

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391346** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.07.04

(22) Дата подачи заявки
2021.11.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/5383* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИН И КЕТОРОЛАК, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 102020000026690

(32) 2020.11.09

(33) IT

(86) PCT/EP2021/080870

(87) WO 2022/096702 2022.05.12

(71) Заявитель:

ЭНТИСИ С.Р.Л. (IT); РАФАРМ
ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Марчеллони Лучано, Бертокки
Федерико (IT), Расса Иоанна,
Халкиас Джордж, Хатзеллис
Константинос, Фостieri Эфросини
(GR)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к стабильной при хранении фармацевтической композиции для офтальмологического введения в форме водного раствора, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% мас./об. и указанный второй активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% мас./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, для предотвращения осаждения и улучшения стабильности продукта.

A1

202391346

202391346

A1

Офтальмологическая композиция, содержащая левофлоксацин и кеторолак, способ ее получения и ее применение

Область техники

Настоящее изобретение относится к стабильной офтальмологической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, способу ее получения и ее применению для лечения инфекционных и воспалительных состояний глаза, в частности, конъюнктивита.

Уровень техники

Инфекции глаз могут быть поверхностными (конъюнктивит) или глубокими (кератит) и требуют применения антибиотиков, противовоспалительных средств и иногда анальгетиков.

Конъюнктивит является известным глазным заболеванием, проявляющимся покраснением, гнойными выделениями и отечностью из-за инфицирования наружных тканей области глаза. Эти проявления определяют болезненную симптоматику жжения, которая в тяжелых случаях может продолжаться несколько дней даже при наличии медикаментозного лечения. Конъюнктивит связан с инфекциями, которые могут быть бактериальными или вирусными, и тяжесть этой патологии варьирует от легкой до очень тяжелой, вплоть до потери зрения в случаях отсутствия лечения.

Рутинное лечение бактериального конъюнктивита включает закапывание глазных капель с антибиотиком в каждый глаз до 8 раз в день, по меньшей мере в первые дни лечения. В случае бактериальных инфекций обычно рекомендуется мазок с конъюнктивы для определения вида и штамма бактерий, чтобы назначить наиболее эффективные глазные капли с антибиотиком против соответствующих видов бактерий.

Если инфекция связана с выраженными воспалительными явлениями, терапия может включать стероидный противовоспалительный препарат, который вводят вместе с

антибиотиком. В наиболее серьезных случаях наиболее современная терапия часто основана на применении глазных капель, содержащих антибиотик и кортикостероид, отдельно или в сочетании.

На рынке уже имеется несколько комбинированных продуктов, включающих кортикостероид вместе с антибактериальным препаратом, например, TobraDex® от Alcon, содержащий тобрамицин и дексаметазон, и Vlephamide® от Allergan, содержащий сульфациламид натрия и преднизолона ацетат. Однако в предшествующем уровне техники столкнулись со значительными трудностями при такой комбинации, включающей антибактериальное средство с кортикостероидом, из-за многих побочных эффектов, вызываемых применением кортикостероида, таких как пролонгация течения вирусной/грибковой/бактериальной инфекции или даже ее ухудшение из-за иммуносупрессии, вызванной кортикостероидом.

Существует несколько нестероидных противовоспалительных препаратов, используемых при лечении воспаления глаз, с большей или меньшей обезболивающей способностью, но ни один из них, кроме кеторолака, не обладает сильным обезболивающим эффектом, который действует централизованно на уровне нервных путей восприятия боли, что обладает особым преимуществом, так как глаз является очень иннервированной тканью.

Кеторолак представляет собой молекулу, относящуюся к категории НПВП, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, и обычно используется в форме соли трометамин. Кеторолака трометамин представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок с молекулярной массой 376,4 г/моль. Его профиль растворимости демонстрирует зависимость от pH, значительно увеличивающуюся при значении $\text{pH} > 6,0$.

В обычной клинической практике лечение глазными каплями с кеторолаком назначают для купирования боли, возникающей при поверхностных травмах глаз. Дозировка имеющихся в настоящее время на рынке глазных капель кеторолака трометамин (Acular® от Allergan) обычно включает закапывание в каждый глаз от 3 до 4 капель 0,5% масс./об. раствора в течение 3-4 недель, начиная за 24 часа до операции по удалению катаракты.

Лев офлоксацин представляет собой антибиотик группы фторхинолонов. Он имеет молекулярную массу 361,4 г/моль и плохо растворим в воде, но является достаточно липофильным для проникновения в глаза. Лев офлоксацин обладает широким спектром действия и достаточно продолжительным действием. Недавние исследования показали, что

он остается в глазу на уровнях выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) более шести часов.

Дозировка имеющихся в настоящее время на рынке глазных капель левофлоксацина (Oftequix® от Santen) обычно включает введение 0,5% раствора в каждый глаз в количестве 8 капель в первые 2 дня и 4 капли в оставшиеся 3 дня для общего количества 28 капель.

Тем не менее, стабильный при хранении офтальмологический раствор, содержащий антибиотик в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) для одновременного лечения воспаления и инфекций глаза, в частности до и после операции на глазу, еще не доступен на рынке вследствие того, что такие комбинации не являются удовлетворительными с точки зрения совместимости их активных ингредиентов и стабильности при хранении.

