

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293032** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.16

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)

**(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КОМБИНАЦИЮ
БРИНЗОЛАМИДА И БРИМОНИДИНА**

(31) **202011018367**

(32) **2020.04.29**

(33) **IN**

(86) **PCT/IN2021/053533**

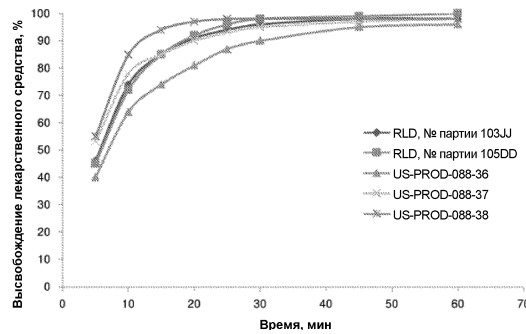
(87) **WO 2021/220194 2021.11.04**

(71) Заявитель:
**СЕНТИСС ФАРМА ПРАЙВИТ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Нахар Манодж, Прасад Шайлендра,
Харвалкар Маллинат, Део Кишор,
Бахри Дипак (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложена водная офтальмологическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество бримонидина или его солей; терапевтически эффективное количество бринзоламида или его солей; буферы в концентрации по меньшей мере от 0,5 до 5,0% (мас./об.) офтальмологической композиции; консервант и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при этом рН указанной композиции составляет менее 8,0.



A1

202293032

202293032

A1

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КОМБИНАЦИЮ БРИНЗОЛАМИДА И БРИМОНИДИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение направлено на обеспечение водных фармацевтических композиций для многократного применения, содержащих два или более терапевтических агентов, выбранных из бринзоламида, бримонидина или их комбинации, совместно с консервантом, отличным от хлорида бензалкония (ВАС). Вместо него композиции содержат либо бромид бензододециния (BDDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшенной консервации композиций.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим офтальмологическим композициям для многократного применения, в которых не образуется комплекс борат-многоатомный спирт и не используется ВАС даже в низкой концентрации, но которые сохраняют при этом достаточную противомикробную активность и удовлетворяют требованиям USP к эффективности консервации, а также другим аналогичным стандартам, касающимся консервантов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глаукома представляет собой дегенеративное глазное заболевание, при котором внутриглазное давление является слишком высоким, чтобы глаз мог нормально функционировать. В результате можно происходить повреждение диска зрительного нерва и необратимая потеря зрительной функции. В частности, у пациента с глаукомой может развиваться потеря периферического поля зрения с последующей потерей центрального поля зрения, как правило, сопровождающиеся повышенным внутриглазным давлением, которые в конечном итоге при отсутствии лечения могут приводить к слепоте.

В настоящее время глазная гипертензия, т.е. состояние повышенного внутриглазного давления в отсутствие повреждения диска зрительного нерва или характерных дефектов поля зрения глаукоматозного типа, рассматривается большинством офтальмологов исключительно в качестве ранней фазы начинающейся глаукомы. Большинство пациентов с глаукомой лечат местным лекарственным средством, которое борется с повышенным глазным давлением. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами являются агонисты альфа (α)-адренергических рецепторов, соединения на основе эпинефрина, простагландины, которые снижают глазное давление, повышая отток водянистой влаги, антагонисты β -адренергических

рецепторов и ингибиторы карбоангидразы, действие которых заключается в уменьшении выработки водянистой влаги. И несмотря на то, что типовым режимом лечения для понижения внутриглазного давления являются местные β -блокаторы, в последние годы в качестве начальной терапии все чаще применяют простагландины.

Ингибиторы карбоангидразы также применяют для лечения глазной гипертензии, связанной с глаукомой. Лекарственные средства, которые принадлежат к указанному семейству, ингибируют фермент карбоангидразу и, таким образом, уменьшают вклад пути карбоангидразы в выработку водянистой влаги. Тем не менее, указанные лекарственные средства нельзя применять системно, так как при этом они могут ингибировать ферментную активность карбоангидразы по всему организму. В общем случае, фермент карбоангидраза играет основную роль при регуляции уровня pH и физиологических жидкостей в организме человека, превращая диоксид углерода в угольную кислоту и бикарбонатные ионы.

Бринзоламид (1,1-диоксид R-(+)-4-этиламино-3,4-дигидро-2-(3-метокси)пропил-2H-тиено[3,2,e]-1,2-тиазен-6-сульфонамида) представляет собой ингибитор карбоангидразы, описанный в патенте США №5378703 и реализуемый в виде местного офтальмологического состава (Азопт™), для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией (ГГТ) (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Tex.).

Агонисты альфа-2-адренергических рецепторов являются еще одним подробно описанным классом лекарственных средств, применяемых для лечения высокого внутриглазного давления, связанного с глаукомой. Лекарственные средства указанного класса действуют, снижая синтез водянистой влаги и повышая выведение жидкости из глаза по увеосклеральному пути оттока.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим агонисты альфа-2-адренергических рецепторов. Бримонидина тартрат ((L-тартрат 5-бром-6-(2-имидазолидинилиденамино)хиназолина), далее «бримонидин», представляет собой относительно селективный агонист альфа-2-адренергических рецепторов, реализуемый в виде местного офтальмологического состава (Альфаган™), для снижения повышенного ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией (Allergan, Inc., Irvine, Calif.).

Описано местное применение бримонидина для снижения внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией. Первый офтальмологический продукт бримонидина в США был одобрен FDA в 1996 году. Указанный продукт, реализуемый под

торговой маркой Альфаган, содержал бримонидин в виде тартрата бримонида в концентрации 0,2%. Консервант, содержащийся в Альфагане, представляет собой хлорид бензалкония, наиболее широко применяемый консервант для местных офтальмологических композиций.

В 2001 году второй офтальмологический продукт бримонида получил одобрение FDA США. Указанный продукт, реализуемый под торговой маркой Альфаган® П, содержал тартрат бримонида при двух концентрациях бримонида, 0,15% и 0,1%, обе из которых меньше 0,2% концентрации бримонида в Альфагане®. Альфаган® П имеет pH в более высоком диапазоне по сравнению с Альфаганом®. Согласно инструкции по применению реализуемый на рынке состав Альфаган® П с более низкой концентрацией имел pH от 7,4 до 8,0; и состав с более высокой концентрацией имел pH от 6,6 до 7,4. Консервант, содержащийся в Альфаган® П, представляет собой диоксид хлора. См. патенты США № US5424078 и US6562873.

В патенте США №6316441 описано применение бринзоламида в комбинации с бримонидином для лечения глазных заболеваний, этиологию которых определяет нарушение кровотока. Упомянутые заболевания включают, но не ограничиваются указанными, глаукому, состояния, сопровождающиеся окклюзией, диабетическую ретинопатию и неоваскуляризацию глаза. Указанные агенты можно применять как по отдельности, в виде отдельных композиций, вводимых с интервалом от 5 до 10 минут друг относительно друга, так и совместно в одном составе. Во всех составах описано применение хлорида бензалкония в качестве консерванта.

В патентах США №9421265 и 9044484 описаны фармацевтические композиции, которые содержат комплексы борат-многоатомный спирт для улучшенной консервации композиций. Более конкретно, описанные в представленных патентах изобретения относятся к водным фармацевтическим композициям (например, офтальмологическим композициям для многократного применения), содержащим два или более разных многоатомных спиртов совместно с боратом и консервант, в частности, хлорид бензалкония (BAC).

Кроме того, из уровня техники хорошо известно, что поверхностно-активный консервант, применявшийся в описанных выше работах, такой как хлорид бензалкония, оказывал ощутимое раздражающее воздействие на глаза. Из справочной литературы хорошо известно, что небольшие органические соединения, такие как хлорид бензалкония (BAC), хлоргексидин, тимеросал, обладают превосходной противомикробной активностью; тем не менее, в настоящее время известно, что указанные небольшие органические противомикробные агенты часто токсичны для чувствительных тканей глаза и могут накапливаться в роговице, контактных линзах, в частности,

мягких гидрофильных контактных линзах. Лекарственные препараты, содержащие ВАС, могут вызывать разрушение поверхности роговицы даже при пониженных концентрациях ВАС.

Гассет и Грант (Gasset and Grant) с соавторами показали, что ВАС накапливается в глазной ткани и сохраняется в течение продолжительного времени, что нежелательным образом воздействует как на поверхность роговицы, так и на конъюнктиву. Таким образом, прекращение приема лекарственного препарата может и не приводить к немедленному улучшению состояния и функции глазной поверхности. Указанные открытия также позволяют предположить, что некроз клеток роговицы может происходить у некоторых пациентов, которые принимают несколько глазных медицинских препаратов, содержащих ВАС в качестве консерванта в течение продолжительных периодов времени, даже если количество ВАС в любом из лекарственных препаратов ниже пороговой концентрации, при которой происходит некроз.

