jansook, P., Loftsson, T., 2010. Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. *Int J Pharm* 387, 199-208). Обычно склонность циклодекстринов к самосборке и образованию агрегатов возрастает при образовании комплексов лекарство/циклодекстрин, а агрегация увеличивается с увеличением концентрации комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин. Обычно гидрофильные производные циклодекстрина, такие как 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин и 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин, и их комплексы свободно растворимы в воде. С другой стороны, природный  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин и  $\gamma$ -циклодекстрин и их комплексы имеют ограниченную растворимость в чистой воде или 129,5 $\pm$ 0,7; 18,4 $\pm$ 0,2 и 249,2 $\pm$ 0,2 мг/мл, соответственно, при 25°C (Sabadini E., Cosgrove T. and do Carmo Egídio F., 2006. Solubility of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) in H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O: a comparative study. *Carbohydr Res* 341, 270–274). Известно, что их растворимость несколько увеличивается с ростом температуры (Jozwiakowski, M. J., Connors, K. A., 1985. Aqueous solubility behavior of three cyclodextrins. *Carbohydr. Res.*, 143, 51–59). Из-за ограниченной растворимости их комплексов природные циклодекстрины чаще всего демонстрируют диаграммы фазовой растворимости Bs-типа или B<sub>1</sub>-типа (Brewster M. E., Loftsson T., 2007, Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59, 645-666). Наблюдалось, что растворимость природных циклодекстринов может снижаться ниже их растворимости в чистой воде при образовании комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин (фиг. 2) (Jansook, P., Moya-Ortega, M.D., Loftsson, T., 2010. Effect of self-aggregation of  $\gamma$ -cyclodextrin on drug solubilization. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 68, 229-236). Низкая концентрация растворенных комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин препятствует образованию нано- и микрочастиц, содержащих комплексы активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин. Кроме того, другие вспомогательные вещества, такие как водорастворимые полимеры, используемые для стабилизации нано- и

микросуспензий, могут образовывать комплексы с циклодекстринами, и таким образом еще более затруднять образование комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин.

Ранее заявители описали получение и исследование глазных капель на основе циклодекстрина, содержащих дексаметазон (Johannesson, G., Moya-Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of  $\gamma$ -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. *Acta Ophthalmologica* 92, 550-556; Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, US Pat. No. 7,893,040 (Feb. 22, 2011); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, US Pat. No. 8,633,172 (Jan. 21, 2014); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery US Pat. No. 8,999,953 (Apr. 7, 2015)), дорзоламид (Johannesson, G., Moya-Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of  $\gamma$ -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. *Acta Ophthalmologica* 92, 550-556; Gudmundsdottir, B.S., Petursdottir, D., Asgrimsdottir, G.M., Gottfredsdottir, M.S., Hardarson, S.H., Johannesson, G., Kurkov, S.V., Jansook, P., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014.  $\gamma$ -Cyclodextrin nanoparticle eye drops with dorzolamide: effect on intraocular pressure in man. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 30, 35-41), ирбесартан (Muankaew, C., Jansook, P., Stefansson, E., Loftsson, T., 2014. Effect of  $\gamma$ -cyclodextrin on solubilization and complexation of irbesartan: influence of pH and excipients. *Int J Pharm* 474, 80-90), телмисартан (C. Muankaew, P. Jansook, H. H. Sigurðsson, T. Loftsson, 2016, Cyclodextrin-based telmisartan ophthalmic suspension: Formulation development for water-insoluble drugs. *Int. J. Pharm.* 507, 21-31) и циклоспорина А (S. Jóhannsdóttir, P. Jansook, E. Stefansson, T. Loftsson, 2015, Development of a cyclodextrin-based aqueous cyclosporin A eye drop formulation. *Int. J. Pharm.* 493(1-2), 86-95) в наночастицах циклодекстрина. Исследования показали, что наночастицы увеличивают время контакта лекарства с поверхностью глаза и биодоступность лекарства в глазу. Нано- и микрочастицы активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин не только удерживаются на поверхности глаза, но также улучшают растворимость лекарства в водной слезной жидкости. Было показано, что нано- и микрочастицы, состоящие из комплексов активного фармацевтического ингредиента/ $\gamma$ -циклодекстрина, являются особенно эффективными носителями лекарств для местной доставки активного фармацевтического ингредиента в глаз.

Существует два подхода для получения нано- и микрочастиц и для получения нано- и микроструктур: подход «сверху-вниз» и подход «снизу-вверх». Подход к

получению наночастиц и микрочастиц активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин «сверху-вниз» обычно включает измельчение твердых комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин для получения наночастиц и микрочастиц необходимого диаметра. Подход «сверху-вниз» может привести к поверхностным дефектам и загрязнениям. Подход к получению наночастиц активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин «снизу-вверх» предполагает сборку отдельных молекул или отдельных комплексов активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин в микрочастицы необходимого диаметра. Подход «снизу-вверх» часто приводит к образованию микрочастиц с меньшим количеством дефектов и более однородным химическим составом.

Заявители неожиданно обнаружили получение наночастиц лекарство/циклодекстрин методом «снизу-вверх», которое может быть выполнено в присутствии или в отсутствии стабилизирующих полимеров. Согласно заявленному способу лекарство и циклодекстрин суспендируют в водной среде, такой как водная среда для глазных капель, и нагревают. При высокой температуре активные соединения, а также циклодекстрин и другие фармацевтические вспомогательные вещества полностью или почти полностью растворяются в водной среде, и концентрация комплексов лекарство/циклодекстрин и комплексов вспомогательное вещество/циклодекстрин намного ниже, чем при комнатной температуре. Затем горячий раствор охлаждают с заданной скоростью, чтобы способствовать образованию частиц, состоящих из комплексов лекарство/циклодекстрин с диаметром менее примерно 100 мкм. Диаметр частиц можно также контролировать циклом нагревания и охлаждения и наличием стабилизирующих полимеров в водной среде. Для предотвращения или существенного ингибирования или уменьшения разложения лекарства и/или вспомогательного вещества избегают чрезмерного нагрева среды с последующим относительно быстрым охлаждением до комнатной температуры.

В контролируемых условиях нагревания/охлаждения водный раствор, содержащий циклодекстрин, нагревают при такой температуре и такой продолжительности времени, чтобы ограничить образование продукта разложения или седиментацию. Исходный водный раствор при необходимости дополнительно содержит активный лекарственный агент и/или стабилизирующий полимер. Во время цикла нагревания исходный молочно-белый раствор циклодекстрина превращается в прозрачный раствор. Нагревание осуществляют с использованием любого способа или средства, известного специалистам в данной области техники. В предпочтительных вариантах осуществления нагревание проводят в автоклаве. Например, автоклав может проходить цикл при температуре от

примерно 90°C до примерно 120°C за время от примерно 20 до примерно 30 минут.

В иллюстративном варианте осуществления в условиях контролируемого нагревания/охлаждения водный раствор, содержащий циклодекстрин, нагревают при такой температуре и такой продолжительности времени, чтобы ограничить образование продукта разложения или осаждение. Исходный водный раствор при необходимости дополнительно содержит активный фармацевтический ингредиент и/или стабилизирующий полимер. Во время цикла нагревания исходный молочно-белый раствор циклодекстрина превращается в прозрачный раствор. Нагревание осуществляют с использованием любого способа или средства, известного специалистам в данной области техники. В предпочтительных вариантах осуществления нагревание проводят с помощью автоклава или реакторов с рубашкой с водяным паром. Например, автоклав может проходить цикл при температуре около 121°C за время от примерно 10 до примерно 30 минут.

Нагретый раствор затем охлаждают с достаточной скоростью, чтобы получить комплекс лекарство/циклодекстрин, имеющий диаметр менее чем примерно 100 мкм. При охлаждении комплекс лекарство/циклодекстрин осаждается с образованием необходимой микросуспензии. Микросуспензия содержит от примерно 70% до примерно 99% лекарства в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 30% лекарства в наночастицах в качестве носителя для глазных капель. Микрочастицы имеют средний диаметр от примерно 1 до примерно 100 мкм. Средний диаметр микрочастиц может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 20 мкм, от примерно 1 до примерно 25 мкм, от примерно 1 до примерно 10 мкм, или от примерно 2 до примерно 5 мкм. В типичном варианте осуществления микросуспензия включает примерно 80% лекарства в микрочастицах, имеющих средний диаметр от примерно 1 до примерно 10 мкм, и примерно 20% лекарства в наночастицах.

В одном варианте осуществления нагретый раствор затем охлаждают с достаточной скоростью для получения агрегатов комплексов лекарство/циклодекстрин, имеющих диаметр менее чем около 100 мкм. При охлаждении комплекс лекарство/циклодекстрин осаждается с образованием необходимой микросуспензии. Микросуспензия содержит от примерно 40% до примерно 99% лекарства в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 60% лекарства в наночастицах или водорастворимых комплексах лекарство/циклодекстрин. Микрочастицы имеют средний диаметр от примерно 1 до примерно 100 мкм. Средний диаметр микрочастиц может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 20 мкм, от примерно 1 до примерно 25 мкм, от примерно 1 до примерно 10 мкм или от примерно 2 до примерно 5 мкм. В

типичном варианте осуществления микросуспензия включает около 80% лекарства в микрочастицах, имеющих средний диаметр от примерно 1 до примерно 10 мкм, и примерно 20% лекарства в наночастицах.

Микросуспензии, полученные в соответствии с заявленной методикой, характеризуются увеличением концентрации растворенного лекарственного средства примерно в 10-100 раз по сравнению с микросуспензиями, полученными в соответствии с известными способами в форме водорастворимых наночастиц, отдельных комплексов лекарство/циклодекстрин и растворенных молекул лекарства. Например, известные композиции дексаметазона содержат концентрацию дексаметазона около 1 мг/мл, где только 0,1 мг/мл находится в растворе. Однако композиция дексаметазон/циклодекстрин, полученная в соответствии с заявленным способом, может содержать концентрацию дексаметазона примерно 15 мг/мл, где в растворе находится примерно 4 мг/мл.

В предпочтительном варианте осуществления циклодекстрин представляет собой  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин,  $\gamma$ -циклодекстрин или их комбинации.

В особо предпочтительном варианте осуществления циклодекстрин представляет собой  $\gamma$ -циклодекстрин. Действительно,  $\gamma$ -циклодекстрин обладает более высокой растворимостью в воде по сравнению с растворимостью  $\alpha$ -циклодекстрина и  $\beta$ -циклодекстрина. Кроме того,  $\gamma$ -циклодекстрин склонен к гидролизу с образованием глюкозных и мальтозных субъединиц  $\alpha$ -амилазой в слезной жидкости и желудочно-кишечном тракте.

Количество циклодекстрина в офтальмологической композиции по настоящему изобретению может составлять от 1 до 25%, в частности от 5 до 20%, более конкретно от 10 до 18%, еще более конкретно от 12 до 16% по массе циклодекстрина на основе объема композиции.

В дополнение к циклодекстрину офтальмологическая композиция по изобретению может дополнительно содержать водорастворимое производное циклодекстрина, выбранное из группы, состоящей из 2-гидроксипропил- $\alpha$ -циклодекстрина, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрина, сульфобутилового эфира  $\alpha$ -циклодекстрина, сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, сульфобутилового эфира  $\gamma$ -циклодекстрина, метилированного  $\alpha$ -циклодекстрина, метилированного  $\beta$ -циклодекстрина, метилированного  $\gamma$ -циклодекстрина и их комбинаций. Водорастворимое производное циклодекстрина может, в частности, использоваться для дальнейшего повышения растворимости активного фармацевтического ингредиента, то есть количества активного фармацевтического ингредиента, которое растворено в композиции.

### Активный фармацевтический ингредиент

Композиция по изобретению содержит активный фармацевтический ингредиент.

Активный фармацевтический ингредиент может обозначаться как «лекарство». В контексте изобретения активный фармацевтический ингредиент представляет собой офтальмологическое лекарство, то есть соединение, которое проявляет терапевтический эффект при введении в достаточном количестве пациенту, страдающему глазным заболеванием.

