



(51) МПК
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/427 (2006.01); A61K 47/10 (2006.01); A61K 47/34 (2006.01); A61K 9/08 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)

(21)(22) Заявка: **2015136804, 30.01.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.01.2014

Дата регистрации:
03.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.01.2013 JP 2013-017877;
21.08.2013 JP 2013-171433

(43) Дата публикации заявки: **06.03.2017** Бюл. №
7

(45) Опубликовано: **03.09.2018** Бюл. № **25**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **31.08.2015**

(86) Заявка РСТ:
JP 2014/052040 (30.01.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/119642 (07.08.2014)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
 "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"**

(72) Автор(ы):

**СИКАМУРА Юко (JP),
 ХИГАСИМУРА Юка (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**СЭНДЗЮ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
 (JP)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: **CA 2687957 A1, 27.11.2008. US
 8129431 B2, 06.03.2012. US 5414011 A,
 09.05.1995. RU 2635185 C2, 09.11.2017.**

(54) СТАБИЛЬНЫЙ ВОДНЫЙ РАСТВОР

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к жидкому офтальмологическому препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и тилоксапол или октоксинол, а также к применению таликсапола и октоксинола для повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-

(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты. Осуществление изобретения позволяет получить жидкую офтальмологическую композицию (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты, устойчивой к воздействию светового излучения и нагреву. 10 н. и 14 з.п. ф-лы, 4 пр., 12 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/427 (2006.01); *A61K 47/10* (2006.01); *A61K 47/34* (2006.01); *A61K 9/08* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015136804, 30.01.2014**(24) Effective date for property rights:
30.01.2014Registration date:
03.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
31.01.2013 JP 2013-017877;
21.08.2013 JP 2013-171433(43) Application published: **06.03.2017** Bull. № 7(45) Date of publication: **03.09.2018** Bull. № 25(85) Commencement of national phase: **31.08.2015**(86) PCT application:
JP 2014/052040 (30.01.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/119642 (07.08.2014)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SIKAMURA Yuko (JP),
KHIGASIMURA Yuka (JP)

(73) Proprietor(s):

SENDZYU FARMASYUTIKAL KO., LTD.
(JP)(54) **STABLE AQUEOUS SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to a liquid ophthalmic preparation comprising (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl)phenyl-5-thiazolyl]ethyl}-5-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and tyloxapol or octoxynol, as well as the use tyloxapol and octoxynol for higher stability (3-{2-[4-

isopropyl-2-(4-trifluoromethyl)phenyl-5-thiazolyl]ethyl}-5-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyacetic acid.

EFFECT: invention allows obtaining a liquid ophthalmic composition (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl)phenyl-5-thiazolyl]ethyl}-5-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyacetic acid, resistant to light and heat.

24 cl, 4 ex, 12 tbl

RU 2 665 639 C2

RU 2 665 639 C2

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и стабильному жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту.

Уровень техники

Сообщалось, что (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусная кислота представляет собой лекарственное средство, обладающее действием агониста δ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (здесь и далее называемого как PPAR) (см. патентный документ 1). Кроме того, сообщалось, что (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль (здесь и далее иногда называемая соединением А) представляет собой агонист PPAR δ и используется в качестве промотора пролиферации эпителиальной клетки мейбомиевой железы или эпителиальной клетки роговицы (см. патентный документ 2).

В процессе исследования жидкого водного препарата, содержащего соединение А, авторы настоящего изобретения подтвердили, что соединение практически не растворимо в воде, крайне неустойчиво к световому излучению в водном растворе и становится неустойчивым при нагреве в зависимости от сочетания с добавкой. Это подтверждалось еще тем фактом, что термоустойчивость соединения А в водном растворе крайне сильно снижается при добавлении полисорбата 80, который обычно широко используется в качестве растворителя плохо растворимых лекарственных препаратов (см. нижеуказанный экспериментальный пример 2, сравнительный пример 1).

Для достаточного использования превосходного фармакологического действия жидкого водного препарата, содержащего соединение А, очень важно обеспечить его растворимость в воде и устойчивость к воздействию светового излучения и нагреву на стадиях производства и в процессах распределения, во время использования и в течение длительного времени после открытия. Тем не менее, отсутствует сообщение о стабильности и устойчивости соединения А к воздействию светового излучения и нагреву.