В патентах США №9421265 и 9044484 дополнительно описано, что обеспечение офтальмологической композиции, которая включает комплекс борат-многоатомный спирт, образованный при пониженных концентрациях конкретных многоатомных спиртов и/или бората, и включает в низкой концентрации ВАС, но имеет при этом улучшенную противомикробную активность и желаемую буферную активность, было бы особенно предпочтительным. Тем не менее, в рамках настоящего изобретения авторы неожиданно и с удивлением обнаружили, что предложенные составы являются стабильными и обеспечивают эффективную консервацию и без каких-либо комплексов борат-многоатомный спирт, таким образом, необходимость в указанных вспомогательных веществах в предложенном составе отсутствует.

Таким образом, в области медицины существует неудовлетворенная потребность в получении фармацевтической композиции, содержащей бринзоламид или его соли, бримонидин или его соли или их комбинацию, которая содержит консерванты, отличные от хлорида бензалкония (ВАС), при этом другие консерванты по своей природе должны быть менее токсичными по сравнению с ВАС. Вместо него композиции содержат либо бромид бензододециния (BDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшенной консервации композиции, которая в меньшей степени раздражает глаз(-а) пациента, нуждающегося в указанной композиции.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим комбинацию бринзоламида и бримонида или их солей, которые содержат консерванты, отличные от хлорида бензалкония (ВАС). Предпочтительно, композиции содержат

бромид бензододециния (BDDB) в качестве консерванта для улучшенной консервации композиций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям для многократного применения, содержащим бринзоламид или его фармацевтически приемлемые соли и бримонидин или его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с консервантом(-ами), отличным(-и) от хлорида бензалкония (BAC). Вместо него офтальмологические композиции содержат либо бромид бензододециния (BDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшенной консервации композиции(-ий).

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат бромид бензододециния (BDDB) в качестве единственного консерванта для консервации композиции(-ий) согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат перборат натрия в качестве единственного консерванта для консервации композиции(-ий) согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат поликватерний-1 в качестве единственного консерванта для консервации композиции(-ий) согласно настоящему изобретению.

В частности, настоящее изобретение относится к местным офтальмологическим композициям для снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой, содержащим комбинацию бринзоламида и бримонидина или их фармацевтически приемлемых солей необязательно совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и к способу их получения.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к разработке стабильной офтальмологической композиции, в которой не образуется комплекс борат-многоатомный спирт и отсутствуют микроорганизмы при хранении и во время применения; указанный состав может обеспечивать значительное улучшение консервации по сравнению с составами, известными из уровня техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГУРА 1: Сравнение дзета-потенциала (мВ) референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению.

ФИГУРА 2: Сравнение поверхностного натяжения (мН/м) референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению.

ФИГУРА 3: Профиль высвобождения лекарственного средства в референтных продуктах и составах 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению.

ФИГУРА 4: Сравнение значений 2-тета референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к водным фармацевтическим композициям для многократного применения, содержащим два или более терапевтических агентов, выбранных из бринзоламида или его солей, бримонидина или его солей или их комбинации, совместно с консервантом, отличным от хлорида бензалкония (BAC).

Вместо него композиции содержат либо бромид бензододециния (BDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшенной консервации предложенной(-ых) композиции(-ий).

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат бромид бензододециния (BDDB) в качестве единственного консерванта для консервации композиции согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат перборат натрия в качестве единственного консерванта для консервации композиции(-ий) согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, офтальмологические композиции содержат поликватерний-1 в качестве единственного консерванта для консервации композиции(-ий) согласно настоящему изобретению.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим офтальмологическим композициям для многократного применения, в которых не образуется комплекс борат-многоатомный спирт, но которые сохраняют при этом достаточную противомикробную активность и удовлетворяют требованиям USP к эффективности консервации, а также другим аналогичным стандартам, касающимся консервантов.

В настоящем документе термин «BAC/ВКС» при использовании в описании во всех случаях представляет собой сокращенное название «хлорида бензалкония».

В настоящем документе «BDDB» при использовании в описании во всех случаях представляет собой сокращенное название «бромада бензододециния».

В настоящем документе «НБЧ» во всех случаях представляет собой сокращенное обозначение «не более чем», и «отн.вл.» во всех случаях представляет собой сокращенное название «относительной влажности».

В настоящем документе «ВГД» во всех случаях представляет собой сокращенное название «внутриглазного давления».

Если не указано иное, то количества всех ингредиентов представлены в % (масса/объем) (% (масс./об.)).

Тартрат бримонидина представляет собой известное соединение, которое может быть получено известными способами и является коммерчески доступным. См., например, патент ФРГ №2538620.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям для многократного применения, содержащим комбинацию ингибиторов карбоангидразы или их фармацевтически приемлемых солей и агониста альфа-2-адренергических рецепторов или их фармацевтически приемлемых солей необязательно совместно с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к водной офтальмологической композиции, содержащей комбинацию ингибиторов карбоангидразы и агониста альфа-2-адренергических рецепторов совместно с консервантом, отличным от хлорида бензалкония (ВАС).

Вместо него композиции содержат либо бромид бензододециния (BDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшенной консервации композиций согласно настоящему изобретению.

В одном из вариантов реализации офтальмологические композиции содержат перборат натрия в качестве единственного консерванта для консервации композиции согласно настоящему изобретению.

В другом варианте реализации офтальмологические композиции содержат поликватерний-1 в качестве единственного консерванта для консервации композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению ингибитор карбоангидразы выбран из бринзоламида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или гидрата, при этом концентрация бринзоламида в композиции составляет примерно 0,01-0,5% (масс./об.) композиции.

Согласно настоящему изобретению агонист альфа-2-адренергических рецепторов выбран из бримонидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или гидрата, при этом концентрация бримонидина тартрата в композиции составляет примерно 0,01-0,5% (масс./об.) композиции.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к композициям, содержащим комбинацию бринзоламида и бримонидина или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к композициям, содержащим комбинацию бринзоламида и бримонидина или их фармацевтически приемлемых солей совместно с буфером, отличным от боратного буфера.

В другом варианте реализации офтальмологические композиции согласно настоящему изобретению по существу не содержат боратный буфер, таким образом, в них не образуется комплекс борат-многоатомный спирт и отсутствуют микроорганизмы при хранении и во время применения.

В другом варианте реализации офтальмологические композиции согласно настоящему изобретению содержат трометамин в качестве единственного буфера для стабилизации или поддержания офтальмологического состава при желаемом pH.

В еще одном варианте реализации настоящее изобретение относится к местным офтальмологическим композициям для снижения внутриглазного давления у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой, содержащим комбинацию бринзоламида и бримонидина или их фармацевтически приемлемых солей необязательно совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В еще одном варианте реализации настоящее изобретение относится, в частности, к разработке стабильной офтальмологической композиции, в которой не образуется комплекс борат-многоатомный спирт и отсутствуют микроорганизмы при хранении и во время применения.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к указанным композициям, которые могут обеспечивать значительное улучшение консервации по сравнению с композициями, известными из уровня техники.

В предпочтительном варианте реализации, тем не менее, офтальмологическая композиция представляет собой офтальмологическую композицию для одно- или многократного применения, содержащую комбинацию двух или более терапевтических агентов необязательно совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В предпочтительном варианте реализации терапевтические агенты выбраны из групп, включающих аналоги простагландина (например, латанопрост, травопрост и унопростон), понижающие давление липиды (например, биматопрост) и глюкокортикоиды (например, преднизолон, дексаметазон и лотепреднол), бета-блокаторы, такие как ацебутолол, атенолол, лабеталол, метопролол, пропранолол, тимолол (например, тимолола малеат) и их производные, олопатадин (например, олопатадина гидрохлорид), ингибиторы карбоангидразы, такие как бринзоламид, дорзоламид, ацетазоламид, агонисты альфа-2-адренергических рецепторов, включая L-норэпинефрин, клонидин, бримонидин (например, бримонидина тартрат), эмадастин, тандоспирон, росковитин, непафенак, брадикинин, ингибитор PDE4 или их комбинации.

В другом варианте реализации композиции, как правило, предназначены для местного введения в глаза (например, в виде капель непосредственно в глаза) пациента, нуждающегося в этом.

В настоящем документе термин «многоатомный спирт», если его используют, включает, но не ограничивается указанными, маннит, глицерин, ксилит, сорбит, пропиленгликоль или их комбинацию, который содержится в композиции в концентрации от примерно 0,01% до 0,5% (масс./об.).

В другом варианте реализации одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, если они включены, могут быть выбраны из группы, включающей, но не ограничивающейся указанными, буферные агенты, консерванты, агенты, регулирующие тоничность, поверхностно-активные вещества, агенты, модифицирующие вязкость, или суспендирующие агенты и т.д.

Примеры агентов, модифицирующих вязкость, или суспендирующих агентов включают без ограничений карбоксивиниловый полимер (Карбомер 974 Р), ксантановую камедь, геллановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу натрия, альгиновую кислоту, каррагинаны. Наиболее предпочтительные примеры анионных полимеров включают карбоксивиниловый полимер, ксантановую камедь или их комбинацию и присутствуют в количестве от примерно 0,05% до примерно 5,0% по массе от массы композиции.

Можно применять поверхностно-активное вещество, и предпочтительными поверхностно-активными веществами являются тилоксапол, полисорбат 80 и полиоксиэтилен (ПОЭ) (40)-гидрогенизированное касторовое масло (или ПЭГ-40-(гидрогенизированное касторовое масло) (НСО-40)).