В частности, офтальмологическая композиция может содержать активный фармацевтический ингредиент, выбранный из группы, состоящей из стероида, такого как дексаметазон, дифлупреднат, эстрадиол, флуоцинолон, фторметолон, гидрокортизон, лотепреднола этабонат, преднизолон, триамцинолон и римексолон; ингибитора киназы, такого как акситиниб, BMS-794833 (N-(4-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид), карбозантиниб, цедираниб, кризотиниб, дазатиниб, довитиниб, эверолимус, лапатиниб, ленватиниб, мотесаниб, нилотиниб, нинтеданиб, орантиниб, PD173074 (N-[2-[[4-(диэтиламино)бутил]амино]-6-(3,5-диметоксифенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил]-N'- (1,1-диметилэтил)мочевина), пазопаниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб и ZM323881 (5-((7-бензилоксихиназолин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенол); антагониста рецептора ангиотензина II, такого как кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан и валсартан; ингибитора альдозоредуктазы, такого как 2-метилсорбинол; иммунодепрессанта, такого как сиролимус; ингибитора карбоангидразы, такого как ацетазоламид, бринзоламид, дорзоламид, этоксзоламид и метазоламид; противомикробного или противовирусного средства, такого как ацикловир, хлорамфеникол, хлортетрациклин, ципрофлоксацин, фузидиевая кислота, ганцикловир, норфлоксацин, офлоксацин, тетрациклин и зидовудин; антигистаминного средства, такого как левокабастин; и нестероидного противовоспалительного активного фармацевтического ингредиента, такого как бромфенак, диклофенак, индометацин и непафенак; и их комбинации.

Активный лекарственный агент для применения в нано- и микрочастицах в иллюстративных вариантах осуществления может быть выбран из группы, состоящей из стероида, такого как дексаметазон, дифлупреднат, эстрадиол, флуоцинолон, фторметолон, гидрокортизон, лотепреднола этабонат, преднизолон, триамцинолон и римексолон; ингибитора киназы, такого как акситиниб, BMS-794833 N-(4-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид),

карбозантиниб, цедираниб, довитиниб, лапатиниб, ленватиниб, мотесаниб, нинтеданиб, оратиниб, PD173074 (N-[2-[[4-(диэтиламино)бутил]амино]-6-(3,5-диметоксифенил)пиридо [2,3-d]пиримидин-7-ил]-N'-(1,1-диметилэтил)мочевина), пазопаниб, регорафениб, сорафениб, тофацитиниб и ZM323881 (5-((7-бензилоксихиназолин)-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенол); антагониста рецептора ангиотензина II, такого как кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан и валсартан; ингибиторов альдозоредуктазы, таких как 2-метилсорбинол; иммунодепрессанта, такого как сиролимус, ингибитора карбоангидразы, такого как ацетазоламид, бринзоламид, дорзоламид, этоксзоламид и метазоламид; противомикробного и противовирусного средства, такого как ацикловир, хлорамфеникол, хлортетрациклин, ципрофлоксацин, фузидиевая кислота, ганцикловир, норфлоксацин, офлоксацин, тетрациклин и зидовудин; антигистаминного средства, такого как левокабастин; и нестероидного противовоспалительного лекарственного средства, такого как бромфенак, диклофенак, индометацин, непафенак, или их комбинации, но не ограничиваясь только ими.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления офтальмологическая композиция содержит активный фармацевтический ингредиент, выбранный из группы, состоящей из дексаметазона, акситиниба, цедираниба, довитиниба, мотесаниба, пазопаниба, регорафениба, лозартана, олмесартана, дорзоламида, диклофенака, непафенака и их комбинации. Более предпочтительно активный фармацевтический ингредиент представляет собой дексаметазон.

Концентрация активного фармацевтического ингредиента в офтальмологической композиции по изобретению может составлять от примерно 0,1 до примерно 100 мг/мл, в частности от примерно 1 до примерно 100 мг/мл, в частности от примерно 1 мг/мл до примерно 50 мг/мл, более конкретно от примерно 1 мг/мл до примерно 20 мг/мл, еще более конкретно от примерно 5 мг/мл до примерно 25 мг/мл, еще более конкретно от примерно 10 мг/мл до примерно 20 мг/мл.

В иллюстративных вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент (то есть лекарственное средство) присутствует в исходном водном растворе в концентрации от примерно 1 мг/мл до примерно 100 мг/мл. Кроме того, можно получить необходимую конечную концентрацию комплекса активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин с начальной концентрацией активного фармацевтического ингредиента от примерно 1 мг/мл до примерно 50 мг/мл и от примерно 1 мг/мл до примерно 20 мг/мл.

В других иллюстративных вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент присутствует в исходном водном растворе в концентрации от примерно 0,01

до примерно 10 мг/мл.

Композиции по настоящему изобретению могут характеризоваться увеличением концентрации растворенного активного фармацевтического ингредиента в 10-100 раз по сравнению с композициями, полученными в соответствии с известными способами.

В частности, от 60 до 95 мас.%, более конкретно от 70 до 90 мас.% активного фармацевтического ингредиента в композиции может быть в форме твердого комплекса активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

Еще более конкретно от 5 до 40 мас.%, в частности от 10 до 30 мас.%, активного фармацевтического ингредиента в композиции может находиться в растворенной форме. Растворенная форма включает не образовавший комплексы активный фармацевтический ингредиент, который растворяется в жидкой фазе, и комплексы активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, которые растворяются в жидкой фазе, а также водорастворимые наночастицы, состоящие из агрегатов комплексов лекарство/циклодекстрин.

Предпочтительно от 0 до 0,5 мас.% активного фармацевтического ингредиента в композиции может находиться в не образующей комплексы твердой форме. Как таковая, композиция по настоящему изобретению может быть по существу свободна от твердых не образующих комплексы частиц активного фармацевтического ингредиента.

В одном варианте осуществления микросуспензия может содержать от примерно 70% до примерно 99% активного фармацевтического ингредиента в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 30% активного фармацевтического ингредиента в наночастицах. Более конкретно микросуспензия может содержать около 80% активного фармацевтического ингредиента в микрочастицах, имеющих диаметр от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм, и около 20% активного фармацевтического ингредиента в наночастицах.

В другом варианте осуществления микросуспензия может содержать от примерно 40% до примерно 99% активного фармацевтического ингредиента в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 60% активного фармацевтического ингредиента в наночастицах или водорастворимых комплексах активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин. В частности, микросуспензия может составлять от примерно 80% до примерно 90% активного фармацевтического ингредиента в микрочастицах, имеющих диаметр от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм, и от примерно 10% до примерно 20% активного фармацевтического ингредиента в наночастицах или водорастворимых комплексах активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин.

### Полимер

Композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать полимер.

В частности, указанный полимер может быть водорастворимым полимером. Более того, указанный полимер может представлять собой полимер, повышающий вязкость. Термин «полимер, повышающий вязкость» предназначен для обозначения полимера, который увеличивает вязкость жидкости. Полимер увеличивает вязкость композиции по изобретению. Повышение вязкости приводит к повышению физической стабильности композиции. Как таковая, композиция по изобретению менее склонна к осаждению твердого комплекса, когда она содержит полимер. Таким образом, полимер можно рассматривать как полимерный стабилизирующий агент.

В частности, полимер может быть поверхностно-активным полимером. Термин «поверхностно-активный полимер» предназначен для обозначения полимера, который проявляет свойства сурфактанта. Поверхностно-активные полимеры могут, например, содержать гидрофобные цепи, привитые к гидрофильному каркасному полимеру; гидрофильные цепи, привитые к гидрофобному каркасу; или чередующиеся гидрофильные и гидрофобные сегменты. Первые два типа называются привитыми сополимерами, а третий тип называется блок-сополимером.

В одном варианте осуществления офтальмологическая композиция по настоящему изобретению содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного эфира полиоксиэтилена и жирной кислоты; полиоксиэтиленалкилфенилового эфира; полиоксиэтиленалкилового эфира; производного целлюлозы, такого как алкилцеллюлоза, гидроксиалкилцеллюлоза и гидроксиалкилалкилцеллюлоза; карбоксивинилового полимера, такого как карбомер, например Карбопол 971 и Карбопол 974; поливинилового полимера; поливинилового спирта; поливинилпирролидона; сополимера полиоксипропилена и полиоксиэтилена; тилоксапола; и их комбинации.

Примеры подходящих полимеров включают полиэтиленгликоль моностеарат, полиэтиленгликоль дистеарат, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиоксиэтиленлауриловый эфир, полиоксиэтиленоктилдодециловый эфир, полиоксиэтиленстеариловый эфир, полиоксиэтиленмиристиловый эфир, полиоксиэтиленолеиловый эфир, сорбитановые сложные эфиры, полиоксиэтиленгексадециловый эфир (например, цетомакрогол 1000), производные полиоксиэтилен-касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, Твин 20 и Твин 80 (ICI Specialty Chemicals)); полиэтиленгликоли (например, Carbowax 3550 и 934 (Union Carbide)),

полиоксиэтиленстеараты, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, целлюлозу, поливиниловый спирт (PVA), полочсамеры (например, Плюроник F68 и F108), которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида); полочсамины (например, Tetronic 908, также известный как Poloxamine 908, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный в результате последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Wyandotte Corporation, Парсиппани, Нью-Джерси)); Tetronic 1508 (Т-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200, который представляет собой алкиларилполиэфирсульфонат (Rohm and Haas); ПЭГ-производное фосфолипида, ПЭГ-производное холестерина, ПЭГ-производное холестерина производного, ПЭГ-производное витамина А, ПЭГ-производное витамина Е, статистические сополимеры винилпирролидона и винилацетата, их комбинации и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Особо предпочтительными примерами полимеров по изобретению являются тилоксапол и сополимер полиоксипропилена и полиоксиэтилена.

Более конкретно, сополимер полиоксипропилена и полиоксиэтилена может представлять собой триблок-сополимер, содержащий конфигурацию гидрофильный блок-гидрофобный блок-гидрофильный блок.

В одном варианте осуществления композиция по изобретению содержит полимер, который представляет собой полочсамер. Полочсамеры могут включать полочсамеры любого типа, известные в данной области техники. Полочсамеры включают полочсамер 101, полочсамер 105, полочсамер 108, полочсамер 122, полочсамер 123, полочсамер 124, полочсамер 181, полочсамер 182, полочсамер 183, полочсамер 184, полочсамер 185, полочсамер 188, полочсамер 212, полочсамер 215, полочсамер 217, полочсамер 231, полочсамер 234, полочсамер 235, полочсамер 237, полочсамер 238, полочсамер 282, полочсамер 284, полочсамер 288, полочсамер 331, полочсамер 333, полочсамер 334, полочсамер 335, полочсамер 338, полочсамер 401, полочсамер 402, полочсамер 403, полочсамер 407, полочсамер 105 бензоат и полочсамер 182 дибензоат. Полочсамеры также упоминаются под их торговым названием Плюроник, такие как Плюроник 10R5, Плюроник 17R2, Плюроник 17R4, Плюроник 25R2, Плюроник 25R4, Плюроник 31R1, Плюроник F 108, Плюроник F 108NF, Плюроник F 127, Плюроник F 127 NF, Плюроник F 38, Плюроник F 68, Плюроник F 77, Плюроник F 87, Плюроник F 88, Плюроник F 98, Плюроник L 10, Плюроник L 101, Плюроник L 121, Плюроник L 31, Плюроник L 35, Плюроник L 43, Плюроник L 44, Плюроник L 61, Плюроник L 62, Плюроник L 62 LF,

Плюроник L 62D, Плюроник L 64, Плюроник L 81, Плюроник L 92, Плюроник L 44, Плюроник N 3, Плюроник P 103, Плюроник P 104, Плюроник P 105, Плюроник P 123, Плюроник P 65, Плюроник P 84, Плюроник P 85, их комбинации и тому подобное.