Поскольку устойчивость препарата зависит не только от физических свойств и химических свойств, присущих препарату, но также от свойств препарата, физических свойств и химических свойств используемых добавок, способа их сочетания и так далее, обычно тяжело генерализировать способ его получения.

[Список документов]

[Патентные документы]

патентный документ 1: WO 03/033493

патентный документ 2: WO 2008/143254

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачи, решаемые с помощью изобретения

Настоящее изобретение стремится обеспечить жидкий водный препарат, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту и имеющий высокую устойчивость к воздействию светового излучения и нагреву.

Средства решения задач

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования в попытке решить вышеуказанные задачи и обнаружили, что устойчивость к воздействию светового излучения и нагреву соединения А в виде композиции, содержащей соединение А в качестве активного ингредиента, заметно повышается при добавлении тилоксапола или октоксанола в композицию. Они также обнаружили, что устойчивость соединения А к нагреву дополнительно повышается при добавлении спирта (например, глицерина, сахарного спирта, гликоля, этанола и т.д.), помимо тилоксапола или октоксанола, что обеспечивает осуществление настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к

[1] жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и тилоксапол или октоксинол,

[2] жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и тилоксапол,

[3] жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и октоксинол,

[4] жидкому водному препарату по любому из вышеуказанных [1]-[3], в котором (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль имеет концентрацию, выбранную из диапазона от нижней предельной концентрации, равной примерно 0,0002 мас./об.%, и до верхней предельной концентрации, равной примерно 0,05 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата,

[5] жидкому водному препарату по вышеуказанному [1], [2] или [4], в котором тилоксапол имеет концентрацию, выбранную из диапазона от нижней предельной концентрации, равной примерно 0,01 мас./об.%, и до верхней предельной концентрации, равной примерно 0,5 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата,

[6] жидкому водному препарату по вышеуказанному [1], [3] или [4], в котором октоксинол имеет концентрацию, выбранную из диапазона от нижней предельной концентрации, равной примерно 0,01 мас./об.%, и до верхней предельной концентрации, равной примерно 0,5 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата,

[7] жидкому водному препарату по любому из вышеуказанных [1]-[6], дополнительно содержащему спирт,

[8] жидкому водному препарату по вышеуказанному [7], в котором спирт имеет концентрацию, выбранную из диапазона от нижней предельной концентрации, равной примерно 0,1 мас./об.%, и до верхней предельной концентрации, равной примерно 5 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата,

[9] жидкому водному препарату по вышеуказанному [7] или [8], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола,

[10] жидкому водному препарату по вышеуказанному [7] или [8], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола,

[11] жидкому водному препарату по вышеуказанному [7] или [8], в котором спирт включает пропиленгликоль,

[12] жидкому водному препарату по любому из вышеуказанных [1]-[11], который имеет коэффициент пропускания, при длине волны 600 нм, не меньше 98%,

[13] жидкому водному препарату по любому из вышеуказанных [1]-[12], который используется в офтальмологии,

5 [14] жидкому водному препарату по вышеуказанному [13], который представляет собой офтальмический раствор,

[15] офтальмический раствор, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, тилоксапол и пропиленгликоль,

10 [16] офтальмический раствор, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, октоксинал и пропиленгликоль,

[17] стабилизатор, используемый для жидкого водного препарата, содержащего (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и содержащего тилоксапол или октоксинал, который делает устойчивой (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в жидком водном препарате к воздействию светового излучения и нагреву,

20 [18] стабилизатор, используемый для жидкого водного препарата, содержащего (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и содержащего тилоксапол, который делает устойчивой (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в жидком водном препарате к воздействию светового излучения и нагреву,

25 [19] стабилизатор, используемый для жидкого водного препарата, содержащего (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и содержащий октоксинал, который делает устойчивой (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в жидком водном препарате к воздействию светового излучения и нагреву,

30 [20] стабилизатор по любому из вышеуказанных [17]-[19], дополнительно содержащий спирт,

[21] стабилизатор по вышеуказанному [20], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола,

[22] стабилизатор по вышеуказанному [21], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола,