Согласно настоящему изобретению консервант выбран из галогенида бензододециния, хлорбутанола, пербората натрия, хлорида цетримония, тимеросала, метил-пара-гидроксибензоата, пропил-пара-гидроксибензоата, сорбиновой кислоты и ее производных, полимерного хлорида четвертичного аммония, полиаминопропилбигуанида, нитрата фенилртути, ацетата фенилртути, пероксида водорода. При этом, если в композицию согласно настоящему изобретению включен консервант, то он предпочтительно представляет собой галогенид бензододециния, предпочтительно, бромид бензододециния, и присутствует в количестве в диапазоне от 0,001% до 0,1% (масс./об.), более предпочтительно в диапазоне от 0,005% до 0,03% (масс./об.).

В одном из вариантов реализации консервант, если присутствует, по существу не содержит или вообще не содержит консерванты, отличные от бромида бензододециния (BDDDB).

В одном из вариантов реализации консервант, если присутствует, по существу не содержит или вообще не содержит консерванты, отличные от пербората натрия.

В одном из вариантов реализации консервант, если присутствует, по существу не содержит или вообще не содержит консерванты, отличные от поликватерния-1 (PQ-1).

В других вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению могут включать многоатомный спирт в качестве агента, регулирующего тоничность, выбранный из группы, включающей, но не ограничивающейся указанными, маннит, сорбит или их комбинацию и т.д. Как правило, предпочтительно, чтобы среди них единственным многоатомным спиртом по существу являлся только маннит. Многоатомный спирт, как правило, присутствует в офтальмологической композиции в количестве в диапазоне от примерно 0,01% (масс./об.) до примерно 5% (масс./об.).

Настоящее изобретение, в частности, направлено на обеспечение офтальмологических композиций для многократного применения, которые обладают достаточной противомикробной активностью, в результате чего композиции могут удовлетворять требованиям USP к эффективной консервации, а также другим стандартам, касающимся эффективности консервации водных фармацевтических композиций.

В еще одном варианте реализации применяли различные альтернативные системы консервантов, которые обладали улучшенной переносимостью по сравнению с хлоридом бензалкония (ВАС/ВКС).

Поликватерний-1 (PQ-1) представляет собой гидрофильный катионный полимер, применяемый в качестве консерванта как в препаратах против сухости глаз, так и в лекарственных средствах против глаукомы. Его уже давно применяют в разных одобренных FDA США офтальмологических продуктах.

Перборат натрия представляет собой консервант окислительного типа, который изменяет синтез белков в бактериальных клетках посредством окислительных механизмов и эффективен в отношении бактерий и грибка *Aspergillus niger*. При смешении с водой перборат натрия превращается в пероксид водорода, и его применяют в нескольких продуктах для лечения сухости глаз.

В другом варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению помимо терапевтических агентов также предпочтительно содержат буферный агент для стабилизации или поддержания офтальмологического состава при желаемом pH. Можно применять любой подходящий буферный агент, который совместим с другими ингредиентами офтальмологической композиции согласно настоящему изобретению. Примеры подходящих офтальмологически приемлемых буферных агентов включают, но не ограничиваются указанными, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, трометамин и их смеси. Конкретные буферные агенты, подходящие для настоящего изобретения, включают трометамин, цитрат натрия, ацетат натрия и их смеси. В настоящем изобретении буфер присутствует в офтальмологической композиции в количестве по меньшей мере от 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.).

В других вариантах реализации агенты, регулирующие pH, включают, но не ограничиваются указанными, хлороводородную кислоту, гидроксид натрия, фосфорную кислоту и т.д.

Композиции согласно настоящему изобретению, как правило, могут иметь рН в диапазоне от 4 до 8, предпочтительно от 5,5 до 8,0. Особенно желаемыми диапазонами рН являются от 6,0 до 7,8 и более конкретно от 6,2 до 7,7. рН композиций согласно настоящему изобретению составляет не более 8,0.

В других вариантах реализации композиции могут иметь осмолярность от 200 до 400 или 450 миллиосмоль на килограмм (мОсм/кг), более предпочтительно от 240 до 360 мОсм/кг.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям для многократного применения для снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой, содержащим комбинацию терапевтических агентов, и к способу их получения.

В другом варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению, в общем случае, могут быть получены в виде стерильных водных растворов, эмульсий или суспензий таким образом, чтобы быть совместимыми с глазом и/или другими тканями, которые лечат композициями.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены офтальмологические композиции в виде водных жидких препаратов, растворов, эмульсий, дисперсий, суспензий, обратных эмульсий и микроэмульсий, наноэмульсий, систем нано-резервуаров, гелевых капель *in-situ*, нанодисперсных систем, липосомальных капель, биоадгезивных гелевых капель, капель и т.д.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предпочтительно предложена офтальмологическая композиция для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанной композиции в глаза, уши и/или нос человека или животных.

В еще одном варианте реализации можно применять любой фармацевтически приемлемый упаковочный материал, предпочтительные фармацевтически приемлемые упаковочные материалы включают, но не ограничиваются указанными, полиэтилен низкой плотности («ПЭНП»), полиэтилен высокой плотности («ПЭВП»), полипропилен, полистирол, поликарбонат, сложные полиэфиры (такие как полиэтилентерефталат и полиэтиленафталят), нейлон, поливинилхлорид, поли(винилиденхлорид), поли(тетрафторэтилен) и другие материалы, известные специалистам обычной квалификации в данной области техники. Особенно предпочтительными являются гибкие бутылки, изготовленные из или содержащие ПЭНП, ПЭВП или полипропилен.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ снижения внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией, при этом указанный способ включает местное нанесение в глаз пациента, нуждающегося в этом, офтальмологической композиции, содержащей комбинацию бринзоламида и бримонидина или их солей необязательно совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ применения офтальмологических композиций согласно настоящему изобретению для снижения внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией.

Основной вариант реализации настоящего изобретения заключается в обеспечении водной офтальмологической композиции, содержащей:

терапевтически эффективное количество бримонидина или его соли;

терапевтически эффективное количество бринзоламида или его соли;

буферы в концентрации от по меньшей мере 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции;

консервант; и

фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при этом рН указанной композиции составляет менее 8,0.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит 0,01-0,5% (масс./об.) тартрата бримонидина.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит 0,01-0,5% (масс./об.) бринзоламида.

В другом варианте реализации настоящего изобретения буфер включает, но не ограничивается указанными, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, трометамин и их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция по существу не содержит боратные буферы.

В другом варианте реализации настоящего изобретения рН композиции составляет не более 8,0.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция имеет рН по меньшей мере 4, но менее 8,0.

В другом варианте реализации настоящего изобретения консервант выбран из бромида бензододециния (BDDDB), хлорбутанола, пербората натрия, хлорида цетримония, тимеросала, метил-пара-гидроксibenзоата, пропил-пара-гидроксibenзоата, сорбиновой кислоты и ее производных, полимерного хлорида четвертичного аммония, поликватерния-1, полиаминопропилбигуанида, нитрата фенилртути, ацетата фенилртути, пероксида водорода и их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция по существу не содержит хлорид бензалкония.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция удовлетворяет требованиям фармакопеи USP, Европейской фармакопеи В или обоим указанным сводам.

В другом варианте реализации настоящего изобретения одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, если они включены, могут быть выбраны из группы, включающей, но не ограничивающейся указанными, буферные агенты, консерванты, агенты, регулирующие тоничность, поверхностно-активные вещества, агенты, модифицирующие вязкость, или суспендирующие агенты и их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит суспендирующий агент.

В другом варианте реализации настоящего изобретения суспендирующий агент выбран из карбоксивинилового полимера (Карбомер 974 Р), ксантановой камеди, геллановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, альгиновой кислоты, каррагинанов.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит один или более многоатомных спиртов.

В другом варианте реализации настоящего изобретения многоатомный спирт, если его применяют, включает, но не ограничивается указанными, маннит, глицерин, ксилит, сорбит, пропиленгликоль или их комбинацию.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция представляет собой стерильную водную суспензию.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция предназначена для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанной композиции в глаза субъекта, нуждающегося в этом.

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

В другом варианте реализации настоящего изобретения композицию вводят либо раз в день, либо два раза в день в каждый глаз субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ снижения внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту композиции по пп. 1-19 формулы изобретения, при этом вводимая композиция содержит терапевтически эффективное количество тартрата бримонидина и бринзоламида в концентрации по меньшей мере от 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено применение композиции для снижения внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, содержащей безопасное и терапевтически эффективное количество тартрата бримонидина и бринзоламида.

В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложена водная офтальмологическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество бримонидина или его солей;

терапевтически эффективное количество бринзоламида или его солей;

буферы в концентрации от по меньшей мере 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции

консервант;

один или более многоатомных спиртов;

суспендирующий агент; и

необязательно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при этом рН указанной композиции составляет менее 8,0.

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

Термин «q.s.» при использовании в примерах представляет собой краткое название «достаточного количества», то есть количества вспомогательного вещества, достаточного для применения в композиции согласно настоящему изобретению.