Особенно полезными полимерами в качестве стабилизаторов являются полоксамеры. Полоксамеры могут включать полоксамеры любого типа, известные в данной области техники. Полоксамеры включают полоксамер 101, полоксамер 105, полоксамер 108, полоксамер 122, полоксамер 123, полоксамер 124, полоксамер 181, полоксамер 182, полоксамер 183, полоксамер 184, полоксамер 185, полоксамер 188, полоксамер 212, полоксамер 215, полоксамер 217, полоксамер 231, полоксамер 234, полоксамер 235, полоксамер 237, полоксамер 238, полоксамер 282, полоксамер 284, полоксамер 288, полоксамер 331, полоксамер 333, полоксамер 334, полоксамер 335, полоксамер 338, полоксамер 401, полоксамер 402, полоксамер 403, полоксамер 407, полоксамер 105 бензоат и полоксамер 182 дибензоат. Полоксамеры также упоминаются под их торговым наименованием Плюроник, такие как Плюроник 10R5, Плюроник 17R2, Плюроник 17R4, Плюроник 25R2, Плюроник 25R4, Плюроник 31R1, Плюроник F 108 Cast Solid Surfacta, Плюроник F 108 NF, Плюроник F 108 Pastille, Плюроник F 108NF Prill Poloxamer 338, Плюроник F 127, Плюроник F 127 NF, Плюроник F 127 NF 500 BHT Prill, Плюроник F 127 NF Prill Poloxamer 407, Плюроник F 38, Плюроник F 38 Pastille, Плюроник F 68, Плюроник F 68 Pastille, Плюроник F 68 LF Pastille, Плюроник F 68 NF, Плюроник F 68 NF Prill Poloxamer 188, Плюроник F 77, Плюроник F 77 Micropastille, Плюроник F 87, Плюроник F 87 NF, Плюроник F 87 NF Prill Poloxamer 237, Плюроник F 88, Плюроник F 88 Pastille, Плюроник F 98, Плюроник L 10, Плюроник L 101, Плюроник L 121, Плюроник L 31, Плюроник L 35, Плюроник L 43, Плюроник L 44 NF Poloxamer 124, Плюроник L 61, Плюроник L 62, Плюроник L 62 LF, Плюроник L 62D, Плюроник L 64, Плюроник L 81, Плюроник L 92, Плюроник L44 NF INH surfactant Poloxamer 124 View, Плюроник N 3, Плюроник P 103, Плюроник P 104, Плюроник P 105, Плюроник P 123 Surfactant, Плюроник P 65, Плюроник P 84, Плюроник P 85, их комбинации и тому подобные.

Другим полимерным стабилизирующим агентом, совместимым с описанными здесь композициями и способами, является тилоксапол. В предпочтительных вариантах осуществления стабилизатором и соразтворителем является тилоксапол, который представляет собой 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенольный полимер с формальдегидом и оксираном.

Растворы и микросуспензии, приготовленные в соответствии со способом заявителей, при необходимости содержат дополнительные добавки. Например,

предполагается, что раствор и/или микросуспензия дополнительно содержат этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). ЭДТА может использоваться, например, для уменьшения разложения или в качестве стабилизатора. Предполагается также, что раствор и/или микросуспензия являются изотоническими, например с добавлением хлорида натрия.

В типичном варианте осуществления ЭДТА может представлять собой динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Согласно одному способу активный лекарственный агент и по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Затем суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока лекарство и циклодекстрин не растворятся в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит образования продукта разложения. Как только лекарство и циклодекстрин растворены, молочная суспензия превращается в по существу прозрачный раствор. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

В другом варианте осуществления активный лекарственный агент, по меньшей мере один циклодекстрин и по меньшей мере один полимер суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Затем суспензию нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока лекарство, циклодекстрин и полимер не растворятся в водном растворе глазных капель, и при этом не происходит образования продукта разложения. Как только лекарство, циклодекстрин и полимер растворяются, молочная суспензия превращается в по существу прозрачный раствор. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер. В этом альтернативном варианте осуществления комплекс лекарство/циклодекстрин/полимер содержит полимерное покрытие.

В альтернативном способе по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. Суспензию циклодекстрина нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до растворения циклодекстрина в водном растворе глазных капель. Активный лекарственный агент добавляют к нагретой водной суспензии при перемешивании раствора до тех пор, пока лекарство не растворится в растворе. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения

микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

В еще одном способе циклодекстрин и по меньшей мере один полимер суспендируют в водном носителе глазных капель с получением суспензии, имеющей молочный вид. После растворения циклодекстрина и полимера молочная суспензия превращается в по существу прозрачный раствор. Активный лекарственный агент добавляют к нагретой водной суспензии при перемешивании раствора до тех пор, пока лекарство не растворяется в растворе. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер. Полученный комплекс лекарство/циклодекстрин/полимер содержит полимерное покрытие.

В другом способе по меньшей мере один полимер и лекарство суспендируют в водном носителе глазных капель для получения суспензии, имеющей молочный вид. В другом контейнере по меньшей мере один циклодекстрин суспендируют в воде с получением суспензии, имеющей молочный вид. Обе суспензии нагревают в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока раствор циклодекстрина не станет прозрачным, суспензия полимер/лекарство все еще представляет собой молочную суспензию, и не происходит (или практически не происходит) образования продукта разложения. Раствор циклодекстрина добавляют к фазе полимер/лекарство, и смесь становится прозрачной по мере растворения лекарства и перемешивания раствора в течение достаточного периода времени при той же температуре. Полученный раствор охлаждают со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин.

Полимер, который может быть введен в композицию по настоящему изобретению, может иметь средневзвешенную молекулярную массу 2000 г/моль или выше, в частности средневзвешенную молекулярную массу от 2000 до 50000 г/моль, более конкретно 5000-25000 г/моль, еще более конкретно от 9000 до 15000 г/моль.

Количество полимера в композиции по настоящему изобретению может составлять от 0,5 до 5%, в частности от 1 до 4%, более конкретно от 2 до 3%, более конкретно от 2,2 до 2,8% по массе полимера на основе объема композиции.

Когда композиция содержит полимер, вязкость композиции может составлять от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

Часть полимера, который вводят в композицию по изобретению, может содержаться в твердых комплексах активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина. По существу, часть полимера может быть поглощена твердым комплексом, и/или часть полимера может быть нанесена на поверхность твердого

комплекса. Таким образом, микросуспензия может включать комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер. Указанный комплекс лекарство/циклодекстрин/полимер может содержать полимерное покрытие.

#### Офтальмологически приемлемая среда

Композиция по изобретению содержит офтальмологически приемлемую среду.

Термин «офтальмологически приемлемая среда» предназначен для обозначения среды, подходящей для офтальмологического применения композиции. Офтальмологически приемлемая среда предпочтительно представляет собой жидкость. Офтальмологически приемлемая среда может, в частности, содержать воду. В частном варианте офтальмологически приемлемая среда не содержит какого-либо другого растворителя, кроме воды. Таким образом, офтальмологически приемлемая среда может соответствовать водному носителю для глазных капель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления офтальмологически приемлемая среда содержит воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций.

В частности, офтальмологически приемлемая среда может содержать консервант. Консервант может быть использован для ограничения размножения бактерий в композиции.

Подходящими примерами консервантов являются бисульфит натрия, бисульфат натрия, тиосульфат натрия, хлорид бензалкония, хлорбутанол, мертиолят, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, метилпарабен, фенилэтиловый спирт и их комбинации. Предпочтительно консервант представляет собой хлорид бензалкония.

Количество консерванта в композиции по изобретению может составлять от 0 до 1%, в частности от 0,001 до 0,5%, более конкретно от 0,005 до 0,1%, еще более конкретно от 0,01 до 0,04% от массы консерванта в расчете на объем композиции.

В частности, офтальмологически приемлемая среда может содержать стабилизирующий агент. Стабилизирующий агент может быть использован для уменьшения разложения или стабилизации композиции во время хранения.

Примером подходящего стабилизирующего агента является динатрий эдетат.

Количество стабилизирующего агента в композиции по изобретению может составлять от 0 до 1%, в частности от 0,01 до 0,5%, более конкретно от 0,08 до 0,2% по массе стабилизатора в расчете на объем композиции.

В частности, офтальмологически приемлемая среда может содержать электролит. Электролит может особенно использоваться для придания композиции изотоничности.

Примеры подходящих электролитов включают хлорид натрия, хлорид калия и их комбинации. Предпочтительно электролит представляет собой хлорид натрия.

Количество электролита в композиции по изобретению может составлять от 0 до 2%, в частности от 0,1 до 1,5%, более конкретно от 0,5 до 1% по массе электролита в расчете на объем композиции.

### Примеси

Композиция согласно настоящему изобретению может, в частности, иметь низкую концентрацию примесей. Низкое количество примесей в композиции по изобретению является результатом специфического способа получения, описанного ниже, в частности конкретных этапов нагревания и охлаждения, использованных в способе получения.

Соответственно, композиция согласно настоящему изобретению может содержать менее 2%, в частности менее 1%, более конкретно менее 0,8% по массе примесей в расчете на массу активного фармацевтического ингредиента.

Термин «примеси» предназначен для обозначения продукта, который не был целенаправленно введен в композицию по изобретению, но был получен *in situ* во время изготовления композиции. Как таковой, термин «примеси» охватывает любой продукт, отличный от активного фармацевтического ингредиента, циклодекстрина, комплекса активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, полимера, воды, консерванта, стабилизирующего агента и электролита, как определено в настоящем документе выше. Примеси обычно соответствуют побочному продукту или продукту разложения активного фармацевтического ингредиента. Количество примесей в композиции может быть определено обычными аналитическими методами, включая, например, жидкостную хроматографию, масс-спектрометрию и/или ЯМР. Количество примесей может быть измерено вскоре после, например менее чем через 24 часа после приготовления композиции или после хранения композиции, например до 2 лет хранения композиции при 25°C.

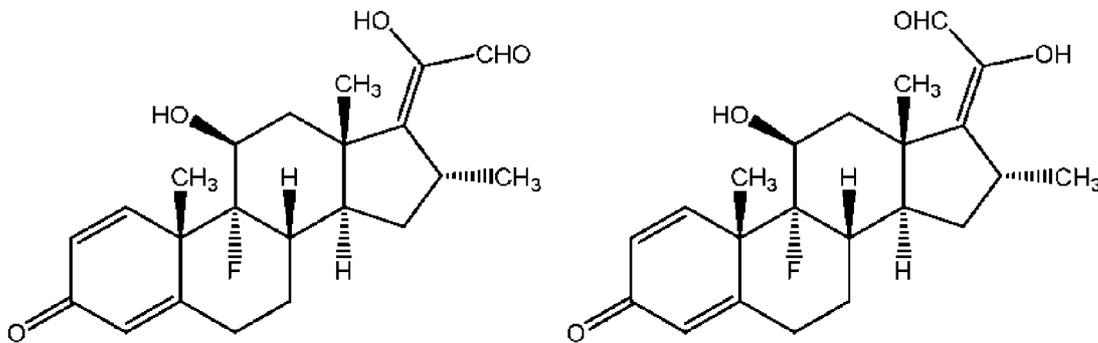
Неожиданно заявители обнаружили, что композиции по настоящему изобретению, содержащие конкретные активные фармацевтические ингредиенты, были особенно склонны к образованию примесей, когда водные растворы или их суспензии нагревали в присутствии циклодекстринов, например  $\gamma$ -циклодекстрина, при температуре выше 120°C. Однако, когда композиции были приготовлены в соответствии с раскрытием, приведенным ниже, были получены лишь незначительные количества примесей.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции, содержащей в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, содержащий активный фармацевтический

ингредиент и циклодекстрин; где композиция содержит менее 2%, в частности менее 1%, более конкретно менее 0,8% по массе примесей в расчете на массу активного фармацевтического ингредиента; где активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из дексаметазона, акситиниба, цедираниба, довитиниба, мотесаниба, пазопаниба, регорафениба, лозартана, олмесартана, дорзоламида, диклофенака, непафенака и их комбинаций; и где циклодекстрин представляет собой  $\gamma$ -циклодекстрин.

В частности, когда активный ингредиент представляет собой дексаметазон, композиция по настоящему изобретению может содержать менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% енольных альдегидов дексаметазона (то есть смеси Z и E изомеров) в расчете на массу дексаметазона.