40 [23] стабилизатор по вышеуказанному [21], в котором спирт включает пропиленгликоль,

[24] способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление тилоксапола или октоксинала к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль,

[25] способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление тилоксапола к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль,

[26] способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление октоксинаола к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль,

[27] способ повышения устойчивости по любому из вышеуказанных [24]-[26], включающий дополнительное добавление спирта,

[28] способ повышения устойчивости по вышеуказанному [27], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола,

[29] способ повышения устойчивости по вышеуказанному [27], в котором спирт охватывает по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола, и

[30] способ повышения устойчивости по вышеуказанному [27], в котором спирт включает пропиленгликоль.

Эффект изобретения

В соответствии с настоящим изобретением может быть получен жидкий водный препарат, содержащий соединение А, используемый в качестве средства для лечения глазных заболеваний, таких как дисфункция мейбомиевой железы, нарушение эпителия роговицы, сухость глаз и тому подобное, и имеющий высокую устойчивость к воздействию светового излучения и нагреву. Кроме того, добавление тилоксапола, октоксинаола обеспечивает эффект повышения устойчивости водного раствора, содержащего соединение А, к воздействию светового излучения и нагреву, а также повышение растворимости соединения А.

Описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение дополнительно подробно описано ниже.

В настоящем описании, если не указано особо, мас./об.% означает массу, отнесенную к объему, выраженную в процентах, как указано в Японской фармакопее, 16-тое издание. Если не указано особо, контактные линзы охватывают любой тип контактных линз, например, жесткие, кислородопроницаемые жесткие, мягкие линзы и тому подобное.

Поскольку жидкий водный препарат по настоящему изобретению используется в качестве промотора пролиферации эпителиальной клетки мейбомиевой железы или эпителиальной клетки роговицы вследствие действия агониста PPAR δ соединения А, он может быть использован для лечения глазных заболеваний, таких как дисфункция мейбомиевой железы, нарушение эпителия роговицы, сухость глаз и тому подобное.

Соединение А, используемое в настоящем изобретении, включает любую фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают, но ими не ограничиваются, соли с неорганическим основанием, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и тому подобное, соли аммония, соли

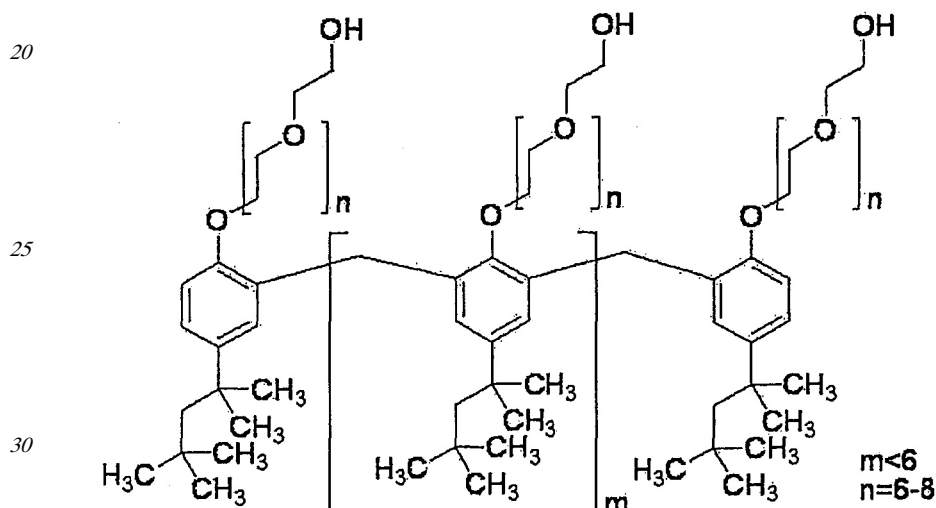
с органическим основанием, например, метиламин, триэтиламин, диэтиламин, морфолин, пиперазин, пирролидин, пиколин, этаноламин, лизин, аргинин и тому подобное.

Соединение А может быть получено в соответствии со способом, описанным в WO 03/033493.