ПРИМЕРЫ

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

Пример 1:

Ингредиенты	Количество (% (масс./об.))
Бринзоламид	1,0
Бримонидина тартрат	0,2
Бензододециний	0,01
Трометамин (буфер Tris)	0,5
Тилоксапол	0,025
Маннит	0,3
Пропиленгликоль	0,75
Карбомер 974 Р	0,40
Хлорид натрия	0,25
Гидроксид натрия	q.s. для доведения рН до 6,5
Хлороводородная кислота	
Вода Milli-Q	q.s. до 100 мл

Способ получения:

В одном из вариантов реализации предложен способ получения композиции, подходящей для получения офтальмологических составов, таких как описано в настоящем документе, содержащих офтальмологическую суспензию бринзоламида и тартрата бримонидина. Способ разделен на четыре основные стадии:

1. Получение фазы полимера

2. Получение фазы тартрата бримонидина и буфера
3. Получение суспензии бринзоламида и тилоксапола
4. Получение нефасованной смеси

1.0 Получение фазы полимера:

- 1) Помещали 45% (от фактического размера партии) воды milli-Q в чистый стеклянный лабораторный стакан.
- 2) Медленно добавляли отмеренное количество маннита в воду milli-Q при непрерывном перемешивании (800 ± 100 об./мин) с получением прозрачного раствора.
- 3) Медленно добавляли отмеренное количество Карбомера 974Р в полученный выше раствор при усиленном перемешивании при 2000 ± 100 об./мин путем разбрызгивания. Уменьшали скорость перемешивания до 1200 ± 100 об./мин после завершения добавления и перемешивали в течение 60 минут с получением однородной дисперсии.
- 4) Медленно добавляли отмеренное количество хлорида натрия в полученную выше дисперсию при непрерывном перемешивании (1200 ± 100 об./мин) до полного его растворения.
- 5) Медленно добавляли отмеренное количество трометамин (который предварительно растворяли в воде milli-Q с получением 10% маточного раствора) в полученную выше дисперсию при непрерывном перемешивании (2000 ± 100 об./мин) и довели объем дисперсии до 60% от стандартного размера партии, и перемешивали в течение 1,0 часа для полного смешения.
- 6) Фильтровали раствор через 20 мкм ПП фильтр для очистки фазы полимера.
- 7) Автоклавировали фазу Карбомера при 121°C в течение 30 минут в стеклянной бутылки Шотта. Затем охлаждали при комнатной температуре.

2.0 Получение фазы тартрата бримонидина и буфера:

- 1) Помещали 10% (от фактического размера партии) воды milli Q в прозрачный стеклянный лабораторный стакан.
- 2) Медленно добавляли отмеренное количество пропиленгликоля и бромида бензододециния друг за другом при непрерывном перемешивании (800±100 об./мин) с получением прозрачного раствора.
- 3) Добавляли отмеренное количество тартрата бримонидина в полученный выше раствор при непрерывном перемешивании (800 ± 100 об./мин) и перемешивали в течение 30 минут или до получения прозрачного раствора.
- 4) Доводили объем до 15% (от фактического размера партии) и перемешивали в течение 15 минут.

3.0 Получение суспензии бринзоламид + тилоксапол:

- 1) Использовали 2,0% (от фактического размера партии) горячей воды milli Q. Растворяли взвешенное количество тилоксапола в горячей воде milli-Q и перемешивали в течение 15 минут. Доводили объем раствора до 2,57% от стандартного размера партии и перемешивали в течение 15 минут. Фильтровали раствор через 0,2 мкм ПЭС фильтр в отдельный лабораторный стакан.
- 2) Медленно добавляли отмеренное количество АФИ (бринзоламид) при непрерывном перемешивании. Доводили объем суспензии до 5% (от фактического размера партии) и перемешивали в течение 2 часов.
- 3) Измельчали суспензию АФИ при скорости перемешивания 2000 об./мин и производительности насоса 300 об./мин в течение 20 минут для измельчения частиц на бисерной мельнице Netzsch. После измельчения промывали мельницу водой milli-Q и доводили объем суспензии до 20% от размера партии.

4.0 Получение нефасованной смеси

- 1) Фильтровали раствор фазы тартрата бримонидина и буфера, полученной на стадии 2, через 0,2 мкм ПЭС фильтр и переносили в предварительно охлажденную автоклавированную фазу Карбомера 974 Р, полученную на стадии 1, при перемешивании и перемешивали в течение 30 минут для полного смешения.

- 2) Затем в полученную выше фазу добавляли и перемешивали измельченную суспензию бринзоламида и тилоксапола, полученную на стадии 3, и перемешивали в течение 30 минут. Проверяли pH суспензии, при необходимости доводили до $6,5 \pm 0,3$ при помощи 1н. раствора гидроксида натрия/1н. раствора хлороводородной кислоты.
- 3) Доводили объем предварительно стерилизованной водой milli-Q до 100,0% (от фактического размера партии).
- 4) Перемешивали суспензию в течение 2 часов в асептических условиях.
- 5) Наполняли конечной суспензией три предварительно стерилизованные бутылки из ПЭНП, подходящие для офтальмологического применения.

Выводы испытания на эффективность консервации (PET): Получали предложенную композицию, содержащую бромид бензододециния (BDDDB) в 75% от заявленной в инструкции концентрации и буфер на основе трометамин, и проводили испытание PET с использованием бромид бензододециния в 75% от заявленной в инструкции концентрации, которая удовлетворяет требованиям эффективности консервации USP/EP и обеспечивает достаточную антибактериальную активность. Результаты указаны ниже в таблицах 1 и 3.

Таблица 1: Величина Log уменьшения числа бактерий (в соответствии со стандартами консервации USP)

№ п/п	Организм		Log уменьшение
1	<i>E. Coli</i>	Начальное Log значение	5,27
		7 дней	5,27
		14 дней	5,27
		28 дней	НУ
2	<i>S. Aureus</i>	Начальное Log значение	5,77
		7 дней	5,77
		14 дней	5,77
		28 дней	НУ
3	<i>P. Aeruginosa</i>	Начальное Log значение	5,08
		7 дней	5,08
		14 дней	5,08
		28 дней	НУ

4	<i>C. Albicans</i>	Начальное Log значение	5,65
		7 дней	3,54
		14 дней	3,81
		28 дней	НУ
5	<i>A. Brasiliensis</i>	Начальное Log значение	5,28
		7 дней	3,20
		14 дней	5,28
		28 дней	НУ

Таблица 2: Стандарты/приемлемые критерии эффективности консервации в США для офтальмологических композиций для многократного применения представлены в следующей таблице:

Log уменьшение			
	7 дней	14 дней	28 дней
Бактерии	Не менее чем 1 log от начального значения	Не менее чем 3 log от начального значения	НУ через 28 дней относительно количества на 14 день
Грибки	НУ от начального количества	НУ от начального количества	НУ от начального количества

НУ: - нет увеличения, НП: - не применимо

Таблица 3: Значение Log уменьшения (в соответствии со стандартами консервации EP):

№ п/п	Организм		Log уменьшение
1	<i>S. Aureus</i>	Начальное Log значение	5,77
		24 часа	3,77
		7 дней	5,77
		14 дней	5,77
		28 дней	НУ
2	<i>P. Aeruginosa</i>	Начальное Log значение	5,08
		24 часа	2,76
		7 дней	5,08
		14 дней	5,08
		28 дней	НУ
3	<i>C. Albicans</i>	Начальное Log значение	5,65

		24 часа	НП
		7 дней	3,54
		14 дней	3,81
		28 дней	НУ
4	<i>A. Brasiliensis</i>	Начальное Log значение	5,28
		24 часа	НП
		7 дней	3,20
		14 дней	5,28
		28 дней	НУ

Таблица 4: Стандарты/приемлемые критерии эффективности консервации офтальмологических композиций для многократного применения в соответствии с В-критериями ЕР представлены в следующей таблице:

Log уменьшение#				
	24 часа	7 дней	14 дней	28 дней
Бактерии	1	3	НП	НУ
Грибки	НП	НП	1	НУ

#Примечание: Критерии представлены в виде Log уменьшения числа жизнеспособных микроорганизмов по сравнению с количеством, определенным для инокулята.

НУ: нет увеличения, НП: не применимо.

Кроме того, состав(-ы) согласно настоящему изобретению стабильн(-льны) и без применения комплекса борат-многоатомный спирт и удовлетворяет(-ют) требованиям в испытании эффективности консервации в соответствии со спецификацией USP.