Таким образом, по-прежнему существует потребность в создании стабильной при хранении водной офтальмологической композиции, содержащей антибиотик с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) для одновременного лечения воспаления и инфекций глаза, в частности, до и после операции на глазу, в которой ингредиенты не оказывают отрицательного воздействия друг на друга с точки зрения их эффективности, а также с точки зрения их стабильности или даже протекания химических реакций друг с другом, что может привести к нежелательным побочным продуктам.

Краткое описание изобретения

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание стабильной при хранении водной фармацевтической композиции для офтальмологического введения, содержащей левофлоксацин или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве первого активного ингредиента, и кеторолак или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве второго активного ингредиента, в которой преодолены недостатки предшествующего уровня техники.

Другой целью настоящего изобретения является создание стабильного при хранении офтальмологического раствора, содержащего левофлоксацин или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве первого активного ингредиента и кеторолак или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве второго активного ингредиента, который безопасен и эффективен при достаточном сроке годности и хороших фармакотехнических свойствах.

Кроме того, еще одной целью настоящего изобретения является создание подходящего способа получения стабильной при хранении водной фармацевтической

композиции для офтальмологического введения, содержащей левофлоксацин или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве первого активного ингредиента и кеторолак или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве второго активного ингредиента, который является эффективным и воспроизводимым.

В соответствии с вышеуказанными целями настоящего изобретения предложена стабильная офтальмологическая композиция в форме водного раствора, содержащая терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., и указанный второй активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, при этом указанная композиция имеет значение рН от примерно 7,5 до примерно 8,5.

В соответствии с другим воплощением настоящего изобретения предложен способ получения стабильной офтальмологической композиции в форме водного раствора, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., и указанный второй активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, причем указанный способ включает следующие стадии:

(а) растворение в воде для инъекций по меньшей мере одного из эксципиентов, выбранных из регулирующих тоничность агентов, хелатирующих агентов и/или консервантов;

(b) добавление всего количества кеторолака или его соли или производного в раствор со стадии (а), перемешивание в течение подходящего времени до полного растворения и доведение рН до значения от примерно 8,5 до примерно 9,5 с помощью

подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия;

(с) добавление всего количества левофлоксацина или его соли или производного в раствор со стадии (b) и перемешивание до полного растворения;

(d) доведение рН конечного раствора до значения рН от примерно 7,5 до примерно 8,5, предпочтительно от 7,7 до 8,5, более предпочтительно от 7,9 до 8,3 и наиболее предпочтительно 8,0, с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

Кроме того, в соответствии с другим воплощением настоящего изобретения предложен способ получения стабильной офтальмологической композиции в форме водного раствора, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., и указанный второй активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, причем указанный способ включает следующие стадии:

(a) растворение в воде для инъекций по меньшей мере одного из эксципиентов, выбранных из регулирующих тоничность агентов, хелатирующих агентов и/или консервантов;

(b) добавление всего количества левофлоксацина или его соли или производного в раствор, полученный на стадии (a), перемешивание в течение подходящего времени до полного растворения и доведение рН до значения от примерно 8,5 до примерно 9,5 с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия;

(с) добавление всего количества кеторолака или его соли или производного в раствор со стадии (b) и перемешивание до полного растворения;

(d) доведение рН конечного раствора до значения рН от примерно 7,5 до примерно 8,5, предпочтительно от 7,7 до 8,5, более предпочтительно от 7,9 до 8,3 и наиболее предпочтительно 8,0 с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

Дополнительные предпочтительные воплощения настоящего изобретения определены в зависимых пунктах 2-8 и 11-15.

Другие цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными

специалистам в данной области техники в свете последующего подробного описания.

Подробное описание изобретения

Для целей настоящего изобретения водная фармацевтическая композиция для офтальмологического введения, содержащая левофлоксацин или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве первого активного ингредиента и кеторолак или его фармацевтически приемлемые соль или производное в качестве второго активного ингредиента считается «стабильной», если оба указанных ингредиента осаждаются во время хранения меньше или медленнее, чем сами по себе и/или в известных фармацевтических композициях.

Экципиент считается «несовместимым» с обоими указанными активными ингредиентами или их солями, если он способствует разложению указанных активных ингредиентов, то есть если указанные активные ингредиенты осаждаются больше или быстрее в присутствии указанного эксципиента по сравнению с осаждением указанных активных ингредиентов самих по себе. Термины «несовместимость», «совместимый» и «совместимость» определяются соответственно.

Целью настоящего изобретения была разработка составов глазных капель, содержащих комбинацию левофлоксацина и кеторолака в форме единой лекарственной формы для достижения сильного терапевтического эффекта и обеспечения соблюдения пациентом режима и удобства лечения глазной инфекции и/или воспаления. В рамках этой задачи было получено и исследовано на стабильность несколько различных офтальмологических растворов. В этих исследованиях образование твердого осадка наблюдалось во время хранения продукта в большинстве протестированных диапазонов концентраций активных ингредиентов и даже при использовании таких добавок, как солилизаторы/поверхностно-активные вещества.

Неожиданно было обнаружено, что цели настоящего изобретения достигаются путем регулирования концентраций активных ингредиентов и значения pH смеси на различных стадиях процесса изготовления и в готовом продукте, а также путем регулирования последовательности добавления активных ингредиентов, чтобы предотвратить образование осадка и улучшить физико-химическую стабильность обоих активных ингредиентов. Преодоление этого технологического препятствия позволило получить стабильную при хранении композицию, содержащую эффективные количества левофлоксацина и кеторолака.

Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение предложена стабильная

офтальмологическая композиция в форме водного раствора, содержащая от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об. левофлоксацина и от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об. кеторолака трометамин, где процентное содержание масса/объем выражено в единицах масса/объем (г/100 мл). В офтальмологической композиции по настоящему изобретению левофлоксацин можно использовать в виде различных сольватов или при различных степенях гидратации, предпочтительно в виде гемигидрата.

В предпочтительном воплощении композиция содержит примерно 0,5% мас./об. левофлоксацина и примерно 0,5% мас./об. кеторолака трометамин. В дополнение к левофлоксацину и кеторолаку композиция по изобретению может содержать эксципиенты, подходящие для составов глазных капель, и предпочтительно регулирующие тоничность агенты, хелатирующие агенты, солюбилизаторы/поверхностно-активные вещества, рН-буферы или регулирующие рН агенты и консерванты. В предпочтительном воплощении композиция содержит независимо друг от друга: хлорид натрия в качестве регулирующего тоничность агента; динатрий ЭДТА в качестве хелатирующего агента; хлорид бензалкония в качестве консерванта; гидроксид натрия или соляную кислоту для регулирования значения рН.

Для достижения стабильности продукта значение рН композиции предпочтительно регулируют в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 8,5. Было обнаружено, что за пределами этого диапазона рН может образовываться осадок при хранении продукта независимо от добавления поверхностно-активных веществ/солюбилизаторов. Стабильность композиции без добавления поверхностно-активных веществ и/или солюбилизаторов дополнительно повышали, когда рН устанавливали в диапазоне от примерно 7,7 до примерно 8,5 и особенно рН примерно 8,0.

В первых базовых исследованиях по настоящему изобретению было обнаружено, что в процессе приготовления офтальмологического раствора, содержащего левофлоксацин и кеторолака трометамин, возникали неожиданные проблемы со стабильностью, когда рН композиции был ниже 7,5, при этом наблюдался осадок, свидетельствующий о том, что два АФИ (активных фармацевтических ингредиента) несовместимы при более низком значении рН. Наилучшие результаты с точки зрения отсутствия осадка были получены при увеличении рН до 7,7 или более, вплоть до рН 8,5, с особенно хорошими результатами при рН примерно 8,0.

Также было замечено, что при добавлении компонентов лекарственного средства рН раствора снижался примерно до 5,3 перед добавлением левофлоксацина. Согласно настоящему изобретению, неожиданно было обнаружено, что добавление стадии

промежуточного регулирования pH в середине процесса изготовления до более высокого значения pH и предпочтительно до 8,5-9,5 значительно улучшает стабильность продукта. Более того, последовательность добавления кеторолака и левофлоксацина на стадиях (b) и (c) по сравнению с обратной последовательностью, по-видимому, придает дополнительную устойчивость в общую стабильность конечного продукта.

Офтальмологическую композицию по настоящему изобретению используют для приготовления глазных капель. С этой целью предварительно стерилизованные контейнеры, пригодные для офтальмологического применения, наполняют раствором глазных капель, возможно герметизируя контейнеры капельницей и завинчивающейся крышкой в асептических условиях. Контейнеры могут представлять собой однодозовые или многодозовые, предпочтительно пластиковые флаконы, предпочтительно непрозрачные флаконы, предпочтительно изготовленные из полиэтилена и снабженные капельницами из полиэтилена низкой плотности (LDPE) и полиэтиленовыми завинчивающимися крышками. Флакон может содержать до 10 мл, предпочтительно от 2,5 до 10 мл и более предпочтительно от 4 до 6 мл.

В другом аспекте изобретение касается применения офтальмологической композиции для терапевтического или профилактического лечения инфекционных и/или воспалительных состояний глаза, в частности конъюнктивита, возможно связанного с инфекциями бактериального или вирусного происхождения, до или после операции на глазах и, в частности, операции по удалению катаракты.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предпочтительные воплощения в соответствии с настоящим изобретением, не ограничивая объем или сущность изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Исследование совместимости АФИ левофлоксацина и кеторолака трометамин

Таблица 1. Композиция, содержащая 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин в воде

Ингредиент	Концентрация, мг/мл	Функция
Левофлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на безводной основе)	Активный ингредиент, антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	Активный ингредиент, НПВП
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве в соответствии с таблицей 2	Регулирующий pH агент

Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл	Носитель
-------------------	----------------------------------	----------

Если не указано иное, все стадии по этой методике проводили при комнатной температуре.

Препарат из примера 1 по настоящему изобретению готовили в соответствии со следующим процессом: в сосуд для смешивания добавляли воду для инъекций и при перемешивании добавляли общее количество кеторолака трометамин, и когда было достигнуто полное растворение, добавляли гемигидрат левофлоксацина и воду для инъекций до объема для наполнения по мере необходимости. Конечное значение pH раствора измеряли калиброванным pH-метром и при необходимости доводили до значения pH согласно таблице 2 с помощью раствора соляной кислоты или гидроксида натрия. Результаты представлены ниже (таблица 2).