5 В жидком водном препарате по настоящему изобретению, количество добавляемого соединения А не является конкретно ограниченным, при условии, что обеспечивается эффект по настоящему изобретению. Например, нижний предел обычно соответствует примерно 0,00001 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,0001 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,0002 мас./об.%, особенно предпочтительно примерно 0,001 мас./об.%, наиболее предпочтительно примерно 0,005 мас./об.%, а верхний предел обычно соответствует примерно 1 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,1 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,05 мас./об.%, особенно предпочтительно примерно 0,01 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата.

15 Жидкий водный препарат по настоящему изобретению может быть получен путем добавления тилоксапола или октоксинаола к соединению А. Кроме того, жидкий водный препарат, содержащий соединение А, устойчивый к воздействию светового излучения и нагреву, может быть получен путем добавления спирта, по мере необходимости.

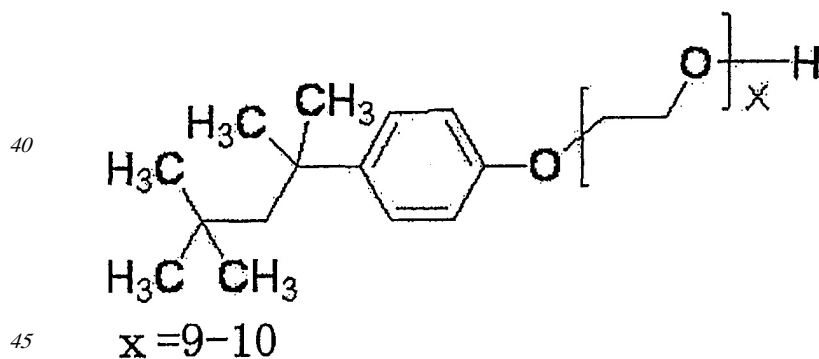
Тилоксапол представляет собой соединение, представленное следующей формулой:



Иногда его называют формальдегидом, полимер на основе оксирана и 4-(1,1,3,3-тетрамethylбутил)фенола, Saperginon. Например, его можно приобрести под названием

35 Тулохарол USP у компании Ruger Chemical Co., Inc.

Октоксинаол представляет собой соединение, представленное следующей формулой:



Иногда его называют α -[4-(1,1,3,3-тетрамethylбутил)фенил]- ω -гидроксиполи(окси-1,2-этандин), полиэтиленгликоль п-изоктилфениловый эфир, Triton X 100. Например,

его можно приобрести под названием Triton(R)X-100 у компании Nacalai Tesque.

В их числе тилоксапол является особенно предпочтительным с точки зрения использования для применения в качестве глазных капель.

Количество используемого тилоксапола для жидкого водного препарата по настоящему изобретению может быть соответствующим образом определено в зависимости от количества добавляемого соединения А. Нижний предел тилоксапола обычно составляет примерно 0,001 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,01 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,05 мас./об.%, а верхний предел обычно составляет примерно 1,0 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,5 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,2 мас./об.%, особенно предпочтительно примерно 0,1 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата.

В жидком водном препарате по настоящему изобретению можно использовать, помимо тилоксапола, другие обычные поверхностно-активные вещества, пригодные для офтальмологического применения в соответствующем сочетании, при условии, что стабильность соединения А не снижается.

Количество используемого октоксинаола для жидкого водного препарата по настоящему изобретению можно соответствующим образом определить в зависимости от количества используемого соединения А. Нижний предел октоксинаола обычно составляет примерно 0,001 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,01 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,05 мас./об.%, а верхний предел обычно составляет примерно 1,0 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,5 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,2 мас./об.%, особенно предпочтительно примерно 0,1 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата.

В жидком водном препарате по настоящему изобретению можно использовать, помимо октоксинаола, другие обычные поверхностно-активные вещества, используемые для офтальмологического применения в соответствующем сочетании, при условии, что стабильность соединения А не нарушается.