Пример 2:

Ингредиенты	Количество (% (масс./об.))
Бринзоламид	1,0
Бримонидина тартрат	0,2
Бензододециния бромид	0,01
Трометамин (буфер Tris)	0,5
Тилоксапол	0,025
Маннит	2,3
Карбомер 974 Р	0,40
Хлорид натрия	0,25

Гидроксид натрия	q.s. для доведения до pH 6,5
Хлороводородная кислота	q.s. для доведения pH до 6,5
Вода Milli-Q	q.s. до 100 мл

Таблица 1:

Исследуемые параметры	Пример 1 (US PROD-088-23)	Пример 2 (US PROD-88-25)
pH	6,50	6,48
Осмолярность (мОсмоль)	239	240
Вязкость (сП) CPA 52Z при 60 об./мин	22,87	40,70
Распределение частиц по размерам		
d(0,1) мкм	0,41	0,45
d(0,5) мкм	1,05	1,25
d(0,9) мкм	2,49	2,71
Дзета-потенциал	-33,7	-34,1

На основании результатов, приведенных в таблице 1, можно увидеть, что все физико-химические свойства, такие как pH, дзета-потенциал, вязкость, размер частиц в партии, полученной в примере 1, были схожими с партией, полученной в примере 2, при этом пример 1 содержал комбинацию двух многоатомных спиртов, и пример 2 содержал один многоатомный спирт. Это позволяет предположить, что необходимость добавления двух многоатомных спиртов в один состав отсутствует, применение даже одного многоатомного спирта позволяет добиться таких же результатов, если рассматривать физико-химические свойства. Это также позволяет предположить, что оба указанных подхода могут подходить для дальнейшей разработки.

Примеры 3 и 4:

Ингредиенты	Пример 3 Количество (% (масс./об.))	Пример 4 Количество (% (масс./об.))
Бринзоламид	1,0	1,0
Бримонидина тартрат	0,2	0,2
Перборат натрия	0,005	---
Поликватерний-1 (поликвад)	---	0,01
Трометамин	0,5	0,5
Тилоксапол	0,025	0,025
Маннит	0,3	0,3
Пропиленгликоль	0,75	0,75
Карбомер 974P	0,40	0,40

Хлорид натрия	0,25	0,25
Гидроксид натрия	q.s. для доведения рН до 6,5	q.s. для доведения рН до 6,5
Хлороводородная кислота	q.s. для доведения рН до 6,5	q.s. для доведения рН до 6,5
Вода Milli-Q	q.s. до 100 мл	q.s. до 100 мл

Таблица 2:

Исследуемые параметры	Пример 3 (US PROD-088-49)	Пример 4 (US PROD-088-50)
рН	6,54	6,45
Осмолярность (мОсмоль)	226	271
Вязкость (сП) СРА 52Z при 60 об./мин	62,01	35,58
Распределение частиц по размерам		
d(0,1) мкм	0,415	0,32
d(0,5) мкм	1,05	0,72
d(0,9) мкм	2,47	1,97
Дзета-потенциал	-27,8	-27,0

Результаты, приведенные в таблице 2, позволяют предположить, что все физико-химические свойства, такие как рН, дзета-потенциал, вязкость, размер частиц, в приведенных примерах 3 и 4 практически равны друг другу. Также сравнивали размер частиц, дзета-потенциал, реологические свойства, высвобождение лекарственного средства составов согласно настоящему изобретению с референтным продуктом (Симбринза), было обнаружено, что все указанные параметры были сопоставимыми.

Пример 5:

В указанном примере уменьшали количество буфера на основе трометаминa от 0,5%, как в примере 1, до 0,09% и регулировали рН гидроксидом натрия. Указанное уменьшение проводили для оценки параметров вязкости, и гидроксид натрия может подходить для повышения вязкости указанного состава. Дополнительно испытывали стабильность указанных партий и описывали разные параметры *in vitro*.

	Пример 5a (бензододециния бромид в качестве консерванта) (US-PROD-088-38)	Пример 5b (поликватерний-1 в качестве консерванта) US-PROD-088-37	Пример 5c (перборат натрия в качестве консерванта) US-PROD-088-36

Ингредиенты	Количество (% (масс./об.))	Количество (% (масс./об.))	Количество (% (масс./об.))
Бринзоламид	1,0	1,0	1,0
Бримонидина тартрат	0,2	0,2	0,2
Бензододециния бромид	0,01	X	X
Поликватерний-1	X	0,01	X
Перборат натрия	X	X	0,005
Трометамин (буфер Tris)	0,09	0,09	0,09
Тилоксапол	0,025	0,025	0,025
Маннит	0,3	0,3	0,3
Пропиленгликоль	0,75	0,75	0,75
Карбомер 974 Р	0,40	0,40	0,40
Хлорид натрия	0,24	0,24	0,24
Гидроксид натрия	q.s. для доведения pH до 6,5		
Хлороводородная кислота			
Вода Milli-Q	q.s. до 100 мл		

Таблица 3: Физико-химические данные для партий референтного продукта (Симбринза):

	Референтный продукт, № партии 105DD	Референтный продукт, № партии 103JJ
	Начальные значения	Начальные значения
Описание	беловатая суспензия	беловатая суспензия
pH	6,44	6,51
Осмолярность	265	267
Количество бринзоламида	100,4	99,5
Количество бримонидина	100,4	100,6
Распределение частиц по размерам (мкм)	d(0,1) мкм 0,320 d(0,5) мкм 0,686 d(0,9) мкм 1,66	d(0,1) мкм 0,317 d(0,5) мкм 0,731 d(0,9) мкм 1,62
Редиспергируемость/ ресуспендируемость	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали

Таблица 4: Результаты исследования стабильности составов 5a, 5b и 5c:

Офтальмологическая суспензия бринзоламида и тартрата бримонидина, 1% и 0,2% (№ партии: US-PROD-088-38)				
Исследуемые параметры	Начальное значение	1 неделя/ 60°C	2 недели/ 60°C	1 месяц (40°C/ НБЧ25%отн.вл.)
Описание	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия
рН	6,52	6,51	6,51	6,56
Осмолярность (мОсмоль)	226	228	232	224
Вязкость (сП)	54,42	46,28	51,09	45,73
Количество бринзоламида (% согласно ВЭЖХ)	98,3	98,8	99,1	99,0
Количество тартрата бримонидина (% согласно ВЭЖХ)	100,4	100,5	100,1	99,4
Родственные примеси, бринзоламид (% согласно ВЭЖХ)				
Самая распространенная неидентифицированная примесь	0,03	0,03	0,03	0,14
Общее количество примесей	0,12	0,13	0,14	0,23
Родственные примеси, бримонидин				
Общее количество примесей	0,04	0,32	0,61	0,09
Распределение частиц по размерам (в нм)	d(0,1) мкм 0,311 d(0,5) мкм 0,731 d(0,9) мкм 1,83	d(0,1) мкм 0,507 d(0,5) мкм 1,65 d(0,9) мкм 4,09	d(0,1) мкм 0,453 d(0,5) мкм 1,41 d(0,9) мкм 3,54	d(0,1) мкм 0,329 d(0,5) мкм 0,817 d(0,9) мкм 2,10
Редиспергируемость/ ресуспендируемость	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали			Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали

Офтальмологическая суспензия бринзоламида и тартрата бримонидина, 1% и 0.2%, (№ партии: US-PROD-088-37)				
Исследуемые параметры	Начальное значение	1 неделя/ 60°C	2 недели/ 60°C	1 месяц (40°C/ НБЧ25%отн.вл.)
Описание	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия
рН	6,51	6,52	6,52	6,56
Осмолярность (мОсмоль)	226	227	229	224
Вязкость (сП)	57,52	53,10	51,09	55,58
Количество бринзоламида (% согласно ВЭЖХ)	98,1	98,7	100,7	99,0
Количество тартрата бримонидина (% согласно ВЭЖХ)	99,6	100,1	101,7	99,2
Родственные примеси, бринзоламид (% согласно ВЭЖХ)				

Самая распространенная неидентифицированная примесь	0,03	0,03	0,03	0,15
Общее количество примесей	0,16	0,13	0,14	0,25
Родственные примеси, тартрат бримонидина				
Общее количество примесей	0,04	0,33	0,58	0,10
Распределение частиц по размерам (мкм)	d(0,1) мкм 0,311 d(0,5) мкм 0,606 d(0,9) мкм 1,40	d(0,1) мкм 0,447 d(0,5) мкм 1,43 d(0,9) мкм 3,53	d(0,1) мкм 0,453 d(0,5) мкм 1,41 d(0,9) мкм 3,54	d(0,1) мкм 0,329 d(0,5) мкм 0,817 d(0,9) мкм 2,10
Редиспергируемость/ ресуспандируемость	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали	НД	НД	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали

Офтальмологическая суспензия бринзоламида и тартрата бримонидина, 1% и 0,2%, (№ партии: US-PROD-088-36)				
Исследуемые параметры	Начальное значение	1 неделя/ 60°C	2 недели/ 60°C	1 месяц 40°C/ НБЧ25%отн.в.л.
Описание	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия	беловатая суспензия
рН	6,61	6,62	6,60	6,70
Осмолярность (мОсмоль)	227	227	230	224
Вязкость (сП)	60,15	63,33	57,91	59,46
Количество бринзоламида (% согласно ВЭЖХ)	98,5	98,4	98,8	98,0
Количество тартрата бримонидина (% согласно ВЭЖХ)	99,6	99,7	99,9	98,0
Родственные примеси, бринзоламид (% согласно ВЭЖХ)				
Самая распространенная неидентифицированная примесь	0,03	0,03	0,03	0,19
Общее количество примесей	0,14	0,13	0,14	0,33
Родственные примеси, тартрат бримонидина				
Общее количество примесей	0,05	0,38	0,64	0,14
Распределение частиц по размерам (мкм)	*НД	d(0,1) мкм 0,507 d(0,5) мкм 1,65 d(0,9) мкм 4,09	d(0,1) мкм 0,518 d(0,5) мкм 1,68 d(0,9) мкм 3,96	d(0,1) мкм 0,369 d(0,5) мкм 0,96 d(0,9) мкм 2,23
Редиспергируемость/ ресуспандируемость	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали	НД	НД	Агломераты в образце и на стенках контейнера после 15 секунд интенсивного встряхивания не наблюдали