Таблица 2. Отслеживание внешнего вида препаратов по примеру 1

Конечный pH	Результаты на 30-е сутки
6,0	Выпадал осадок
6,5	Выпадал осадок
7,0	Выпадал осадок
7,5	Прозрачный
8,0	Прозрачный

Присутствие осадка означало, что два активных ингредиента, по-видимому, совместимы друг с другом при условии, что pH раствора составляет 7,5 или выше.

Были изготовлены различные композиции, включающие также и другие эксципиенты, такие как консерванты, хелатирующие агенты и регулирующие тоничность агенты, для исследования их влияния на образование осадка.

Пример 2. Композиции 1 и 2, содержащие 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин

Таблица 3. Композиция 1 и композиция 2 по настоящему изобретению

	Композиция 1	Композиция 2	
Ингредиент	Концентрация, мг/мл	Концентрация, мг/мл	Функция
Левофлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на безводной основе)	5,12 (5,00 на безводной основе)	Активный ингредиент, антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	5,00	Активный ингредиент, НПВП

Хлорид натрия	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	Регулирующий тоничность агент
Динатрий ЭДТА	1,00	1,00	Хелатирующий агент
Хлорид бензалкония	0,10	0,10	Консервант
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве до pH 6,5	в достаточном количестве до pH 7,5	Регулирующий pH агент
Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл	в достаточном количестве до 1 мл	Носитель

Если не указано иное, все стадии этой процедуры проводили при комнатной температуре.

Композицию 1 и композицию 2 по настоящему изобретению готовили в соответствии со следующим способом изготовления: воду для инъекций, примерно 90% от общего количества, добавляли в сосуд для смешивания, и общее количество эксципиентов: хлорида натрия, динатрий эдетата и бензалкония хлорида добавляли при перемешивании до полного растворения. Затем при перемешивании добавляли кеторолака трометамин до полного растворения. Затем добавляли левофлоксацина гемигидрат и оставшееся количество воды для инъекций до объема для наполнения при необходимости. Измеряли конечный pH раствора и, при необходимости, доводили до значения pH приблизительно 6,5 для композиции 1 и pH 7,5 для композиции 2 с помощью раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

При наблюдении композиция 2 при значении pH 7,5 была прозрачной в течение периода наблюдения в 30 суток, тогда как в композиции 1 глазных капель при значении pH 6,5 наблюдалось образование осадка вскоре после приготовления. При попытке изменить этот результат авторы настоящего изобретения обнаружили, что осадок эффективно растворялся, и раствор становился прозрачным, когда конечное значение pH постепенно доводили до pH 7,5 или выше путем добавления подходящего электролита.

Эти результаты показывают, что, хотя имеющиеся на рынке составы левофлоксацина имеют pH приблизительно 6,0-6,8, а составы кеторолака имеют pH примерно 6,8-7,4, комбинация двух активных ингредиентов будет стабильна только при значении pH не ниже 7,5. Исследования с еще более высокими значениями pH показали, что идеальное конечное значение pH продукта должно составлять примерно 8,0 для улучшения долгосрочной стабильности. В частности, было обнаружено, что композиция

заметно стабилизировалась при pH 7,7 и выше вплоть до 8,5 с наилучшими результатами в диапазоне 7,9-8,3 и особенно при pH 8,0.

Пример 3. Композиции 3, 3а и 3б, содержащие 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин (композиция 3 - сравнительный пример)

Таблица 4. Композиции 3, 3а и 3б по настоящему изобретению, содержащие 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин

	Композиция 3	Композиция 3а	Композиция 3б	
Ингредиент	Концентрация (мг/мл)	Концентрация (мг/мл)	Концентрация (мг/мл)	Функция
Левофлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на водной основе)	5,12 (5,00 на водной основе)	5,12 (5,00 на водной основе)	Активный ингредиент, антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	5,00	5,00	Активный ингредиент, НПВП
Хлорид натрия	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	Регулирующий тоничность агент
Динатрий ЭДТА	1,00	1,00	1,00	Хелатирующий агент
Хлорид бензалкония	0,10	0,10	0,10	Консервант
Гидроксид натрия	в достаточном количестве до pH 8,0	в достаточном количестве до pH 7,5	в достаточном количестве до pH 7,7	Регулирующий pH агент
Соляная кислота				
Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл	в достаточном количестве до 1 мл	в достаточном количестве до 1 мл	Носитель

Если не указано иное, все стадии по этой методике проводили при комнатной температуре.

Композиции 3, 3а и 3б из примера 3 по настоящему изобретению были приготовлены в соответствии со следующим способом изготовления: воду для инъекций, примерно 90% от общего количества, добавляли в сосуд для смешивания, и общее количество эксципиентов: хлорида натрия, динатрий эдетата и хлорида бензалкония добавляли при перемешивании до полного растворения. Затем при перемешивании добавляли кеторолака трометамин до полного растворения и получали образец раствора для измерения значения pH с помощью калиброванного pH-метра. При добавлении соответствующего количества электролита значение pH основного раствора довели до значений pH 9,0, 10,0 и 11,0 в

соответствии с таблицей 5. Затем добавляли левофлоксацина гемигидрат и оставшееся количество воды для инъекций до объема для наполнения по мере необходимости. Измеряли конечный pH раствора и, при необходимости, доводили до значения pH приблизительно 8,0 для композиции 3, значения pH 7,5 для композиции 3a и значения pH 7,7 для композиции 3b с использованием раствора соляной кислоты или гидроксида натрия. Конечный раствор затем пропускали через стерилизующий фильтр и наполняли им пластиковые флаконы для офтальмологического применения.