Енольные альдегиды дексаметазона представляют собой дегидратированный дексаметазон, который имеет следующие структуры:

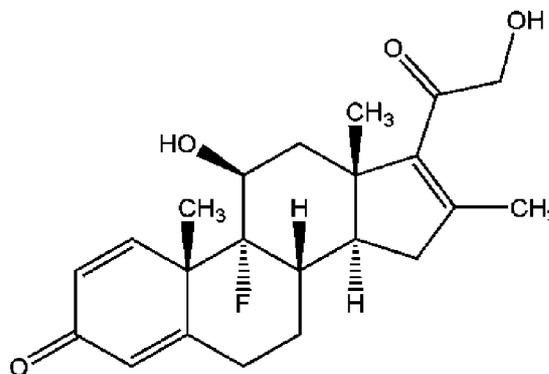


Z-изомер енольного альдегида дексаметазона

E-изомер енольного альдегида дексаметазона

Кроме того, когда активный ингредиент представляет собой дексаметазон, композиция по настоящему изобретению может содержать менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% по массе 16,17-ненасыщенного дексаметазона в расчете на массу дексаметазона.

16,17-ненасыщенный дексаметазон представляет собой дегидратированный дексаметазон, который имеет следующую структуру:



16,17-ненасыщенный дексаметазон

В частности, когда активный ингредиент представляет собой дексаметазон, композиция по настоящему изобретению может содержать менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% по массе дегидратированного дексаметазона, то есть енольных альдегидов дексаметазона (т.е. смеси изомеров Z и E) и 16,17-ненасыщенного дексаметазона, в расчете на массу дексаметазона.

Известно, что дексаметазон может подвергаться катализируемому основаниями и фотохимическому разложению в водных растворах (E. M. Cohen, 1973, Dexamethasone. Analytical Profiles of Drug Substances, 2, 163-197) и что активный фармацевтический ингредиент подвержен окислительному разложению (R. E. Congrow, G. W. Dillow, L. Bian, L. Xue, O. Papadopoulou, J. K. Baker, B. S. Scott, 2002, Corticosteroid decomposition via a mixed anhydride. J. Org. Chem. 67, 6835-6836). В монографии по дексаметазону в Европейской фармакопее (01/2014: 0388) перечислены 11 примесей и продуктов разложения, и описан метод их обнаружения. Британская Фармакопея (2015, версия 19.0) содержит монографию о суспензии дексаметазоновых глазных капель и перечисляет 5 примесей и продуктов разложения и способ их обнаружения. Для максимальной химической стабильности в водных растворах pH суспензий глазных капель дексаметазона необходимо поддерживать в пределах от примерно 5,0 до примерно 6,0. Считается, что основным продуктом разложения, образующийся во время получения водной суспензии глазных капель дексаметазона, содержащей циклодекстрин, и стерилизации глазных капель в автоклаве, содержит 16,17-ненасыщенный дексаметазон и смесь E и Z изомеров енольных альдегидов дексаметазона, образованных путем перегруппировки Маттокса при дегидратации дексаметазона (B. Chen, M. Li, M. Lin, G. Tumambac, A. Rustum, 2009, A comparative study of enol aldehyde formation from betamethasone, dexamethasone, beclomethasone and related compound under acidic and alkaline conditions. Steroids, 74, 30-41). Из-за стерических ограничений в случае дексаметазона основным продуктом считается Z-изомер енольного альдегида дексаметазона. Этот продукт разложения не указан в фармакопеях. Ранее в растворах дексаметазона для парентерального введения, которые были нагреты до примерно 75°C в течение примерно 10 дней, был обнаружен 16,17-ненасыщенный дексаметазон (M. Spangler, E. Mularz, 2001, A validated, stability-indicating method for the assay of dexamethasone in drug substance and drug product analyses, and the assay of preservatives in drug product. Chromatographia, 54, 329-334), который также является дегидратированным продуктом разложения дексаметазона, и поскольку авторы не анализировали продукт, то они, вероятно, обнаружили енольные альдегиды. Ранее японская группа описала два енольных альдегида и 16-17 ненасыщенные продукты разложения бетаметазона, оба в результате кислотного катализа

(T. Hidaka, S. Huruumi, S. Tamaki, M. Shiraishi, H. Minato, 1980, Studies on betamethasone: behavior of betamethasone in acid or alkaline medium, photolysis and oxidation. Yakugaku Zasshi, 100, 72-80). Кажущаяся энергия активации для скорости разложения дексаметазона с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона в водном растворе  $\gamma$ -циклодекстрина необычно высока, и таким образом, эти продукты разложения по существу не образуются при комнатной температуре среды. Присутствие циклодекстрина в водных глазных каплях, по-видимому, способствует дегидратации дексаметазона при автоклавировании с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и смеси E и Z-изомеров енольных альдегидов дексаметазона.

В водных растворах диклофенак относительно стабилен при комнатной температуре при защите от света и кислорода (R. Chadaha, N. Kashid, D. V. S. Jain, 2003, Kinetics of degradation of diclofenac sodium in aqueous solution determined by a calorimetric method. Pharmazie, 58, 631-635). Хотя было показано, что  $\beta$ -циклодекстрин стабилизирует диклофенак в водных растворах при pH около 7, мы обнаружили, что  $\gamma$ -циклодекстрин может ускорять разложение при автоклавировании, вызывая интенсивную окраску водных растворов диклофенака.

При этом, заявители неожиданно обнаружили, что заявленный способ обеспечивает растворы и микросуспензии, содержащие комплексы активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин, которые являются стабильными в водном растворе. Например, заявленный способ обеспечивает раствор глазных капель дексаметазона/ $\gamma$ -циклодекстрина, в котором образуются очень низкие количества 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона. Кроме того, это изобретение обеспечивает раствор диклофенака/ $\gamma$ -циклодекстрина, в котором не наблюдается продукта разложения или осаждения в течение по меньшей мере приблизительно 12 месяцев. Эти водные глазные капли, содержащие  $\gamma$ -циклодекстрин, также имеют преимущество в увеличении концентрации растворенного активного фармацевтического ингредиента в 10-100 раз, в случае с дексаметазоном примерно в 30 раз, и имеют необходимый размер частиц для достижения максимальной диффузии лекарств.

#### Дексаметазоновая композиция

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции дексаметазона, содержащей в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающей дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин.

В одном варианте осуществления офтальмологическая дексаметазоновая

композиция по настоящему изобретению содержит менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% по массе 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона на основе массы дексаметазона.

В другом варианте осуществления офтальмологическая композиция дексаметазона по изобретению содержит полимер, как определено в настоящем документе выше. Вязкость указанной офтальмологической композиции дексаметазона может составлять от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

В еще одном варианте осуществления офтальмологическая композиция дексаметазона по настоящему изобретению содержит менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% по массе 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона на основе массы дексаметазона; офтальмологическая композиция дексаметазона по изобретению содержит полимер; и вязкость офтальмологической композиции дексаметазона составляет от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

Концентрация дексаметазона в офтальмологической композиции по изобретению может составлять от 10 мг/мл до 20 мг/мл. Таким образом, количество дексаметазона в композиции по настоящему изобретению намного выше, чем в известных композициях дексаметазона, которые содержат концентрацию дексаметазона около 1 мг/мл, где в растворе находится около 0,1 мг/мл. В частности, концентрация дексаметазона в офтальмологической композиции по настоящему изобретению может составлять примерно 15 мг/мл, где в растворе находится примерно 4 мг/мл.

В частности, от 60 до 95 мас.%, более конкретно от 70 до 90 мас.% дексаметазона в композиции может быть в форме твердого комплекса дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

Более конкретно, от 5 до 40 мас.%, в частности от 10 до 30 мас.% дексаметазона в композиции может находиться в растворенной форме. Растворенная форма включает не образующий комплексы дексаметазон, который растворен в жидкой фазе, комплексы дексаметазона и циклодекстрина, которые растворены в жидкой фазе, и водорастворимые наночастицы, состоящие из агрегатов комплексов дексаметазон/циклодекстрин.

Предпочтительно от 0 до 0,5 мас.% дексаметазона в композиции может находиться в не образующей комплексы твердой форме. Как таковая, композиция по настоящему изобретению может по существу не содержать твердых не образующих комплексы частиц дексаметазона.

В одном варианте осуществления микросуспензия может содержать от примерно 70% до примерно 99% дексаметазона в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 30% дексаметазона в наночастицах. Более конкретно, микросуспензия может содержать

примерно 80% дексаметазона в микрочастицах, имеющих диаметр от примерно 1 до примерно 10 мкм, и около 20% дексаметазона в наночастицах.

В другом варианте осуществления микросуспензия может содержать от 40 до 99% дексаметазона в микрочастицах и от примерно 1% до примерно 60% дексаметазона в наночастицах или водорастворимых комплексах дексаметазон/ $\gamma$ -циклодекстрин. В частности, микросуспензия может содержать от примерно 80 до примерно 90% дексаметазона в микрочастицах, имеющих диаметр от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм, и от примерно 10 до примерно 20% дексаметазона в наночастицах или водорастворимых комплексах дексаметазон/ $\gamma$ -циклодекстрин.

Количество  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологической композиции дексаметазона может составлять от 1 до 25%, в частности от 5 до 20%, более конкретно от 10 до 18%, еще более конкретно от 12 до 16% по массе  $\gamma$ -циклодекстрина на основе объема композиции.

В дополнение к  $\gamma$ -циклодекстрину офтальмологическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин и/или водорастворимое производное циклодекстрина, как определено выше.

Офтальмологическая композиция дексаметазона по изобретению содержит офтальмологически приемлемую среду, как определено выше.

Согласно предпочтительному варианту осуществления офтальмологически приемлемая среда включает воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций, как определено выше.

В особо предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая дексаметазоновая композиция содержит:

- от 1 до 2% дексаметазона, например 1,5% дексаметазона;
- от 12 до 16%  $\gamma$ -циклодекстрина, например 14%  $\gamma$ -циклодекстрина;
- от 2,2 до 2,8% полимера, например 2,5% полоксамера;
- от 0 до 0,2% стабилизирующего агента, например 0,1% динатрия эдетата;
- от 0 до 1% электролита, например 0,57% хлорида натрия; а также
- воду;

где % представляют собой мас.% на основе объема композиции.

#### Способ получения офтальмологических композиций по изобретению

Композиции по настоящему изобретению могут быть получаемыми или полученными следующими способами. Все варианты осуществления, предпочтительные изложения и конкретные примеры, приведенные в предыдущих разделах, в равной

степени относятся к способам по изобретению и композициям, полученным с использованием способов по изобретению.

В первом варианте осуществления способ получения офтальмологической композиции включает стадии:

а) суспендирование активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии;

б) нагревание суспензии при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин по существу не растворятся в офтальмологически приемлемой среде; и

с) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

В способе по первому варианту осуществления активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин могут быть суспендированы в офтальмологически приемлемой среде для получения суспензии, имеющей молочный внешний вид. Затем суспензию можно нагревать в течение достаточного периода времени при достаточной температуре, пока активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин не растворятся в офтальмологически приемлемой среде, и при этом не происходит образования продукта разложения. Как только активный фармацевтический ингредиент и циклодекстрин растворяются, молочная суспензия может превращаться в по существу прозрачный раствор. Затем полученный раствор можно охладить со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей твердый комплекс активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин.

Во втором варианте осуществления способ получения офтальмологической композиции включает стадии:

а) суспендирование циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде для образования суспензии;

б) нагревание суспензии до полного растворения циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде;

с) добавление активного фармацевтического ингредиента в твердой форме в раствор на стадии (б) при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  и нагревание смеси при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент не станет по существу растворенным в офтальмологически приемлемой среде; и

д) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения

офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

В способе по второму варианту осуществления циклодекстрин может быть суспендирован в офтальмологически приемлемой среде для получения суспензии, имеющей молочный вид. Суспензию циклодекстрина можно нагревать в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока циклодекстрин не растворится в офтальмологически приемлемой среде. Активный фармацевтический ингредиент может быть добавлен в твердой форме к нагретому водному раствору при перемешивании раствора. Нагревание можно проводить в течение достаточного периода времени при достаточной температуре до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент не растворится в офтальмологически приемлемой среде, и при этом не происходит образования продукта разложения. Полученный раствор может быть охлажден со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс твердого активного фармацевтического ингредиента/циклодекстрина.