*Не указано из-за высокой погрешности

Результаты стресс-испытаний показали, что предложенные составы являются стабильными, и количество исследуемого вещества не уменьшается в условиях стресс-испытания. Также при стрессовом испытании стабильности количество родственных примесей бринзоламида не увеличивается. Наблюдали незначительное увеличение количества примесей, относящихся к тартрату бримонидина, тем не менее, оно не выходило за рамки, предъявляемые ИСН к уровню примесей. Кроме того, условия стресс-испытания не влияли на другие физико-химические свойства, такие как рН, вязкость и осмолярность. Наблюдали незначительное увеличение размера частиц на 1 неделе в условиях стресс-испытания; тем не менее, на 2 неделе стресс-испытания увеличение или изменение размера частиц по сравнению с 1 неделей не происходило, и далее он оставался стабильным.

Указанные составы также изучали в условиях исследования стабильности ИСН. Аналогично, данные стабильности через 1 месяц при 40°C/НБЧ25%отн.вл. показывают, что все составы имели стабильные значения рН, осмолярности, вязкости, количеств исследуемого вещества и примесей. Во всех трех предложенных составах отсутствовали изменения размера частиц в испытании стабильности через 1 месяц при 40°C/НБЧ25%отн.вл.

Предложенные составы, в которых применяли консерванты, альтернативные ВАС, демонстрировали хорошую стабильность, а также удовлетворяли стандарту эффективности консервации. Все предложенные консерванты, BDDDB, PQ-1 и борат натрия, на удивление оказались совместимыми. Результаты показывают, что предложенные составы неожиданно являются стабильными и в отсутствие комплекса борат-многоатомный спирт.

Кроме того, триметамин (Tris) (рКа 8,1) можно применять в качестве альтернативы буферу на основе борной кислоты в условиях, близких к нейтральному рН. Повышенная химическая и физическая стабильность триметамин позволяет проводить стерилизацию паром. Благодаря слабой основности он также является менее агрессивным по отношению к производственному оборудованию и безопаснее в работе по сравнению с неорганическими основаниями. Триметамин является мягким основанием и может обеспечивать стабильный состав, в частности, при физиологическом рН. Применение буфера на основе триметамин придавало повышенную стабильность, при этом изменения рН составов в стрессовых испытаниях стабильности для всех трех примеров 5a, 5b и 5c не наблюдали.

Кроме того, к удивлению, трометамин можно использовать отдельно для нейтрализации карбомера в качестве альтернативы гидроксиду натрия. Хорошо известно, что трометамин является идеальным нейтрализующим агентом в карбомерных гелях, в которых применяют низкомолекулярные спирты в качестве соразтворителей для молекул лекарственного средства. Карбомерные соли трометамина характеризуются повышенной совместимостью со спиртами по сравнению с неорганическими основаниями. Таким образом, помимо наличия буферной емкости он может действовать в качестве нейтрализующего агента, альтернативного гидроксиду натрия.

Ресуспендируемость также является важным качественным признаком, и любые суспензии должны ресуспендироваться аналогично референтному продукту. Изменения ресуспендируемости суспензии предложенных составов не наблюдали, предложенные суспензии/составы редиспергировались после 15-секундного интенсивного встряхивания без образования агломератов, и результаты были сравнимыми с референтным продуктом.

Также оценивали несколько других параметров составов согласно настоящему изобретению, и результаты и наблюдения описаны далее.

(a) **Дзета-потенциал:** Одним из важных признаков, демонстрирующих эквивалентность составов согласно настоящему изобретению референтному продукту, является дзета-потенциал. Дзета-потенциал является мерой электрического заряда частиц, суспендированных в жидкости, и зависит от поверхностного заряда частиц, наличия адсорбированного слоя на границе раздела, а также природы и состава окружающей среды. Установлено, что дзета-потенциал исключительно важен для практических исследований и контролирования коллоидной стабильности и процессов флокуляции.

Описывали дзета-потенциал стабильных составов согласно настоящему изобретению, предложенных в приведенных выше примерах, и результаты были сравнимыми с референтными продуктами. Тем не менее, слегка более низкие значения дзета-потенциала для двух партий могут быть вызваны погрешностью испытания.

Исследуемый параметр	Референтный продукт, № партии 103JJ	Референтный продукт, № партии 105DD	US-PROD-088-36	US-PROD-088-37	UP-PROD-088-38
Дзета-потенциал (мВ)	-34,5	-30,8	-16,7	-16,3	-34,7

Результаты сравнения дзета-потенциала (мВ) референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению показаны на **фигуре 1**.

- (b) **Поверхностное натяжение:** Поверхностное натяжение офтальмологических составов влияет на скорость их испарения, взаимодействие со слезной пленкой или слизистой оболочкой дыхательных путей, а также легкость их распределения по биологической поверхности. Можно ожидать, что для минимизации раздражения жидкие составы, в общем случае, должны имитировать естественное поверхностное натяжение в конкретном участке, в который их вводят, и, таким образом, максимизировать взаимодействия.

В случае суспензионного продукта поверхностное натяжение крайне важно, так как свободная поверхностная энергия на границе раздела частиц может влиять на физические свойства суспензий, такие как осаждение, образование агрегатов, диспергируемость и физическая стабильность. Указанные свойства могут влиять на характеристики продукта при его целенаправленном применении. Кроме того, поверхностное натяжение офтальмологического продукта напрямую влияет на объем глазных капель [см. ссылку] помимо параметров технического решения наконечника глазной пипетки.

Измеряли поверхностное натяжение двух референтных продуктов (№ партий 103JJ, 105DD) и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению (US-PROD-088-36, UP-PROD-088-37, UP-PROD-088-38) при помощи аттестованного поверхностного тензиометра (по методу пластины Вильгельми, поверхностный тензиометр модели DY-700 DyneMaster, анализировали в Exponential Business and Technology Company (Ebatco), лаборатория, аттестованная согласно ISO 17025). Результаты позволяют предположить, что поверхностное натяжение референтного продукта и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению было сравнимым.

Исследуемый параметр	Референтный продукт, № партии 103JJ	Референтный продукт, № партии 105DD	US-PROD-088-36	UP-PROD-088-37	UP-PROD-088-38
Поверхностное натяжение (мН/м)	39,5	40,1	44,5	43,0	38,6

Результаты сравнения поверхностного натяжения (мН/м) референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению показаны на **фигуре 2**.

(с) **Профиль высвобождения лекарственного средства:** Профиль растворения офтальмологического продукта в виде глазных капель на суспензионной основе является ключевым качественным признаком и характеристикой свойств суспензии. Скорость растворения лекарственного средства влияет на биодоступность лекарственного средства, так как в ткани всасывается именно растворенная фракция лекарственного средства. С учетом того, что примерно 95% каждой закапываемой в глаза капли быстро вымывается в результате дренажа через носослезный канал, то параметрами, которые могут влиять на растворение суспензии, являются размер частиц, микроструктура твердой фазы и вязкость. Что касается размера частиц, то согласно теории скорость растворения тем выше, чем меньше размер частиц при условии, что кристаллы имеют эквивалентную степень кристалличности и микроструктуру твердой фазы. Испытания растворения проводили в проточной ячейке (USP, тип IV) Sotax Cp7 Smart System (закрытая система) в искусственной слезной жидкости с pH 7,4. Результаты представлены ниже в таблице.

Высвобождение лекарственного средства, %	Референтный продукт, № партии 103JJ	Референтный продукт, № партии 105DD	US-PROD-088-36	UP-PROD-088-37	UP-PROD-088-38
5	46	45	40	53	55
10	74	72	64	78	85
15	85	85	74	85	94
20	91	92	81	90	97
25	94	96	87	93	98
30	96	98	90	95	98
45	98	99	95	97	98
60	98	100	96	98	98

Профили высвобождения лекарственного средства для референтного продукта и составов согласно настоящему изобретению были сравнимыми. Профили высвобождения лекарственного средства для референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению показаны на **фигуре 3**.

(d) **Реология:** Вязкость текучей среды по определению представляет собой сопротивление потоку жидкости. Для офтальмологического лекарственного продукта время удерживания глазной капли на поверхности глаза часто зависит от вязкости состава. Таким образом, вязкость обычно рассматривают в качестве очень важного качественного признака при установлении сходства между брендовым продуктом и продуктом ANDA. Так как вязкость в составе регулируется полимером (карбомер 974P), то для проведения полного

сравнительного анализа необходимо получить данные для референтного продукта и составов согласно настоящему изобретению и определить их зависимость от повышения сдвигового усилия.