Композиции 1, 2, 3, 3a и 3b по настоящему изобретению демонстрируют, что значение pH по меньшей мере 7,5, предпочтительно 7,7 и более предпочтительно примерно 8,0 является предварительным условием совместимости двух АФИ друг с другом. В процессе изготовления раствора глазных капель было замечено, что несколько ингредиентов препарата, включая кеторолака трометамин, создавали слабокислую среду перед добавлением левофлоксацина, что приводило к смешиванию двух АФИ в среде pH, которая неблагоприятна для физической стабильности. По этой причине было изучено введение промежуточной стадии регулирования pH. Были протестированы несколько различных значений pH в пределах достаточно щелочного диапазона, чтобы гарантировать, что будет происходить введение левофлоксацина в раствор, а pH раствора будет постоянно сохраняться выше значения pH 7,5.

Таблица 5. Отслеживание внешнего вида композиций 3, 3a и 3b, изготовленных с высокими значениями промежуточного pH

Промежуточное значение pH при изготовлении	Конечный pH 7,5 Композиция 3a	Конечный pH 7,7 Композиция 3b	Конечный pH 8,0 Композиция 3
5,3 (без регулирования)	Выпадал осадок через 450 суток	Прозрачный раствор*	Прозрачный раствор *
9,0	Прозрачный раствор *	Прозрачный раствор *	Прозрачный раствор *
10,0	Выпадал осадок через 162 суток	Выпадал осадок через 202 суток	Прозрачный раствор *
11,0	Выпадал осадок через 710 суток	Выпадал осадок через 658 суток	Выпадал осадок через 308 суток

Знак * указывает на результат, который наблюдали приблизительно на 770 сутки после приготовления.

Результаты показали, что промежуточное значение pH на уровне 10,0 или выше отрицательно влияло на стабильность композиций 3, 3a и 3b независимо от конечного значения pH (см. таблицу 5). А именно, когда во время изготовления промежуточное значение pH доводили до 10,0 или 11,0 перед добавлением левофлоксацина, композиция

демонстрировала осадок через несколько месяцев. Таким образом, было дополнительно исследовано влияние промежуточного регулирования рН при значениях рН от 8,5 до 9,5 на стабильность продукта.

Таким образом, были изготовлены композиции 3с, 3d и 3е с промежуточными значениями рН 8,5, 9,0 и 9,5, соответственно, согласно способу изготовления композиции 3, и флаконы с указанными композициями были подвергнуты исследованиям на долговременную стабильность ($25\pm 2^\circ\text{C}/\text{мин}$, относительная влажность $60\pm 5\%$). Результаты стабильности в течение 12 месяцев показали, что, когда промежуточное значение рН раствора было доведено до 8,5-9,5 перед добавлением второго активного ингредиента, состав стабилен, и все физико-химические характеристики соответствуют критериям приемлемости (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Результаты по стабильности композиций 3с, 3d и 3 в долгосрочных условиях ($25\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60\pm 5\%$)

Состав	Композиция 3с	Композиция 3d	Композиция 3е
Промежуточный рН	8,5	9,0	9,5
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ левофлоксацина (безводная основа) (%)	100,9	101,0	100,2
Анализ кеторолака (%)	99,5	100,6	99,8
Всего родственных веществ левофлоксацина (%)	BQL	BQL	BQL
Всего родственных веществ кеторолака (%)	BQL	BQL	BQL
Анализ хлорида бензалкония (%)	92,9	93,4	92,8
Конечный рН	8,0	8,0	8,0
Твердые частицы	> 10 мкм/мл	21	26
	> 25 мкм/мл	1	1
	> 50 мкм/мл	0	0

BQL обозначает ниже предела количественного обнаружения

«Соответствует» означает прозрачный раствор, по существу не содержащий видимых частиц.

Твердые частицы измеряли в соответствии с USP-NF 42-37 <789> *Твердые частицы в офтальмологических растворах*, согласно которому определяют допустимые пределы для твердых частиц следующим образом: 50 для > 10 мкм/мл, 5 для > 25 мкм/мл и 2 для > 50 мкм/мл.

Пример 4. Композиция 4, содержащая 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин и полисорбат 20 в качестве солюбилизатора

Таблица 7. Композиция 4 по настоящему изобретению

Ингредиент	Композиция 4 Концентрация (мг/мл)	Функция
Левифлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на безводной основе)	Активный ингредиент, антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	Активный ингредиент, НПВП
Хлорид натрия	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	Регулирующий тоничность агент
Динатрий эдетат	1,00	Хелатирующий агент
Полисорбат 20, 10% масс./об.	0,5	Солюбилизатор
Хлорид бензалкония	0,10	Консервант
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве до pH 8.0	Регулирующий pH агент
Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл	Носитель

Если не указано иное, все стадии по этой методике проводили при комнатной температуре.