В третьем варианте осуществления способ приготовления офтальмологической композиции включает стадии:

a) суспендирование активного фармацевтического ингредиента в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и нагревание указанной суспензии до тех пор, пока активный фармацевтический ингредиент по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде;

b) суспендирование циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и нагревание указанной суспензии до тех пор, пока циклодекстрин по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде;

c) смешивание композиций со стадий (a) и (b) при температуре T1 ниже 120°C и нагревание смеси при температуре T1 ниже 120°C в течение времени t; и

d) охлаждение полученного раствора до температуры T2 для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина.

В способе по третьему варианту осуществления активный фармацевтический ингредиент может быть суспендирован в офтальмологически приемлемой среде, свободной от циклодекстрина. Полученная суспензия может иметь молочный вид. Отдельно циклодекстрин может быть суспендирован в офтальмологически приемлемой среде, свободной от активного фармацевтического ингредиента. Полученная суспензия может иметь молочный вид. Две суспензии можно нагревать или стерилизовать, например, нагреванием в автоклаве при 121°C в течение 20 минут. Затем две суспензии

или горячие растворы могут быть смешаны вместе, и смесь может быть нагрета до тех пор, пока не образуется комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, и при этом не будет формироваться продукт разложения. Полученный раствор может быть охлажден со скоростью, достаточной для получения микросуспензии, содержащей комплекс твердого активный фармацевтический ингредиент/циклодекстрин.

Офтальмологическая композиция, полученная способами из первого, второго и третьего вариантов осуществления, может содержать менее 2%, в частности менее 1%, более конкретно менее 0,8% от массы примесей в расчете на массу активного фармацевтического ингредиента.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы получения офтальмологических композиций из дексаметазона согласно изобретению.

Соответственно, в четвертом варианте осуществления предложен способ приготовления офтальмологической композиции, включающий стадии:

а) суспендирование дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии;

б) нагревание суспензии при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин по существу не растворятся в офтальмологически приемлемой среде; и

с) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

В пятом варианте осуществления способ приготовления офтальмологической композиции включает стадии:

а) суспендирование  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии;

б) нагревание суспензии до растворения  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде;

с) добавление дексаметазона в твердой форме в раствор на стадии (b) при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  и нагревание смеси при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$  до тех пор, пока дексаметазон по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде; и

д) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

В шестом варианте осуществления способ получения офтальмологической

композиции включает стадии:

a) суспендирование дексаметазона в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и нагревание указанной суспензии до тех пор, пока дексаметазон по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде;

b) суспендирование  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и нагревание указанной суспензии до тех пор, пока  $\gamma$ -циклодекстрин по существу не растворится в офтальмологически приемлемой среде;

c) смешивание композиций от стадий (a) и (b) при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  и нагревание смеси при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$ ; и

d) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения офтальмологической композиции, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина.

Офтальмологические композиции, полученные способами по третьему, четвертому и пятому вариантам осуществления, могут содержать менее 0,5%, в частности менее 0,3%, более конкретно менее 0,2% по массе 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона в расчете на массу дексаметазона.

Стадию нагревания способов по настоящему изобретению проводят при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$ , чтобы избежать образования примесей. В частности, температура  $T_1$  может составлять от 80 до  $110^\circ\text{C}$ , более конкретно от 85 до  $105^\circ\text{C}$ , еще более конкретно от 90 до  $100^\circ\text{C}$ .

Стадию нагревания способов по настоящему изобретению выполняют в течение времени  $t$ . В частности, время нагревания  $t$  составляет от 5 минут до 2 часов, более конкретно от 10 минут до 1 часа, еще более конкретно от 15 до 30 минут.

Во время цикла нагревания активный фармацевтический ингредиент и/или циклодекстрин растворяются, и образуется комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина. Нагревание осуществляют с использованием любого способа или средства, известного специалистам в данной области техники. В предпочтительных вариантах нагревание осуществляют в автоклаве или реакторе с рубашкой с водяным паром.

Стадия охлаждения в способах по настоящему изобретению понижает температуру композиции от температуры  $T_1$  до температуры  $T_2$  для осаждения твердого комплекса активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина. В частности, температура  $T_2$  может составлять от 10 до  $40^\circ\text{C}$ , более конкретно от 15 до  $35^\circ\text{C}$ , еще более конкретно от 20 до  $30^\circ\text{C}$ .

Скорость охлаждения в способах по настоящему изобретению можно

поддерживать понижением температуры T1 до температуры T2 со скоростью от 1 до 25°C/мин, в частности от 2 до 20°C/мин, более конкретно от 5 до 18°C/мин.

Охлаждение может быть выполнено с использованием любого способа или средства, известного специалистам в данной области техники. В предпочтительных вариантах осуществления охлаждение осуществляют с помощью ледяной бани или реактора с рубашкой с охлаждающей жидкостью.

В способах по некоторым иллюстративным вариантам осуществления, например первому, второму, третьему, четвертому, пятому и шестому вариантам осуществления, суспензия со стадии (a) может дополнительно содержать полимер, как определено выше. В способах по третьему и шестому вариантам осуществления суспензия со стадии (b) может дополнительно содержать полимер, как определено выше. Когда исходная суспензия содержит полимер, часть полимера может быть поглощена твердым комплексом и/или часть полимера может быть нанесена на поверхность твердого комплекса. Таким образом, микросуспензия, полученная способом по изобретению, может содержать комплекс микрочастиц лекарство/циклодекстрин/полимер. Указанный комплекс лекарство/циклодекстрин/полимер может содержать полимерное покрытие.

Когда полимер вводят в исходную суспензию в способах по настоящему изобретению, офтальмологическая композиция, полученная указанными способами, может иметь вязкость от 4 до 14 сП, предпочтительно от 5 до 13 сП, более предпочтительно от 6 до 12 сП.

Вязкость композиций, полученных способами по изобретению, выше, чем у композиций, полученных известными способами производства. Не желая связывать себя какой-либо теорией, заявители полагают, что осуществление стадии контролируемого охлаждения способа, в частности со скоростью охлаждения от 1 до 25°C/мин, после стадии нагревания позволяет включать меньше твердого полимера в твердый комплекс, и следовательно, больше полимера находится в растворе, тем самым увеличивая вязкость композиции. Таким образом, оригинальный производственный процесс, раскрытый в настоящем документе, позволяет получать новые композиции с повышенной вязкостью с аналогичными количествами полимера, циклодекстрина и активного фармацевтического ингредиента, как в композициях предшествующего уровня техники.

В способах из иллюстративных вариантов осуществления, например в первом, втором, третьем, четвертом, пятом и шестом вариантах осуществления, офтальмологически приемлемая среда может содержать воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций.

В иллюстративных способах, например в первом, втором, четвертом и пятом вариантах осуществления, офтальмологически приемлемая среда на стадии (а) может содержать воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций.

В других иллюстративных способах, например в третьем и шестом вариантах осуществления, офтальмологически приемлемая среда на стадии (а) может содержать только воду, а офтальмологически приемлемая среда стадии (b) может содержать воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций.

В альтернативных вариантах осуществления, например в способах по третьему и шестому вариантам осуществления, офтальмологически приемлемая среда стадии (b) может содержать только воду, а офтальмологически приемлемая среда стадии (а) может содержать воду и, при необходимости, добавку, выбранную из группы, состоящей из консерванта, стабилизирующего агента, электролита, буферного агента и их комбинаций.

#### Применение композиции по изобретению

Офтальмологические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения заболевания глаза, в частности заболевания передней или задней части глаза, в частности увеита, макулярного отека, макулярной дегенерации, отслойки сетчатки, опухолей глаза, грибковых или вирусных инфекций, мультифокального хориоидита, диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), симпатической офтальмии, синдрома Фогта Коянаги-Харада (ФКХ), гистоплазма, увеальной эффузии и окклюзии сосудов. Композиции по изобретению могут быть особенно полезны при лечении увеита, макулярного отека, диабетической ретинопатии, пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) и сосудистых окклюзий.

Офтальмологическая композиция из дексаметазона в соответствии с настоящим изобретением может, в частности, использоваться для лечения макулярного отека. В этом случае офтальмологическая композиция из дексаметазона согласно настоящему изобретению может быть локально введена в глаз в количестве 1 капля композиции три раза в день. Количество дексаметазона в указанной композиции может составлять от 1 до 2%, в частности 1,5% по массе дексаметазона в расчете на объем композиции.

Композиции по настоящему изобретению не требуется вводить так часто, как известные композиции из дексаметазона для местного применения, то есть по 1 капле композиции шесть раз в день. Действительно, благодаря повышенной вязкости композиции твердые комплексы в композиции по изобретению демонстрируют более

высокое время контакта на поверхности глаза по сравнению с известными композициями, что увеличивает биодоступность активного фармацевтического ингредиента.

Настоящее раскрытие также охватывает применение офтальмологической композиции по изобретению в качестве раствора для глазных капель.

### **Методы измерения**

#### **Диаметр**

Диаметр частицы, такой как твердый комплекс активного фармацевтического ингредиента и циклодекстрина, может соответствовать диаметру  $D_{50}$  частицы. Диаметр  $D_{50}$  также известен как медианный диаметр или среднее значение распределения частиц по размерам. Диаметр  $D_{50}$  соответствует значению диаметра частиц при 50% в совокупном распределении. Например, если  $D_{50}$  составляет 5 мкм, то 50% частиц в образце имеют размер более 5 мкм, а 50% - менее 5 мкм. Диаметр  $D_{50}$  обычно используют для представления размера частиц из группы частиц.

Диаметр и/или размер частицы или комплекса могут быть измерены в соответствии с любым способом, известным специалистам в данной области техники. Например, диаметр  $D_{50}$  измеряют с помощью лазерного дифракционного анализа размера частиц. Как правило, существует ограниченное количество методик для измерения/оценки диаметра и/или размера частицы или комплекса циклодекстрин/лекарств. В частности, специалистам в данной области известно, что физические свойства (например, размер частиц, диаметр, средний диаметр, средний размер частиц и т.д.) обычно оценивают/измеряют с использованием таких ограниченных, типичных известных методик. Например, такие известные методики описаны в Int. J. Pharm. 493 (2015), 86-95, упомянутом выше в абзаце [00076], который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте. Кроме того, такие ограниченные, известные методики измерения/оценки были известны в данной области техники, о чем свидетельствуют другие технические ссылки, такие как, например, Европейская фармакопея (2.9.31 Анализ размера частиц с помощью лазерной дифракции, январь 2010 г.) и Saurabh Bhatia, «Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications», Chapter 2, Natural Polymer Drug Delivery Systems, PP. 33-94, Springer, 2016, которые также включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Для размера частиц комплексов, содержащих активный фармацевтический ингредиент, отличный от дексаметазона, размер частиц измеряют с помощью лазерного дифракционного анализа размера частиц по Евр.Фарм. 2.9.31.

Для размера частиц комплексов, содержащих дексаметазон, размер частиц измеряют с помощью лазерного дифракционного анализа размера частиц по Евр.Фарм.

2.9.31 со следующими параметрами:

- Система: Malvern Mastersizer 3000 с гидро-MV распределителем.
- Приближение Фраунгофера
- Диспергатор: вода
- Коэффициент преломления диспергатора: 1,33
- Время измерения: 1 секунда
- Время измерения фона: 10 секунд
- Скорость мешалки: 1200 об./мин
- Диапазон светоблокировки: 1-20%
- Модель: стандартная
- Подготовка образца: гомогенизируют глазные капли путем встряхивания
- Размер образца: добавление 0,5 мл глазных капель в диспергатор
- Очистка: дважды промывают диспергатором (водой) и начинают измерение, проверяя, что сила луча составляет менее 120 единиц в первых каналах, и загружают фон.

#### Вязкость

Вязкость композиции соответствует динамической вязкости указанной композиции. Вязкость измеряют при 25°C с помощью цифрового вискозиметра Brookfield. Вязкость композиции измеряют вскоре после, то есть менее чем через 24 часа после приготовления композиции.