Примеры используемого спирта для жидкого водного препарата по настоящему изобретению включают многоатомные спирты, такие как глицерин и тому подобное; сахарные спирты, такие как маннит, сорбит и тому подобное; гликоли (двухатомный спирт), такие как этиленгликоль, пропиленгликоль, триметиленгликоль, 1,2-бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, 2,3-бутиленгликоль, изопропангликоль, 1,2-пентилгликоль, 1,2-гексилгликоль, октилгликоль, диэтилгликоль, триэтилгликоль, дипропиленгликоль, полиэтилгликоль и тому подобное; одноатомные спирты, такие как этанол и тому подобное, и тому подобное. Предпочтительным является глицерин, маннит или пропиленгликоль, особенно предпочтительным является пропиленгликоль. Один вид этих спиртов может быть использован отдельно, или два или более их видов могут быть использованы в соответствующем сочетании. Количество добавляемого спирта может быть соответствующим образом определено в зависимости от добавляемого вида спирта, количества соединения А, тилоксапола и октоксинаола и тому подобное. Нижний предел обычно составляет примерно 0,01 мас./об.%, предпочтительно примерно 0,1 мас./об.%, более предпочтительно примерно 0,5 мас./об.%, а верхний предел обычно составляет примерно 10 мас./об.%, предпочтительно примерно 5 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата.

Предпочтительным вариантом осуществления жидкого водного препарата по настоящему изобретению является жидкий водный препарат, содержащий соединение А, тилоксапол и пропиленгликоль.

Другим предпочтительным вариантом осуществления жидкого водного препарата по настоящему изобретению является жидкий водный препарат, содержащий соединение Ф, октоксинол и пропиленгликоль.

5 Соответствующее значение рН жидкого водного препарата по настоящему изобретению изменяется в зависимости от места применения, лекарственной формы и тому подобное. При использовании в качестве офтальмологического раствора это значение обычно находится в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,6.

10 Значение рН можно устанавливать с помощью нижеуказанного буферного вещества, рН регулятора и тому подобное и в соответствии со способом, известным в данной области техники. Кроме того, типы используемого буферного вещества, регулятора рН и тому подобное не оказывают влияния на устойчивость соединения А в жидком водном препарате.

В настоящем описании фраза «быть устойчивым к воздействию светового излучения и нагреву» означает, что деградация соединения А, при воздействии светового излучения и нагреве, сдерживается в водном растворе, содержащем соединение А. Более конкретно, когда ампулы из бесцветного стекла заполняют водным раствором, содержащим соединение А, и хранят, «быть устойчивым к воздействию светового излучения» означает, что уровень продуктов распада после воздействия светового излучения, 12000 люкс час или 24000 люкс час, сдерживается по сравнению со ссылочными примерами, 15 не содержащими тилоксапол или октоксинол, то есть остаточное содержание соединения А более высокое. Кроме того, «быть устойчивым к нагреву» означает, что остаточное содержание соединения А, после хранения при 80°C в течение 1 недели, составляет не менее 70%, остаточное содержание соединения А составляет предпочтительно не менее 80%, более предпочтительно не менее 90%. Особенно предпочтительным вариантом 20 осуществления препарата, устойчивым к нагреванию, является вариант, в котором остаточное содержание соединения А, после хранения при 80°C в течение 1 недели, выше, чем в ссылочных примерах, которые не содержат тилоксапол или октоксинол.

Различные добавки, такие как буферное вещество, вещество, регулирующее изотоничность, консервант, солюбилизующее вещество, стабилизатор, хелатирующее 30 вещество, охлаждающее вещество, загуститель, регулятор рН и тому подобное, могут быть добавлены, в случае необходимости, в жидкий водный препарат по настоящему изобретению.

Примеры буферного вещества включают известные буферы на основе борной кислоты, (тетраборат натрия и т.д.), цитратный буфер (цитрат натрия и т.д.), 35 карбонатный буфер (гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и т.д.), тартратный буфер (тартрат натрия и т.д.), глюконатный буфер (глюконат натрия и т.д.), ацетатный буфер (ацетат натрия и т.д.), фосфатный буфер (моногидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия и т.д.), различные аминокислоты, такие как глутаминовая кислота, эпислон аминокaproновая кислота и тому подобное, трис-буфер, буфер Гуда (MES, MOPS, 40 PIPES, HEPES, BES, TES и т.д.) и тому подобное, или их сочетания.

Примеры вещества, регулирующего изотоничность, включают многоатомные спирты, такие как сорбит, глюкоза, маннит, глицерин, пропиленгликоль и тому подобное, соли, такие как хлорид натрия, хлорид калия и тому подобное, борную кислоту и тому подобное.