Композицию 4 из примера 4 по настоящему изобретению готовили в соответствии со следующим способом изготовления: воду для инъекций, примерно 90% от общего количества, добавляли в сосуд для смешивания и общее количество эксципиентов: хлорида натрия, динатрий эдетата и бензалкония хлорида добавляли при перемешивании до полного растворения. Затем при перемешивании добавляли кеторолака трометамин до полного растворения и значение pH на этой стадии доводили до приблизительно 9,0. В раствор добавляли соответствующее количество раствора полисорбата 20 вместе с оставшимся количеством воды для инъекций и гемигидратом левофлоксацина. Значение pH конечного продукта доводили до 8,0 путем добавления либо соляной кислоты, либо гидроксида натрия. Конечный раствор затем пропускали через стерилизующий фильтр и наполняли им пластиковые флаконы для офтальмологического применения.

Испытывали композицию 4 из примера 4 с различными солюбилизаторами/поверхностно-активными веществами, отличными от полисорбата 20, и

результаты показали, что основным фактором, обеспечивающим стабильность комбинированного продукта из левофлоксацина и кеторолака, является конечное значение pH. Результаты представлены ниже в таблице 8. Фактически, при конечном значении pH 7,5 или выше и, в частности, в диапазоне pH от примерно 7,7 до примерно 8,5 и особенно при примерно pH 8,0 композиция без солубилизатора и/или поверхностно-активного вещества демонстрировала более хорошую стабильность, при этом все растворы, содержащие солубилизатор и/или поверхностно-активное вещество, через несколько месяцев давали осадок. Результаты в таблице 8 дополнительно подтверждают, что конечное значение pH раствора играет решающую роль в стабильности продукта, поскольку высокое значение pH (например, значение pH 8,0 или выше) может стабилизировать даже составы, содержащие солубилизаторы и/или поверхностно-активные вещества, которые нестабильны при более низком значении pH.

Таблица 8. Отслеживание внешнего вида композиции 4 по настоящему изобретению с различными солубилизаторами

Солубилизатор, используемый в композиции 4	Конечный pH 7,5	Конечный pH 8,0
Отсутствует	Прозрачный раствор*	Прозрачный раствор *
Полисорбат 20	Выпал осадок через 114 суток	Прозрачный раствор *
Октоксинол-40	Выпал осадок через 114 суток	Precipitated after 624 days
Полоксамер 407	Выпал осадок через 50 суток	Прозрачный раствор *
Полиоксил 40 стеарат	Выпал осадок через 39 суток	Прозрачный раствор *
Тилоксапол	Выпал осадок через 78 суток	Прозрачный раствор *
Полиоксил-35 касторового масла	Выпал осадок через 106 суток	Прозрачный раствор *

Знак * указывает на результат, который наблюдали по меньшей мере на 750 сутки после приготовления.

Пример 5. Композиция 5, содержащая 0,5% левофлоксацина и 0,5% кеторолака трометамин при конечном pH 8,5

Таблица 9. Композиция 5 по настоящему изобретению

Ингредиент	Композиция 5 Концентрация, мг/мл	Функция
Левофлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на безводной основе)	Активный ингредиент, антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	Активный ингредиент, НПВП
Хлорид натрия	в достаточном количестве	Регулирующий

	до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	тоничность агент
Динатрий ЭДТА	1,00	Хелатирующий агент
Хлорид бензалкония	0,10	Консервант
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве до pH 8,5	Регулирующий pH агент
Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл	Носитель

Композицию 5 из примера 5 по настоящему изобретению готовили в соответствии со способом изготовления композиции 3 и значение промежуточного pH доводили до приблизительно 9,0, а pH конечного продукта доводили до 8,5 путем добавления либо соляной кислоты, либо гидроксида натрия.

Флаконы с композицией 5 из примера 5 подвергали долгосрочным исследованиям на стабильность ($25\pm 2^\circ\text{C}$, $60\pm 5\%$ относительной влажности). Результаты по стабильности композиции 5 в течение 3 месяцев показали, что указанная композиция левофлоксацина и кеторолака трометамин при конечном значении pH 8,5 также является стабильной (см. таблицу 10), что указывает на то, что к указанной комбинации можно применять более высокое значение pH. Однако pH выше 8,5 обычно не применяется в офтальмологических растворах, поскольку могут возникнуть негативные эффекты при применении на глазах (например, ощущение жжения, зуд и т.д.) из-за большой разницы с физиологическим pH слезной жидкости, который составляет 7,4.

Таблица 10. Результаты по стабильности композиции 5 при долгосрочных условиях испытаний ($25\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60\pm 5\%$)

Временной интервал	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ левофлоксацина (безводная основа) (%)	100,7	102,6	101,5
Анализ кеторолака (%)	99,2	99,3	100,8
Всего родственных веществ левофлоксацина (%)	<0,05	0,05	0,05
Всего родственных веществ кеторолака (%)	<0,05	<0,05	<0,05
Анализ хлорида бензалкония (%)	92,8	92,0	92,3
Конечный pH	8,5	8,5	8,5
Твердые частицы	> 10 мкм/мл	14	16
	> 25 мкм/мл	0	1
	> 50 мкм/мл	0	0

«Соответствует» означает прозрачный раствор, по существу не содержащий видимых частиц.

Твердые частицы определяли в соответствии с USP-NF 42-37 <789> *Твердые*

частицы в офтальмологических растворах, согласно которому определяют допустимые пределы для твердых частиц следующим образом: 50 для > 10 мкм/мл, 5 для > 25 мкм/мл и 2 для > 50 мкм/мл.