#### Процент лекарства в твердом комплексе и процент растворенного лекарства

Количество лекарства в форме твердых комплексов и количество растворенного лекарства определяют центрифугированием композиции при 6000 об./мин при температуре 22-230°C в течение 20-30 минут.

Количество растворенного лекарства соответствует количеству лекарства в надосадочной жидкости, измеренному с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Процент лекарства в форме твердого комплекса получают по следующей формуле:

$$\% \text{ лекарства в твердом комплексе} = \frac{(\text{общее лекарство} - \text{растворенное лекарство})}{\text{общее лекарство}} \times 100$$

где

«общее лекарство» представляет собой общее количество лекарства, вводимого в композицию, в мг/мл; и

«растворенное лекарство» - это количество лекарства в надосадочной жидкости, в мг/мл.

Процент растворенного лекарства получают по следующей формуле:

% растворенного лекарства = 100 - % лекарства в твердом комплексе

### **Примеры**

Следующие примеры подробно описаны только в качестве иллюстрации и не должны рассматриваться, как ограничивающие сущность или объем изобретения; многие модификации, как в материалах, так и в способах, будут очевидны специалистам в данной области техники.

#### Пример 1

Состав водных глазных капель дексаметазона является следующим: дексаметазон (1,50%),  $\gamma$ -циклодекстрин (14,00%), полоксамер 407 (2,50%), хлорид бензалкония (0,02%), динатрия эдетат (0,10%), хлорид натрия (0,57%) в очищенной воде, все в мас./об.%. Применяли пять разных способов.

F1: растворение или суспендирование ингредиентов, включая дексаметазон, в чистой воде и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут. Флаконы, содержащие по существу прозрачный водный раствор, извлекали из автоклава, и они становились мутными при охлаждении до комнатной температуры. Твердые частицы анализировали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и дифракции рентгеновских лучей (XRD), показывая, что твердые частицы содержат комплексы дексаметазон/ $\gamma$ -циклодекстрин.

F2: растворение или суспендирование ингредиентов, включая дексаметазон, в чистой воде и нагревание смеси в течение 30 минут до 90°C с образованием прозрачного раствора. После дальнейшего нагревания при 90°C в течение 15 минут раствору давали остыть, и он становился мутным при температуре окружающей среды, достигая комнатной температуры в течение приблизительно 3 часов.

F3: растворение или суспендирование фармацевтических вспомогательных веществ в чистой воде, нагревание смеси до 90°C с образованием прозрачного раствора и затем добавление твердого порошка дексаметазона в горячий раствор. Когда дексаметазон растворялся (при перемешивании в течение 15 минут), раствору давали остыть, и он становился мутным при температуре окружающей среды, достигая комнатной температуры в течение приблизительно 3 часов.

F4: растворение или суспендирование фармацевтических вспомогательных веществ в чистой воде и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут с образованием прозрачного раствора. После охлаждения до 95°C твердый порошок дексаметазона добавляли к раствору. Когда дексаметазон растворялся (при перемешивании в течение 15 минут), раствору давали остыть, и он становился мутным

при температуре окружающей среды, достигая комнатной температуры в течение приблизительно 3 часов.

F5: растворение или суспендирование фармацевтических вспомогательных веществ в чистой воде и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут с образованием прозрачного раствора. После охлаждения до 95°C твердый порошок дексаметазона добавляли к раствору. Когда дексаметазон растворялся (при перемешивании в течение 15 минут), раствор быстро охлаждали до комнатной температуры (в течение 20 минут), и он становился мутным при охлаждении.

F6: вспомогательные вещества были разделены на две части, А и В. В части А все вспомогательные вещества, кроме  $\gamma$ -циклодекстрина, были растворены в чистой воде при 80°C, а в части В  $\gamma$ -циклодекстрин суспендирован (или растворен) отдельно в чистой воде при 80°C. Дексаметазон добавляли в смесь вспомогательных веществ непосредственно перед стерилизацией. Две части из смеси вспомогательных веществ в воде, содержащей дексаметазон (часть А) и  $\gamma$ -циклодекстрин, суспендированный (или растворенный) в воде (часть В), стерилизовали при 121°C в течение 15 минут. После стерилизации стерильный  $\gamma$ -циклодекстрин добавляли к остальным стерильным вспомогательным веществам при 95°C. Другими словами, части А и В смешивали. После перемешивания в течение 15 минут раствор быстро охлаждали до комнатной температуры (более 20 минут) с образованием мутной суспензии. F6 не содержал бензалкония хлорида.

Таблица 1

Результаты исследования формирования микрочастиц. Среднее из трех измерений  $\pm$  стандартное отклонение.

	Состав					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
pH	4,5	5,1	5,0	5,0	4,7	4,7
Твердая фракция дексаметазона (%)	87,6 $\pm$ 0,0	70,8 $\pm$ 0,0	68,1 $\pm$ 0,1	73,0 $\pm$ 0,2	87,1 $\pm$ 0,1	83,9 $\pm$ 0,6
Твердая фракция $\gamma$ -циклодекстрина (%)	91,6 $\pm$ 0,0	89,6 $\pm$ 3,4	90,1 $\pm$ 3,4	88,8 $\pm$ 0,0	89,9 $\pm$ 0,0	-
Вязкость при 25°C (сП)	3,68 $\pm$ 0,29	6,48 $\pm$ 0,07	6,64 $\pm$ 0,12	8,18 $\pm$ 0,05	8,67 $\pm$ 0,30	11,1 $\pm$ 0,1
Средний размер частиц (мкм)	4,4 $\pm$ 2,7				3,6	3,3

Результаты показывают, что быстрое охлаждение (F5) дает микросуспензию, где более чем примерно 80% активного фармацевтического ингредиента и  $\gamma$ -циклодекстрина находятся в твердой фазе в качестве комплексов активный фармацевтический

ингредиент/ $\gamma$ -циклодекстрин, и где большая часть полимера находится в водном растворе (т.е. имеет наивысшую вязкость). F1 оседает со временем, но может повторно диспергироваться при некотором перемешивании. Однако F5 имеет низкую тенденцию оседать со временем и легко поддается повторному диспергированию при перемешивании. Таким образом, F5 демонстрирует значительно большую физическую стабильность, чем F1.

### Пример 2

Состав водных глазных капель ирбесартана является следующим: ирбесартан (2,0%),  $\gamma$ -циклодекстрин (10,0%), ГПМЦ (0,20%), тилоксапол (0,10%), хлорид бензалкония (0,02%), динатрия эдетат (0,10%), хлорид натрия (0,50%) в очищенной воде, все в масс./об.%. Применяли три разных способа:

F7: растворение или суспендирование ингредиентов, включая ирбесартан, в чистой воде, и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут с образованием прозрачного раствора. Прозрачному водному раствору давали остыть до комнатной температуры, и он становился мутным.

F8: растворение или суспендирование фармацевтических вспомогательных веществ в чистой воде и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут для образования прозрачного раствора. После охлаждения до 95°C твердый порошок ирбесартана добавляли к раствору. Когда ирбесартан растворялся (15 минут), раствору давали остыть, и он становился мутным при температуре окружающей среды, достигая комнатной температуры в течение приблизительно 3 часов.

F9: растворение или суспендирование фармацевтических вспомогательных веществ в чистой воде и автоклавирование смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут с образованием прозрачного раствора. После охлаждения до 95°C твердый порошок ирбесартана добавляли к раствору. Когда ирбесартан растворялся (15 минут), раствор быстро охлаждали до комнатной температуры (в течение 20 минут), и он становился мутным.

Для состава F7 состав может иметь долю твердого лекарства 54%, вязкость при 25°C (сП) 4,36 и средний размер частиц (мкм) 2,44.

### Пример 3

Дегидратацию дексаметазона во время приготовления водных глазных капель дексаметазона, описанных в примере 1 (составы F1, F2, F3, F4, F5 и F6), измеряли посредством количественного определения 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона в глазных каплях после изготовления. Составы F12, F13 и F14 готовили, как описано в F1, то есть путем растворения или суспендирования

ингредиентов, включая дексаметазон, в чистой воде и автоклавирования смеси в герметичном флаконе при 121°C в течение 20 минут. Флаконы с по существу прозрачным водным раствором извлекали из автоклава, и они становились мутными при охлаждении в условиях окружающей среды. Состав F12 идентичен F1, но не содержит  $\gamma$ -циклодекстрин. F13 содержит дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин, суспендированные в чистой воде. F14 содержит дексаметазон, суспендированный в чистой воде. Влияние вспомогательных веществ и способов получения на образование 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона представлено в виде доли (в %) дексаметазона, разложившегося с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона.

Таблица 2

	Состав								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F12	F13	F14
Автоклавирование при 121°C в течение 20 мин с дексаметазоном	X					X	X	X	X
Нагревание при 90°C в течение 15 мин с дексаметазоном		X	X	X	X	X			
Содержит $\gamma$ -циклодекстрин	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет
pH	4,5	5,1	5,0	5,0	4,7	4,8			
Фракция дексаметазона в растворе (%)	12,4	29,2	31,9	27,0	12,9	16,1	1,17	4,16	5,73
Доля, разложившаяся до 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов (%)	1,45	0,16	0,11	0,11	0,08	0,20	0,18	1,34	0,13

Результаты, представленные в Таблице 2, показывают, что образование 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона катализировалось присутствием  $\gamma$ -циклодекстрина во время нагревания в автоклаве, состава F1 (содержит все вспомогательные вещества) и F13 (включает  $\gamma$ -циклодекстрин, но не другие вспомогательные вещества). Гораздо меньше 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона образовалось в составе водных глазных капель, когда  $\gamma$ -циклодекстрин удаляли из состава (F12), или когда глазные капли готовили при нагревании до 90°C в течение 15 минут (F2, F3 и F4). Образовалось мало (или не

образовалось вовсе) 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона в глазных каплях при хранении при комнатной температуре (22-23°C) в течение более 12 месяцев. Во время приготовления F6 водную суспензию  $\gamma$ -циклодекстрина и отдельно водную суспензию, содержащую дексаметазон и все другие ингредиенты, кроме  $\gamma$ -циклодекстрина, автоклавировали при 121°C в течение 15 минут. После автоклавирования две суспензии/два раствора охлаждали до 95°C перед смешиванием, и затем охлаждали дополнительно до температуры окружающей среды (см. Пример 1). Только небольшое количество 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона образовалось в водной композиции глазных капель, когда дексаметазон стерилизовали в отсутствие  $\gamma$ -циклодекстрина.

#### Пример 4

Количество образовавшихся 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, представленное как доля (в %) дексаметазона, разложившегося с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, в водных глазных каплях для глаз в отсутствие автоклавирования (т.е. нагревания до 121°C в течение 20 минут) и при автоклавировании один, два и три раза, показано в Таблице 3.

Таблица 3

pH	Число циклов автоклавирования			
	0	1	2	3
2,5	0,085	1,06%	2,29%	3,12%
4,0	0,08%	1,14%	2,19%	3,03%
5,5	0,08%	1,22%	2,27%	3,46%
7,0	0,08%	0,86%	1,64%	2,57%

Количество образующихся 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, представленное как доля (в %) дексаметазона, разложившегося с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, в водных глазных каплях для глаз в отсутствие автоклавирования (т.е. нагрева до 121°C в течение 20 минут), и после автоклавирования один, два и три раза, показано ниже.

Образование 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона наблюдается при всех четырех протестированных значениях pH. Хотя при pH 7,0 образуется меньше 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, чем при pH 5,5, появляются другие продукты разложения. Согласно Британской фармакопее 2015 (версия 19.0), значение pH водной суспензии глазных капель дексаметазона должно составлять от 5,0 до 6,0.

Пример 5

Разложение дексаметазона в F1 исследовали при 25, 40, 60, 70 и 95°C. Были определены кажущиеся константы скорости первого порядка для исчезновения дексаметазона, а кажущаяся энергия активации рассчитана с помощью уравнения Аррениуса. Уравнение также использовали для оценки константы скорости первого порядка исчезновения дексаметазона при 25°C. Время разложения 10% ( $t_{90}$ ; срок годности) и 0,5% ( $t_{99,5}$ ) также рассчитывали из констант скорости.