45 Примеры консервантов включают параоксибензоаты, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, сорбиновую кислоту или ее соль, хлоргексидина глюконат, дегидроацетат натрия, цетилпиридиния хлорид, алкилдиаминоэтилглицина гидрохлорид, хлорбутанол, тимеросал и тому подобное.

Примеры солубилизирующего вещества включают поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, глицерин и тому подобное.

5 Примеры стабилизатора включает эдетат натрия, тиосульфат натрия, тиогликолевую кислоту, тиогликолят натрия, гидрохлорид цистеина, аскорбиновую кислоту, циклодекстрин, конденсированную фосфорную кислоту или ее соль, сульфит, лимонную кислоту или ее соль, дибутилгидрокситолуол и тому подобное.

10 Примеры хелатирующего вещества включают эдетат натрия, цитрат натрия, тиогликолевую кислоту, тиогликолят натрия, тиомолочную кислоту, тиоглицерин, конденсированную фосфорную кислоту или ее соль (конденсированный фосфат натрия и т.д.) и тому подобное.

15 Примеры загустителя включают метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, хондроитинсульфат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и тому подобное.

20 Примеры регулятора рН, включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, борную кислоту или ее соль (тетраборат натрия), хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту или ее соль (цитрат натрия, дигидроцитрат натрия и т.д.), фосфорную кислоту или ее соль (гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат калия и т.д.), уксусную кислоту или ее соль (ацетат натрия, ацетат аммония и т.д.), винную кислоту или ее соль (тарترات натрия и т.д.), амины, такие как моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, меглумин и тому подобное, и тому подобное.

25 Примеры охлаждающего вещества включают ментол, борнеол, камфору, мятное масло, эвкалиптовое масло, масло из перечной мяты и тому подобное. Они могут иметь любую из следующих форм: D-форма, L-форма и DL-форма.

30 При получении суспензии в качестве суспендирующего агента используют метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксивинилполимер, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, полисорбат 80, моностеарат алюминия и тому подобное.

35 При получении эмульсии в качестве масла могут быть использованы, например, растительные масла, такие как касторовое масло, оливковое масло, кунжутное масло, соевое масло, масло камелии, рапсовое масло, кукурузное масло, арахисовое масло, хлопковое масло и тому подобное, животные масла, такие как сквален и тому подобное, а также жидкий парафин и тому подобное. В качестве эмульгатора могут быть использованы поверхностно-активные вещества, такие как монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, эфир сорбитана и жирной кислоты, полиоксиэтиленсорбит - пчелиный воск, моностеарат полиэтиленгликоля, полиоксиэтилен гидрогенизированное 40 касторовое масло, полисорбат 80 и тому подобное, поливинилпирролидон, очищенный лецитин яичного желтка, соевый лецитин и тому подобное.

45 Жидкий водный препарат для использования в настоящем изобретении, может быть использован, например, в качестве офтальмического раствора, глазной промывки, средства для контактных линз, инъекции и тому подобное, и офтальмический раствор для местного применения - закапывания в глаза, является особенно предпочтительным. Предпочтительные примеры способа введения включают, но конкретно ими не ограничиваются, капельное введение, например, закапывание и тому подобное, глазную промывку с использованием чашки для промывки глаз и тому подобное.

Указанные вещества для контактных линз можно применять для любых контактных линз, включая жесткие контактные линзы и мягкие контактные линзы.

Примеры в виде офтальмологического раствора по настоящему изобретению включают водный раствор, суспензию, эмульсию и тому подобное, предпочтительно водный раствор.

Жидкий водный препарат по настоящему изобретению является предпочтительно прозрачным водным жидким препаратом. Здесь термин «прозрачный» жидкий водный препарат, означает, если не указано особо, состояние, при котором светопропускание, при длине волны 600 нм, составляет не менее 98,0%, и которое не ограничивается бесцветной прозрачностью, но также охватывает цветную прозрачность из-за содержащихся в растворе других компонентов. Состояние, при котором пропускание составляет меньше 98,0%, принимается как мутное состояние.