Анионные полимеры, такие как Карбомер 974Р, разжижаются при сдвиге. Глазные капли, наносимые на поверхность глаза, подвергаются сдвиговым нагрузкам, возникающим в результате моргания, вследствие чего наносимый состав разжижается. В сравнительный анализ должно быть включено сопоставление скорости разжижения при сдвиге для исследуемых партий и для референтного продукта. Исследование проводили на вискозиметре Brookfield Ametek LV DV2T с геометрией конус-плита, оборудованном шпинделем CPA-52Z, при 60 об./мин и $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

об./мин	Референтный продукт, № партии 103JJ	Референтный продукт, № партии 105DD	US-PROD- 088-36	US-PROD- 088-37	US-PROD- 088-38
10	167,40	153,50	130,20	125,60	98,60
20	118,60	113,90	93,02	89,76	74,88
30	97,36	94,88	76,59	73,17	65,42
40	84,41	82,79	66,51	63,72	59,53
50	75,16	74,42	59,35	56,74	55,07
60	68,21	68,06	50,23	51,94	51,47
70	62,72	62,99	47,09	48,10	48,50
80	58,49	58,60	44,55	45,11	46,28
90	54,88	55,09	44,55	42,58	44,03
100	51,90	52,09	42,32	40,56	42,14

Результаты указывают на сравнимую реологию референтного продукта и составов согласно настоящему изобретению.

- (e) **Исследование XRD:** Кристалличность является очень важным параметром, описывающим суспензию, и влияет на растворение лекарственного средства и его высвобождение в глаза. Любые изменения степени кристалличности/полиморфов могут влиять на биодоступность лекарственного средства в глазах. Проводили исследование XRD для описания природы полиморфов/кристаллов в лекарственном продукте. Для анализа XRD использовали фокусирующую систему Bruker AXX/DS и детектор Lynxeye.

Наложение дифрактограмм XRPD кристаллов, полученных из партий референтного продукта и составов согласно настоящему изобретению, представлено на **фигуре 4**. На пяти дифрактограммах XRPD показан ряд дискретных и хорошо разделенных пиков дифракции,

это указывает на то, что образцы были кристаллическими. На дифрактограммах пики также расположены при очень близких значениях $^{\circ}2\theta$, что показано на совмещенном графике, представленном на фигуре 4, это позволяет предположить, что указанные образцы содержат одну твердую форму или смесь твердых форм, т.е. один полиморф.

№ п/п	значение 2-тета				
	Референтный продукт, № партии 103JJ	Референтный продукт, № партии 105DD	US-PROD-088-36	US-PROD-088-37	US-PROD-088-38
1	12,551	12,50	12,47	12,49	12,50
2	16,510	16,489	16,482	16,500	16,491
3	18,432	18,42	18,35	18,458	18,421
4	20,24	20,20	20,21	20,23	20,224
5	21,037	21,03	21,02	21,068	21,028
6	22,094	22,09	22,041	22,098	22,093
7	22,556	22,52	22,539	22,566	22,547
8	23,121	23,10	23,059	23,11	23,093
9	24,135	24,127	24,077	24,134	24,115
10	25,088	25,05	24,949	25,071	25,089

Сравнение значений 2-тета для референтных продуктов и составов 5a, 5b и 5c согласно настоящему изобретению показано на **фигуре 4**.

ПРИМЕНИМОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения предложили водную офтальмологическую композицию. Композиция содержит либо бромид бензододециния (BDDB), либо перборат натрия, либо поликватерний-1 в качестве консерванта для улучшения консервации композиций. Для композиции продемонстрирована возможность снижения внутриглазного давления у пациентов с глаукомой или глазной гипертензией.

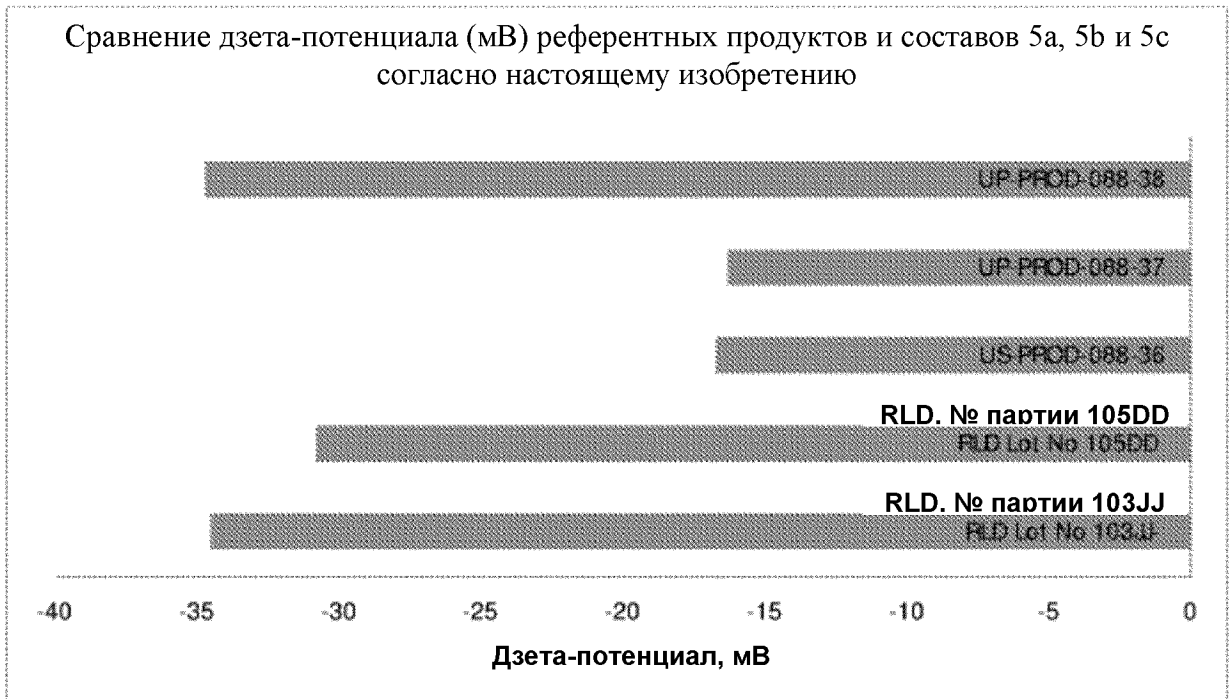
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная офтальмологическая композиция, содержащая:
 - терапевтически эффективное количество бримонидина или его солей;
 - терапевтически эффективное количество бринзоламида или его солей;
 - буферы в концентрации по меньшей мере от примерно 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции;
 - консервант; и
 - фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при этом рН указанной композиции составляет менее 8,0.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,01-0,5% (масс./об.) тартрата бримонидина.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,01-0,5% (масс./об.) бринзоламида.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный буфер включает, но не ограничивается указанными, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, триметамин и их смеси.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция по существу не содержит боратные буферы.
6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что рН указанной композиции составляет не более 8,0.
7. Композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет рН по меньшей мере 4, но менее 8,0.
8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный консервант выбран из бромида бензододециния (BDDDB), хлорбутанола, пербората натрия, хлорида цетримония, тимеросала, метил-пара-гидроксибензоата, пропил-пара-гидроксибензоата, сорбиновой кислоты и ее производных, полимерного хлорида четвертичного аммония, поликватерния-