Таблица 4

Константа скорости первого порядка для разложения дексаметазона в водной композиции глазных капель, содержащей  $\gamma$ -циклодекстрин (то есть F5) при pH 7,0.

	25°C	40°C	60°C	70°C	95°C
Константа скорости первого порядка (к в ч <sup>-1</sup> )	$1,442 \cdot 10^{-7}$	$2,483 \cdot 10^{-6}$	$2,476 \cdot 10^{-5}$	$2,044 \cdot 10^{-4}$	$3,277 \cdot 10^{-3}$
Срок годности ( $t_{90}$ в сутках)	30,444	1,768	177	21,5	1,3
Время для 0,5% разложения ( $t_{99,5}$ в часах)	34,761	2,018	202	24,5	1,5
Кажущаяся энергия активации ( $E_a$ )	3,2 ккал/моль = 134,5 кДж/моль				
Установленный срок годности ( $t_{90}$ ) при 25°C	83,4 года				
Установленное время для 0,5% разложения ( $t_{99,5}$ ) при 25°C	4,0 года				

Как правило, значения  $E_a$  находятся в диапазоне приблизительно от 50 до 85 кДж/моль, а значения, превышающие 100 кДж/моль, являются весьма редкими. Кажущаяся величина  $E_a$  для дегидратации дексаметазона в водном растворе  $\gamma$ -циклодекстрина с образованием 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона составляет 134,5 кДж/моль и, таким образом, 16,17-ненасыщенный дексаметазон и енольные альдегиды дексаметазона образуются только в водных растворах  $\gamma$ -циклодекстрина при исключительно высоких температурах.

Пример 6

Исследовали влияние скорости охлаждения на размер микрочастиц. Растворитель для глазных капель дексаметазона содержал  $\gamma$ -циклодекстрин (14,00%), полоксамер 407 (2,50%), хлорид бензалкония (0,02%), динатрия эдетат (0,10%), хлорид натрия (0,57%) в

очищенной воде, все в масс./объем %. Растворитель нагревали в автоклаве (121°C в течение 20 минут) в герметичном флаконе с образованием по существу прозрачного раствора. После охлаждения до 95°C твердый порошок дексаметазона (1,50% масс./об.) добавляли к раствору. После растворения дексаметазона (при перемешивании в течение 15 минут) раствор делили на небольшие порции (примерно 5 мл) и помещали в термостатированную воду, установленную на разные температуры. Изменения температуры регистрировали со временем. Определяли размер частиц и вязкость полученной суспензии.

#### Пример 7

Влияние времени и температуры стерилизации и влияние времени перемешивания оценивали в случае состава F6. Составы готовили, как описано в Примере 1. Во время приготовления F6 водную суспензию  $\gamma$ -циклодекстрина (часть B) и отдельно водную суспензию, содержащую дексаметазон и все другие ингредиенты, кроме  $\gamma$ -циклодекстрина (часть A), автоклавировали при 121°C в течение 15 минут. После автоклавирования две суспензии/два раствора охлаждали до 95°C перед смешиванием, а затем охлаждали дополнительно до температуры окружающей среды (см. Пример 1 и Пример 3).

Модифицированные технологические параметры во время стерилизации и смешивания  $\gamma$ -циклодекстрина с другими вспомогательными веществами и результирующие количества фракции, разложившейся до 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона, показаны в Таблице 5.

Таблица 5

Состав	Стерилизация	Смешивание с раствором $\gamma$ ЦД при 95°C	Количество 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона (%)
F6	15 мин, 121°C	15 мин	0,20
F6a	15 мин, 121°C	Нет $\gamma$ ЦД	0,05
F6b	2x15 мин, 121°C	Нет $\gamma$ ЦД	0,10
F6c	15 мин, 121°C	30 мин	0,28
F6d	2x15 мин, 121°C	15 мин	0,25
F6e	15 мин, 135°C	15 мин	0,34

Составы F6a и F6b не содержали  $\gamma$ ЦД и показывали только эффект от стадии стерилизации. F6a стерилизовали в автоклаве один раз в течение 15 минут при 121°C, в то время как F6b проходил два цикла стерилизации при одинаковых условиях. Один цикл стерилизации добавил 0,05% 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона (% от общего количества дексаметазона в глазных каплях), а в два цикла стерилизации добавили 0,10% 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных

альдегидов дексаметазона.

Состав F6c демонстрировал эффект двойного времени перемешивания при 95°C после добавления  $\gamma$ ЦД. Дополнительные 15 минут перемешивания добавляли дополнительно 0,08% 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона 0,20% F6.

Состав F6d демонстрирует эффект двойного автоклавирования (два цикла стерилизации) в сочетании с перемешиванием в течение 15 минут при 95°C после добавления  $\gamma$ ЦД. Двойная стерилизация добавила 0,05% 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона к 0,20% F6, что соответствует результатам для составов F6a и F6b, не содержащих  $\gamma$ ЦД.

Состав F6e демонстрирует эффект стерилизации при 135°C вместо 121°C в течение 15 минут, а затем 15-минутного перемешивания при 95°C после добавления  $\gamma$ ЦД. Количество 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона увеличилось с 0,20% до 0,34%.

Результаты показывают, что способ изготовления является надежным, и небольшие изменения технологических параметров по существу не влияют на количество 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона в готовом продукте.

#### Пример 8

Производственный процесс F6 был реализован в промышленном масштабе. Состав водных глазных капель дексаметазона является следующим: дексаметазон (1,50% масс./об.),  $\gamma$ -циклодекстрин (14,00% масс./об.), полоксамер 407 (2,50% масс./об.), динатрия эдетат (0,10% масс./об.), хлорид натрия (0,57% масс./об.) в очищенной воде. Размер серии составил 400 литров (F15).

F15: Дексаметазон и все вспомогательные вещества, кроме  $\gamma$ -циклодекстрина, растворяли или суспендировали в чистой воде при 80°C (Раствор А).  $\gamma$ -Циклодекстрин растворяли отдельно в чистой воде при 80°C (раствор В). Раствор А и Раствор В стерилизовали при 121°C в течение 15 минут. После стерилизации и охлаждения раствор А и раствор В смешивали. Затем смесь снова нагревали до 95°C и выдерживали при этой температуре при перемешивании в течение 15 минут. Раствор охлаждали до 40°C в течение менее 40 минут и затем до комнатной температуры (в течение еще 40 минут). Затем полученную микросуспензию заполняли в контейнеры для единичной дозы. См. Таблицу 6.

Таблица 6

Параметр	Состав
	F15
pH	4,5
D <sub>50</sub> (мкм)	7,2
Доля, разложившаяся до 16,17-ненасыщенного дексаметазона и енольных альдегидов дексаметазона	0,3%
Однородность лекарственной формы (L1<15 в соответствии с Евр.Фарм.)	L1 = 3,9

Пример 9

Состав водных глазных капель дексаметазона (F16) является следующим: дексаметазон (1,50%),  $\gamma$ -циклодекстрин (14,00%), полоксамер 407 (2,50%), динатрия эдетат (0,10%), хлорид натрия (0,57%) в очищенной воде, все в масс./об.%. Вспомогательные вещества были разделены на две части, А и В. В А все вспомогательные вещества, кроме  $\gamma$ -циклодекстрина, были растворены в чистой воде при 80°C, а в В  $\gamma$ -циклодекстрин был растворен отдельно в чистой воде при 80°C. Дексаметазон добавляли в смесь вспомогательных веществ непосредственно перед стерилизацией. Смесь вспомогательных веществ в воде, содержащую дексаметазон (А) и  $\gamma$ -циклодекстрин, растворенный в воде (В), стерилизовали при 121°C в течение 15 минут. После стерилизации А и В смешивали при 95°C. После перемешивания в течение 15 минут раствор охлаждали от 95 до 40°C при трех разных скоростях охлаждения ( $\Delta T/\Delta t$ ). Скорость охлаждения F16a составляла 17,7°C/мин, F16b 1,3°C/мин и F16c 1,2°C/мин (Таблица 7).

Таблица 7

	F16a	F16b	F16c
$\Delta T/\Delta t$ (°C/мин)	17,7	1,3	1,2
D <sub>50</sub> (мкм)	3,3	7,2	8,8
Вязкость (сП)	11,1	9,0	Не определяли

Таблица показывает, как средний размер частиц контролируется скоростью охлаждения. Чем выше скорость охлаждения, тем меньше частицы и выше вязкость.

Пример 10

Ингибиторы киназы суспендировали в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), приводил к разложению ингибиторов киназы до 50%, тогда как нагрев до 95°C в течение 15 минут и быстрое охлаждение до 25°C

приводили к значительно меньшему разложению и обеспечивали суспензию микрочастиц. Растворимость ингибиторов киназы в чистой воде ( $S_0$ ) и константу стабильности ( $K_{1:1}$ ) комплексов активного фармацевтического ингредиента/ $\gamma$ -циклодекстрина определяли из начального линейного уровня профилей фазовой растворимости (Таблица 8).

Таблица 8

Ингибитор киназы	$S_0$ (мг/мл)	$K_{1:1}$ ( $M^{-1}$ )
Акситиниб	0,0004	260
Цедираниб	1,2	23
Довитиниб	0,006	680
Мотесаниб	0,014	140
Пазопаниб	0,0006	13
Регорафениб	0,0001	94

### Пример 11

Ингибиторы киназы суспендировали в водной среде, состоящей из чистой воды, водного раствора  $\gamma$ -циклодекстрина, водного раствора, содержащего  $\gamma$ -циклодекстрин и тилоксапол (1% масс./об.), и водной среды глазных капель, содержащей  $\gamma$ -циклодекстрин, хлорид бензалкония (0,02% масс./об.), динатрия эдетат (0,10% масс./об.) и хлорид натрия (0,05% масс./об.). Концентрация  $\gamma$ -циклодекстрина менялась в зависимости от ингибитора киназы. Растворимость определяли, как описано в Примере 10. В Таблице 9 показана концентрация  $\gamma$ -циклодекстрина и влияние тилоксапола и смеси вспомогательных веществ для глазных капель на солубилизацию  $\gamma$ -циклодекстрина из ингибиторов киназы.

Таблица 9

Ингибитор киназы	Концентрация $\gamma$ -циклодекстрина (% масс./об.)	Растворимость (мг/мл)		
		$\gamma$ -циклодекстрин	Тилоксапол	Глазные капли
Акситиниб	4	0,003	0,008	0,007
Цедираниб	12	2,0	2,8	4,1
Мотесаниб	8	0,09	0,04	0,07
Пазопаниб	16	0,007	0,006	0,01
Регорафениб	4	0,0005	0,005	0,0008

Результаты показывают, что вспомогательные вещества могут оказывать существенное влияние на солубилизацию ингибитора киназы.

### Пример 12

Довитиниб суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению довитиниба, тогда как нагрев до 95°C

в течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы довитиниба/ $\gamma$ -циклодекстрина, и к значительно меньшему разложению довитиниба.

#### Пример 13

Лозартан суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению лозартана, тогда как нагрев до 95°C в течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы лозартана/ $\gamma$ -циклодекстрина, и к значительно меньшему разложению лозартана.

#### Пример 14

Олмесартан суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению олмесартана, тогда как нагрев до 95°C в течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы олмесартан/ $\gamma$ -циклодекстрин, и к значительно меньшему разложению олмесартана.

#### Пример 15

Дорзоламид суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению дорзоламида, тогда как нагрев до 95°C в течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы дорзоламид/ $\gamma$ -циклодекстрин, и к значительно меньшему разложению дорзоламида.

#### Пример 16

Диклофенак суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению диклофенака, тогда как нагрев до 95°C в течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы диклофенак/ $\gamma$ -иклодекстрин, и к значительно меньшему разложению диклофенака.

#### Пример 17

Непафенак суспендируют в водных растворах, содержащих от 1% (масс./об.) до 15% (масс./об.)  $\gamma$ -циклодекстрина. Нагрев суспензий, образующихся в автоклаве (121°C в течение 15 минут), должен привести к разложению непафенака, тогда как нагрев до 95°C в

течение 15 минут и охлаждение до 25°C в течение 20 минут должны привести к получению композиции, содержащей твердые комплексы непафенак/γ-иклодекстрин, и к значительно меньшему разложению непафенака.