Пример 6. Композиции 3, 6, 7 и 8, содержащие различные концентрации гемигидрата левофлоксацина и кеторолака трометамин

Таблица 11. Композиции 3, 6, 7 и 8 по настоящему изобретению

	Композиция 3	Композиция 6	Композиция 7	Композиция 8
	Концентрация, мг/мл			
Левифлоксацина гемигидрат	5,12 (5,00 на безводной основе)	9,05 (8,75 на безводной основе)	10,33 (10,00 на безводной основе)	15,51 (15,00 на безводной основе)
Кеторолака трометамин	5,00	8,75	10,00	15,00
Хлорид натрия	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности			
Динатрий ЭДТА	1,00	1,00	1,00	1,00
Хлорид бензалкония	0,10	0,10	0,10	0,10
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве до pH 8,0			
Вода для инъекций	в достаточном количестве до 1 мл			

Были проведены исследования с более высокими концентрациями активных ингредиентов для дальнейшего изучения стабильности продукта. Композиции 6, 7 и 8 из примера 6 настоящего изобретения были приготовлены в соответствии с тем же способом изготовления, что и композиция 3, и значение промежуточного pH было доведено до приблизительно 9,0, а pH конечного продукта доведено до 8,0 путем добавления соляной кислоты или гидроксида натрия.

Флаконы с композициями 3, 6, 7 и 8 подвергали долгосрочному исследованию стабильности ($25 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5\%$). Результаты стабильности композиций 3, 6, 7 и 8 в течение 1 месяца показали, что высокие концентрации АФИ

приводят к нестабильности продукта (см. таблицу 12), что определяется по увеличению количества твердых частиц.

Таблица 12. Результаты по стабильности композиций 3, 6, 7 и 8 в долгосрочных условиях ($25\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60\pm 5\%$)

Композиция	Композиция 3	Композиция 6	Композиция 7	Композиция 8
Промежуточный pH	9,0	9,0	9,0	9,0
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Видимые частицы	Видимые частицы
Анализ левофлоксацина (безводная основа) (%)	101,0	101,8	103,5	101,4
Анализ кеторолака (%)	100,6	105,8	103,4	101,4
Всего родственных веществ левофлоксацина (%)	BQL	<0,05	BQL	<0,05
Всего родственных веществ кеторолака (%)	BQL	<0,05	<0,05	ND
Анализ хлорида бензалкония (%)	93,4	100,4	NP	99,4
Конечный pH	8,0	8,0	8,0	8,1
Твердые частицы	> 10 мкм/мл	26	21	81
	> 25 мкм/мл	1	1	3
	> 50 мкм/мл	0	0	0

BQL означает «ниже предела количественного определения»

ND означает «не определено»

NP обозначает «не выполнялось»

«Соответствует» означает прозрачный раствор, по существу не содержащий видимых частиц

Твердые частицы определяли в соответствии с USP-NF 42-37 <789> *Твердые частицы в офтальмологических растворах*, согласно которому определяют допустимые пределы для твердых частиц следующим образом: 50 для > 10 мкм/мл, 5 для > 25 мкм/мл и 2 для > 50 мкм/мл.

Пример 7. Композиция 9, содержащая гемигидрат левофлоксацина и кеторолака трометамин без консервантов

Таблица 9. Композиция 9 по изобретению

	Композиция 9	
Ингредиент	Концентрация, мг/л	Функция
Левофлоксацина	5,12 (5,00 на безводной основе)	Активный ингредиент,

гемигидрат		антибактериальный
Кеторолака трометамин	5,00	Активный ингредиент, НПВГ
Хлорид натрия	в достаточном количестве до 280-420 мОсм/кг осмоляльности	Регулирующий тоничность агент
Динатрий ЭДТА	1,00	Хелатирующий агент
Хлорид бензалкония	в достаточном количестве до pH 8,0	Консервант
Гидроксид натрия или соляная кислота	в достаточном количестве до 1 мл	Регулирующий pH агент

Композицию 9 из примера 7 по настоящему изобретению готовили в соответствии с тем же способом изготовления, что и для композиции 3, без добавления какого-либо консерванта, и промежуточное значение pH довели до приблизительно 9,0, а pH конечного продукта довели до 8,0 путем добавления соляной кислоты или гидроксида натрия.

Флаконы с композицией 9 подвергали долгосрочным исследованиям стабильности ($25\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60\pm 5\%$). Результаты по стабильности композиции 9 в течение 1 месяца (см. таблицу 14) были многообещающими, что дало толчок для композиции, не содержащей консервантов, в сочетании с подходящим контейнером, однодозовым или многодозовым флаконом, специально предназначенным для хранения офтальмологических растворов, не содержащих консервантов.

Таблица 14. Результаты по стабильности композиции 9 в долгосрочных условиях ($25\pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60\pm 5\%$)

Внешний вид	Соответствует
Анализ левофлоксацина (безводная основа) (%)	101,9
Анализ кеторолака (%)	101,1
Всего родственных веществ левофлоксацина (%)	<0,05
Всего родственных веществ кеторолака (%)	ND
Осмоляльность	328
Конечный pH	8,0

ND означает «не обнаружено»

«Соответствует» означает прозрачный раствор, по существу не содержащий видимых частиц.