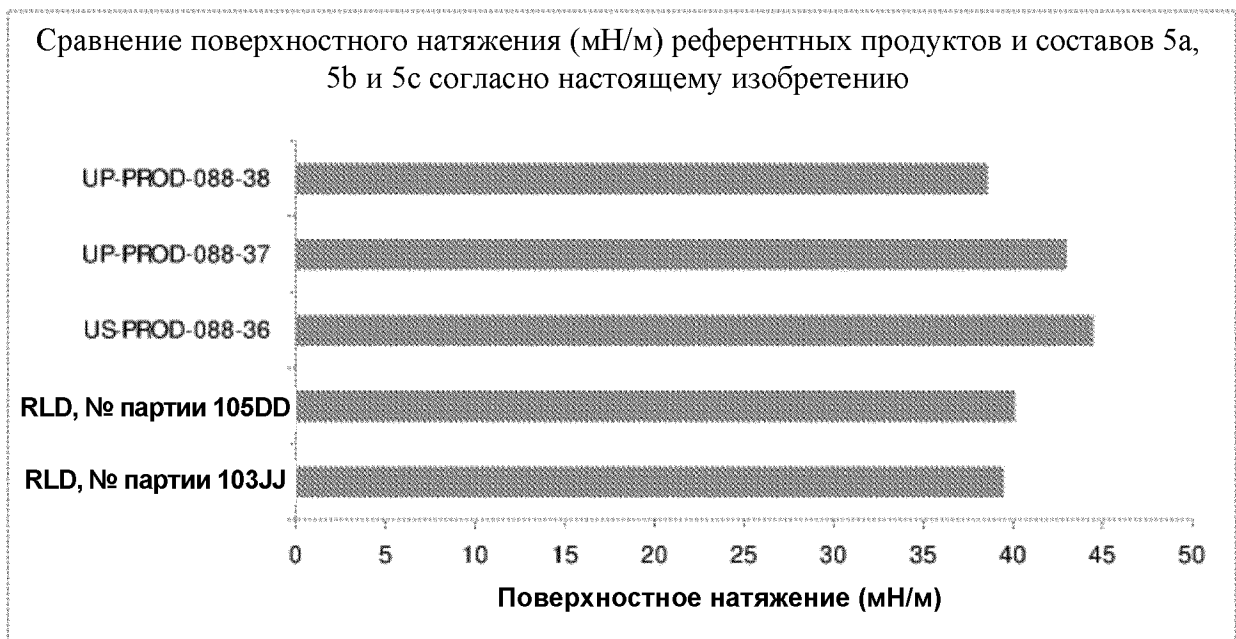
1, полиаминопропилбигуанида, нитрата фенилртути, ацетата фенилртути, пероксида водорода и их смеси.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция по существу не содержит хлорид бензалкония.
10. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция удовлетворяет критериям фармакопеи USP, Европейской фармакопеи В или обоим указанным сводам.
11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанные одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, если они включены, выбраны из группы, включающей, но не ограничивающейся указанными, буферные агенты, консерванты, агенты, регулирующие тоничность, поверхностно-активные вещества агенты, модифицирующие вязкость, или суспендирующие агенты и их смеси.
12. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит суспендирующий агент.
13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что указанный суспендирующий агент выбран из карбоксивинилового полимера (Карбомер 974 Р), ксантановой камеди, геллановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, альгиновой кислоты, каррагинанов.
14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит один или более многоатомных спиртов.
15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что указанный полиол, если его применяют, включает, но не ограничивается указанными, маннит, глицерин, ксилит, сорбит, пропиленгликоль или их комбинацию.
16. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой стерильную водную суспензию.
17. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция предназначена для местной офтальмологической доставки, включающей введение указанной композиции в глаза субъекта, нуждающегося в этом.
18. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная стерильная водная суспензия подходит для офтальмологического применения.

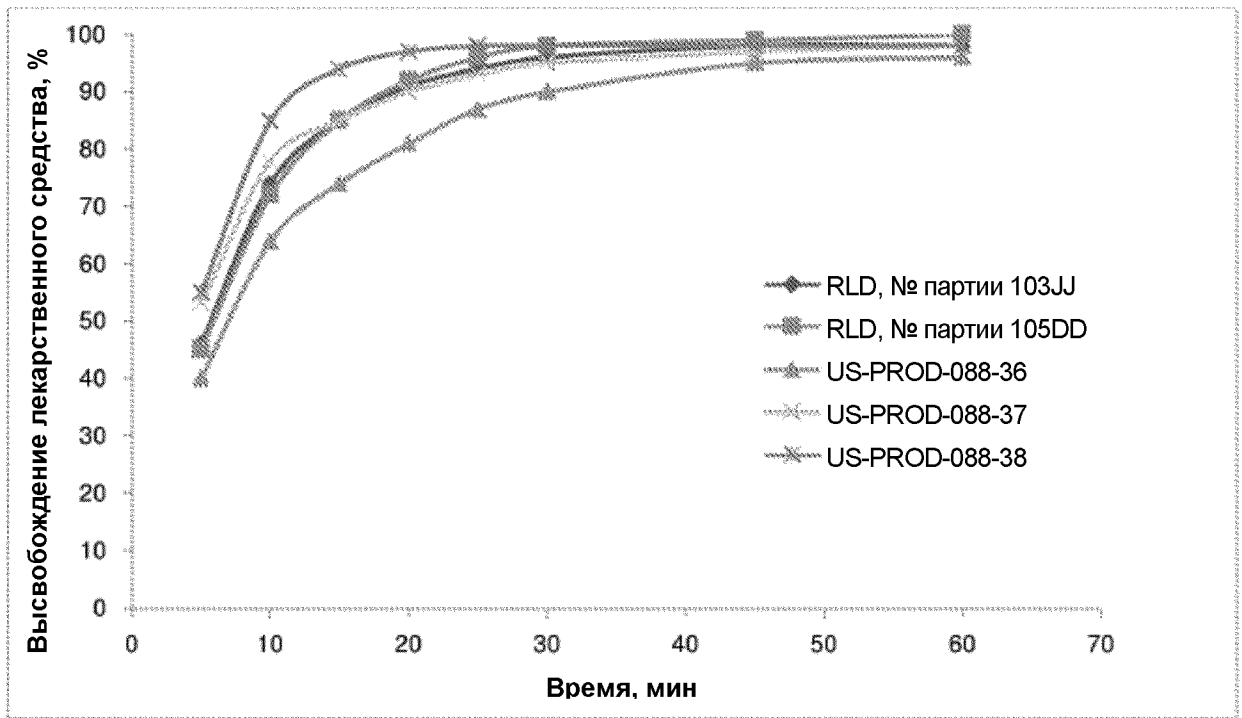
19. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанную композицию вводят либо раз в день, либо два раза в день в каждый глаз субъекта, нуждающегося в этом.
20. Способ снижения внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту композиции по любому из пп. 1-19, при этом вводимая композиция содержит терапевтически эффективное количество тартрата бримонидина и бринзоламида, концентрация каждого из которых составляет по меньшей мере от примерно 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции.
21. Применение композиции по любому из пп. 1-19 для снижения внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, содержащей безопасное и терапевтически эффективное количество тартрата бримонидина и бринзоламида.
22. Водная офтальмологическая композиция, содержащая:
- терапевтически эффективное количество бримонидина или его солей;
 - терапевтически эффективное количество бринзоламида или его солей;
 - буферы в концентрации по меньшей мере от примерно 0,05% (масс./об.) до 5,0% (масс./об.) офтальмологической композиции;
 - консервант;
 - один или более многоатомных спиртов;
 - суспендирующий агент; и
- необязательно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при этом рН указанной композиции составляет менее 8,0.



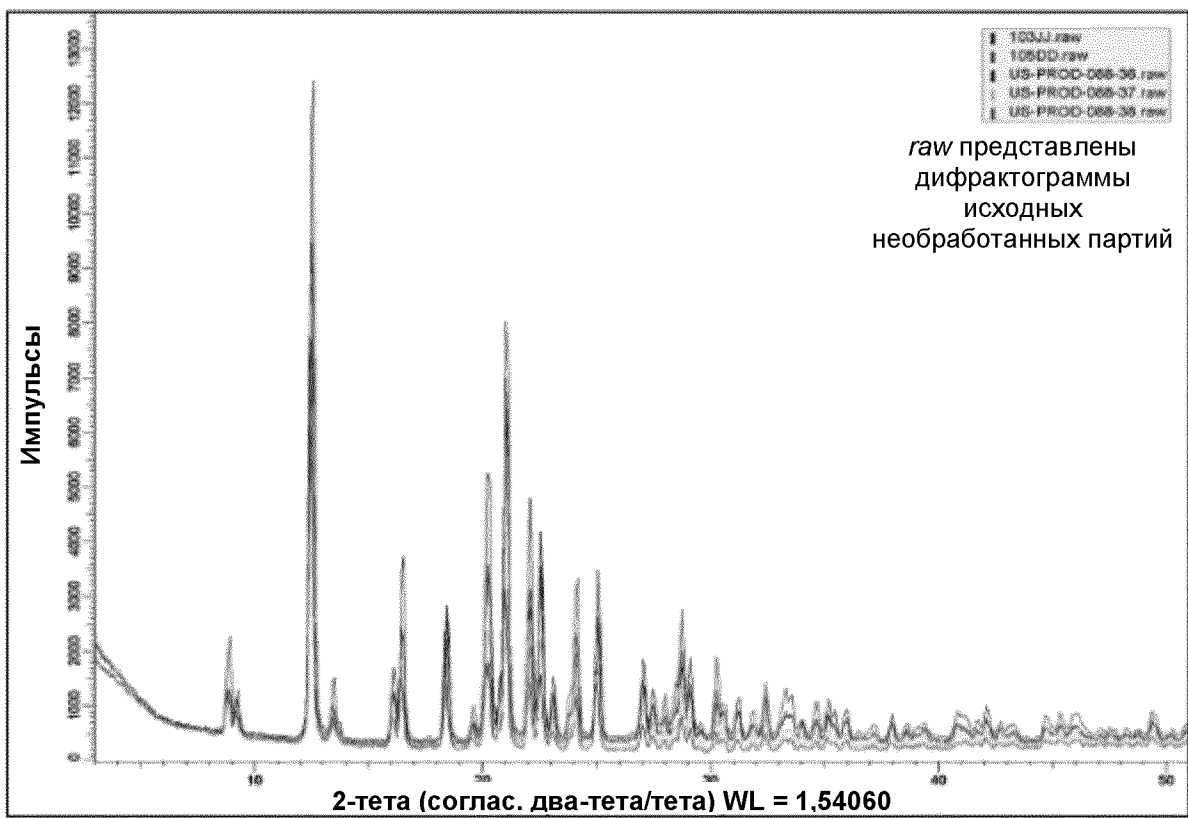
ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3



ФИГУРА 4