Любые числа, выражающие количества ингредиентов, компонентов, условий реакции и т.д., используемые в описании, следует понимать, как во всех случаях модифицированные термином «примерно». Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, использованные в определении широкого объема изобретения в настоящем документе, являются приблизительными значениями, приведенные числовые значения указаны настолько точно, насколько это возможно. Любое числовое значение, однако, может по своей природе иметь определенную погрешность или неточность, которые проявляются в виде стандартного отклонения, обнаруживаемого в соответствующих методиках измерения. Ни одна из характеристик, перечисленных в этом документе, не должна интерпретироваться, как подпадающая под 35 U.S.C. §112 (f) или pre-AIA ¶6, если только термин «средство» не используется в явном виде.

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его иллюстративными вариантами осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть сделаны добавления, исключения, модификации и замены, которые конкретно не описаны, но которые не отклоняются от сущности и объема изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологическая микросуспензия, содержащая в офтальмологически приемлемой среде твердый комплекс, включающий дексаметазон и  $\gamma$ -циклодекстрин, где указанный твердый комплекс имеет диаметр D50 от 1 мкм до 25 мкм и где микросуспензия содержит менее 1% по массе любого продукта, который не был добавлен в микросуспензию, но образовался *in situ* во время изготовления микросуспензии, на основе массы дексаметазона.

2. Офтальмологическая микросуспензия по п. 1, дополнительно содержащая полоксамер.

3. Офтальмологическая микросуспензия по п. 2, в которой количество полоксамера составляет от 0,5 до 5% по массе на основе массы микросуспензии.

4. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-3, в которой дексаметазон присутствует в концентрации от 10 до 20 мг/мл.

5. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-4, в которой от 60 до 95 мас.% дексаметазона находится в форме твердых комплексов.

6. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-5, в которой количество  $\gamma$ -циклодекстрина составляет от 1 до 25% по массе на основе массы микросуспензии.

7. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-6, включающая:

- от 1 до 2% дексаметазона,
- от 12 до 16%  $\gamma$ -циклодекстрина,
- от 2,2 до 2,8% полоксамера,
- от 0 до 0,04% консервантов,
- от 0 до 0,2% стабилизирующего агента,
- от 0 до 1% электролита, и
- воду,

где % являются массовыми процентами на основе массы микросуспензии.

8. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-7, которая содержит:

- 1,5% дексаметазона,
- 14%  $\gamma$ -циклодекстрина,
- 2,5% полоксамера,
- 0,02% бензалкония хлорида,
- 0,1% динатрия эдетата,
- 0,57% натрия хлорида, и

- воду,

где % представляют собой % по массе в расчете на объем микросуспензии.

9. Способ получения офтальмологической микросуспензии, включающий стадии:

a) суспендирование  $\gamma$ -циклодекстрина в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и стерилизация указанной суспензии в автоклаве,

b) суспендирование дексаметазона в офтальмологически приемлемой среде с образованием суспензии и стерилизация указанной суспензии в автоклаве,

c) смешивание микросуспензий со стадий (a) и (b) и нагревание смеси при температуре  $T_1$  ниже  $120^\circ\text{C}$  в течение времени  $t$ ,

d) охлаждение полученного раствора до температуры  $T_2$  для получения офтальмологической микросуспензии, содержащей твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина, где офтальмологическая микросуспензия содержит менее 1 масс%, по массе любого продукта, который не был добавлен в микросуспензию произвольно, но образовался *in situ* во время изготовления микросуспензии на основе массы микросуспензии.

10. Способ по п. 9, в котором температура  $T_1$  составляет от  $80$  до  $110^\circ\text{C}$ , в частности от  $80$  до  $105^\circ\text{C}$ .

11. Способ по п. 9 или 10, в котором температура  $T_2$  составляет от  $10$  до  $40^\circ\text{C}$ , в частности от  $15$  до  $35^\circ\text{C}$ .

12. Способ по любому из пп. 9-11, в котором температуру  $T_1$  снижают до температуры  $T_2$  со скоростью от  $1$  до  $25^\circ\text{C}/\text{мин}$ .

13. Офтальмологическая микросуспензия, полученная способом по любому из пп. 9-12, содержащая менее 1 мас.% по массе любого продукта, который не был введен в микросуспензию, но образовался *in situ* во время изготовления микросуспензии на основе массы дексаметазона, где твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина имеет диаметр  $D_{50}$  от  $1$  мкм до  $25$  мкм.

14. Офтальмологическая микросуспензия по любому из пп. 1-8 и 13, предназначенная для лечения заболевания глаза.

15. Применение офтальмологической микросуспензии по п. 13 в качестве раствора глазных капель, где твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -циклодекстрина имеет диаметр  $D_{50}$  от  $1$  мкм до  $25$  мкм.

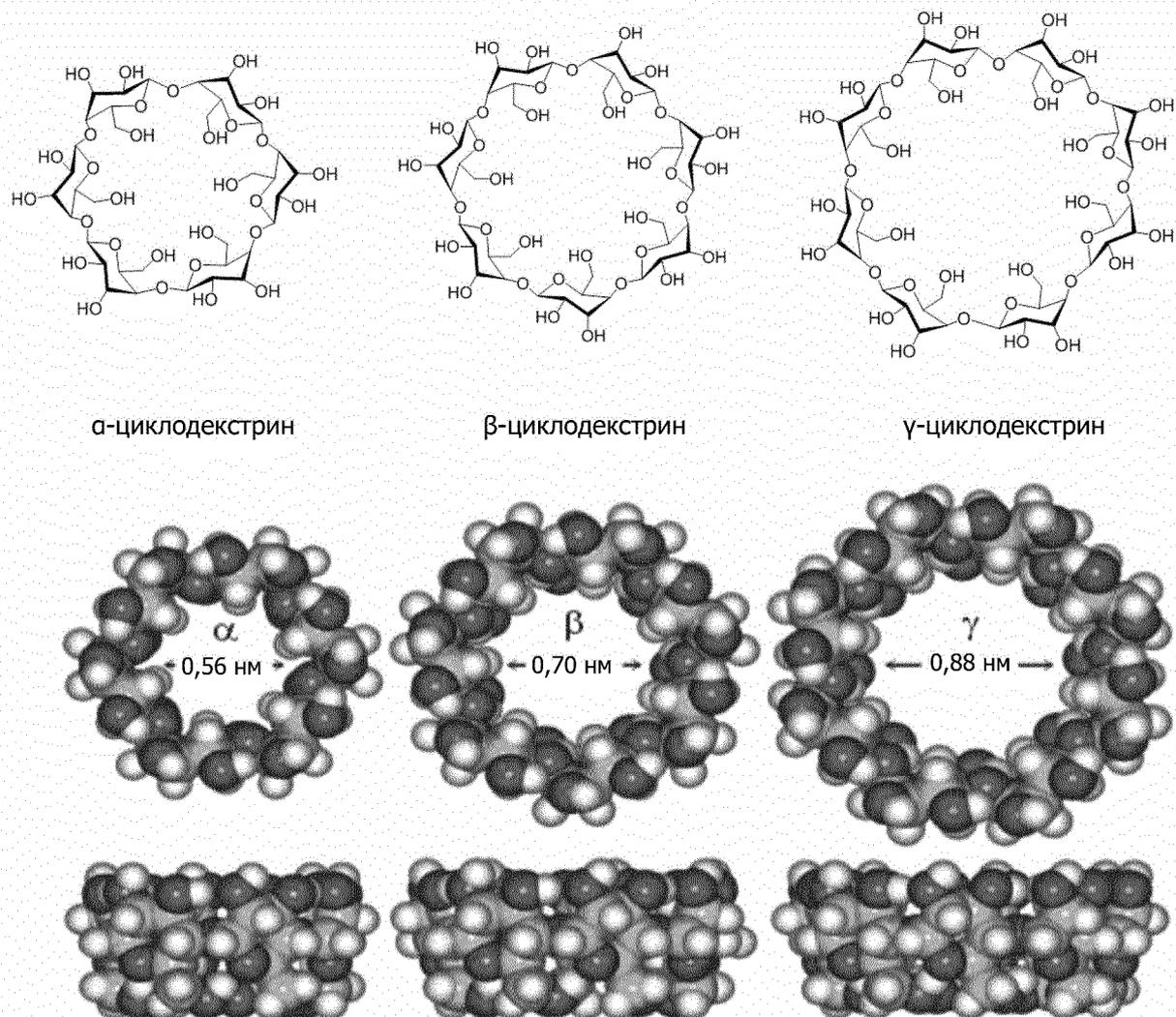
16. Применение по п. 15, где офтальмологическая микросуспензия используется для лечения увеита или макулярного отека.

17. Применение офтальмологической микросуспензии по любому из пп. 1-8 или 13 в качестве раствора глазных капель, где твердый комплекс дексаметазона и  $\gamma$ -

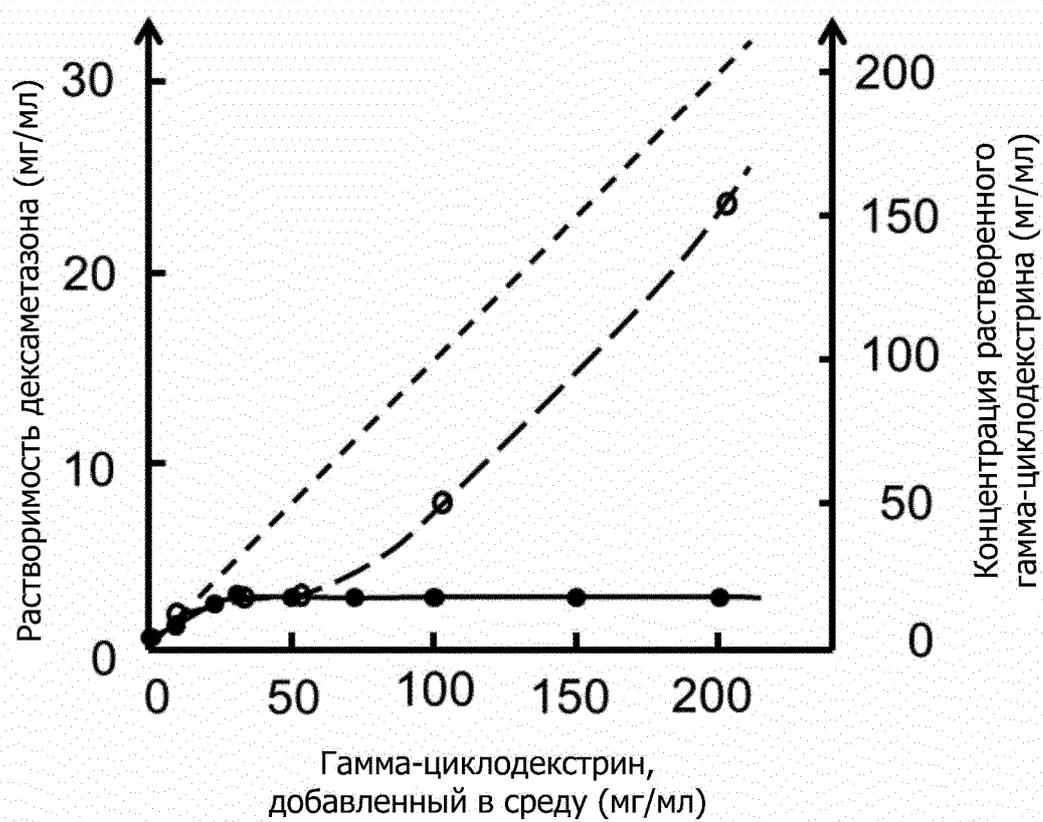
циклодекстрина имеет диаметр D50 от 1 мкм до 25 мкм.

18. Применение по п. 17, где микросуспензия используется для лечения глазного заболевания.

19. Применение по п. 18, где офтальмологическая микросуспензия используется для лечения увеита или макулярного отека.



Фиг. 1



Фиг. 2