В настоящем изобретении было обнаружено, что, независимо от использования солюбилизаторов или других эксципиентов, комбинация кеторолака трометамин и левофлоксацина будет оставаться стабильной и не осаждаться только в том случае, когда значение рН конечного раствора находится в пределах 7,5-8,5. Кроме того, регулирование промежуточного значения рН в процессе изготовления до значений от 8,5 до 9,5 придает дополнительную устойчивость в общую стабильность конечного продукта. Кроме того, два активных ингредиента оказываются совместимыми при значении рН конечного продукта 7,5-8,5, только когда они объединены в определенных количествах примерно до 9,0 мг/мл.

Хотя настоящее изобретение описано в отношении конкретных воплощений, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от его сущности и объема, определенном в приложенной формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологическая композиция в форме водного раствора, содержащая терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от 0,4 до 0,9% масс./об., а указанный второй активный ингредиент составляет от 0,4 до 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, и при этом указанная композиция имеет значение pH от 7,5 до 8,5.

2. Офтальмологическая композиция по п.1, в которой указанное значение pH составляет от 7,7 до 8,5, предпочтительно от 7,9 до 8,3 и более предпочтительно 8,0.

3. Офтальмологическая композиция по п.1 или 2, где указанная композиция содержит левофлоксацин в форме гемигидрата и кеторолака трометамин.

4. Офтальмологическая композиция по любому из пп.1-3, где указанная композиция содержит 0,5% масс./об. левофлоксацина и 0,5% масс./об. кеторолака трометамин.

5. Офтальмологическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один из офтальмологически приемлемых эксципиентов, выбранных из консервантов, регулирующих pH агентов, солюбилизаторов, хелатирующих агентов и регулирующих тоничность агентов.

6. Офтальмологическая композиция по п.5, в которой, независимо друг от друга, регулирующий тоничность агент представляет собой хлорид натрия, хелатирующий агент представляет собой динатрий ЭДТА, консервант представляет собой хлорид бензалкония, регулирующий pH агент представляет собой гидроксид натрия или соляную кислоту.

7. Офтальмологическая композиция по п.5 или 6, где указанная композиция дополнительно содержит полисорбат в качестве солюбилизатора.

8. Офтальмологическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная композиция не содержит никакого консерванта.

9. Способ получения стабильной офтальмологической композиции в форме водного раствора, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от 0,4 до 0,9% масс./об., и указанный второй активный ингредиент составляет от примерно 0,4 до примерно 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, причем указанный способ включает следующие стадии:

(а) растворение в воде для инъекций по меньшей мере одного из эксципиентов, выбранных из регулирующих тоничность агентов, хелатирующих агентов и/или консервантов;

(b) добавление всего количества кеторолака или его соли или производного в полученный на стадии (а) раствор, перемешивание в течение подходящего времени до полного растворения и доведение рН до значения от 8,5 до 9,5 с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия;

(с) добавление всего количества левофлоксацина или его соли или производного в раствор со стадии (b) и перемешивание до полного растворения;

(d) доведение рН конечного раствора до значения рН от 7,5 до 8,5, предпочтительно от 7,7 до 8,5, более предпочтительно от 7,9 до 8,3 и еще более предпочтительно 8,0, с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

10. Способ получения стабильной офтальмологической композиции в форме водного раствора, содержащей терапевтически эффективное количество антибиотика левофлоксацина или его фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве первого активного ингредиента и терапевтически эффективное количество нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства кеторолака или его

фармацевтически приемлемых соли или производного в качестве второго активного ингредиента, где указанный первый активный ингредиент составляет от 0,4 до 0,9% масс./об., и указанный второй активный ингредиент составляет от 0,4 до 0,9% масс./об., где процентное содержание масса/объем выражено в единицах г/100 мл, причем указанный способ включает следующие стадии:

(а) растворение в воде для инъекций по меньшей мере одного из эксципиентов, выбранных из регулирующих тоничность агентов, хелатирующих агентов и/или консервантов;

(b) добавление всего количества левофлоксацина или его соли или производного в полученный на стадии (а) раствор, перемешивание в течение подходящего времени до полного растворения и доведение рН до значения от 8,5 до 9,5 с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия;

(с) добавление всего количества кеторолака или его соли или производного в раствор со стадии (b) и перемешивание до полного растворения;

(d) доведение рН конечного раствора до значения рН от 7,5 до 8,5, предпочтительно от 7,7 до 8,5, более предпочтительно от 7,9 до 8,3 и еще более предпочтительно 8,0 с помощью подходящего раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

11. Способ получения композиции по п.9 или 10, дополнительно включающий стадию фильтрования раствора через стерилизующий фильтр, который предпочтительно имеет номинальную пористость 0,2 мкм.

12. Способ по п.11, в котором фильтрованный раствор наливают в однодозовые или многодозовые флаконы, снабженные капельницей и завинчивающейся крышкой.

13. Способ получения композиции по п.9 или 10, в котором на стадии (а) не добавляют консервант.

14. Способ получения композиции по п.9 или 10, в котором на стадии (а) добавляют полисорбат в качестве солюбилизатора.

15. Офтальмологическая композиция по пп.1-8 для профилактики или терапевтического лечения воспалений и/или инфекций глаза, в частности конъюнктивита, возможно связанного с инфекциями бактериального или вирусного происхождения.