Офтальмологический раствор по настоящему изобретению получают в соответствии со способом получения, известным *per se* (например, способ, описанный в Японской фармакопее, 16-ое издание, Preparation General Rules, раздел офтальмологических жидкостей и растворов и т.п.). Например, офтальмологический раствор согласно настоящему изобретению может быть получен путем растворения других добавок, таких как солюбилизатор, буферное вещество, вещество, регулирующее изотоничность, консервант и тому подобное, в дистиллированной воде или очищенной воде, последующего растворения соединения А, добавления спирта, регулируя осмотическое давление и рН до заданных уровней, и стерилизации смеси фильтрованием и асептического помещения ее в промытый и стерилизованный контейнер в асептической среде.

При получении препарата в виде офтальмологического раствора жидкий водный препарат предпочтительно содержится в контейнере для инстилляции, снабженном отверстием для инъекции жидкости с небольшим диаметром, который может контролировать количество капель для облегчения закапывания в глаза. Несмотря на то, что материал контейнера не является конкретно ограниченным, контейнер, имеющий низкую влагопроницаемость, контейнер, на который соответствующие компоненты трудно адсорбируются, контейнер, имеющий высокую прозрачность и тому подобное, является предпочтительным. В частности, например, в качестве материала контейнера используются синтетической смолы, стекло, целлюлоза, техническая целлюлоза и тому подобное. С точки зрения сжимаемости и долговечности, контейнер предпочтительно изготовлен из синтетической смолы. Конкретные примеры синтетической смолы включают полиэтиленовую смолу (например, полиэтилен низкой плотности или полиэтилен высокой плотности), полипропиленовую смолу, смолу на основе сополимера этилена с пропиленом, поли(этилен-терефталат) смолу, поликарбонатную смолу и тому подобное.

Примеры контейнера для инстилляции включают контейнер, в котором наконечник и корпус контейнера, которые формуются независимо друг от друга, совмещаются с целиком формованным контейнером, в котором жидкость герметизируется одновременно с формованием контейнера (например, WO 2004/006826), и тому подобное. В случае использования целиком формованного контейнера, этот контейнер имеет преимущества с точки зрения стоимости или гигиены, поскольку контейнер и жидкий водный препарат изготавливаются непрерывно. Контейнер для инстилляции может быть контейнером, содержащим однократную дозу, который необходимо утилизировать после каждого использования (например, JP-A-9-207959). Когда используют такой контейнер, может быть получен препарат, который не содержит консервант, и который

является высоко безопасным для роговицы. Кроме того, эти контейнеры могут быть упакованы путем приклеивания УФ блокирующей пленки. Кроме того, контейнеры могут быть окрашены для повышения эффективности УФ блокирования.

5 Офтальмологический раствор согласно настоящему изобретению имеет повышенную устойчивость к световому излучению и, следовательно, предпочтительно может быть использован любой светопроницаемый контейнер и полусветопроницаемый контейнер.

В случае, когда жидкий водный препарат по настоящему изобретению используется в качестве глазных капель, то обычно его вводят путем закапывания, распыления или нанесения 1-2 капель, т.е. примерно 50-200 мкл на одну инстилляцию, в один глаз 1-8
10 раз в день, хотя доза может изменяться в зависимости от возраста, массы тела и состояния субъекта введения, объекта лечения, способа введения и тому подобное. При использовании в качестве промывки для глаз, несколько ее мл используют для однократного промывания, и промывку выполняют один или несколько раз в день.

Примеры

15 Хотя настоящее изобретение подробно описано со ссылкой на следующие экспериментальные примеры и примеры композиций, они не ограничивают настоящее изобретение, и настоящее изобретение может быть модифицировано без выхода за рамки объема настоящего изобретения. В следующих экспериментальных примерах и примерах композиций в качестве соединения А использовали (3-{2-[4-изопропил-2-(4-
20 трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту. Все препараты в следующих примерах и примерах композиций представляют собой прозрачные жидкие водные препараты, имеющие светопропускание, при длине волны 600 нм, не менее 98,0%.

В следующих экспериментальных примерах НСО-60 представляет собой
25 полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 60, а MYS-40 представляет собой полиоксилстеарат 40.

[Экспериментальный пример 1] Устойчивость к световому излучению соединения А в водном растворе

(Метод исследования)

30 Водный раствор соединения А получали в соответствии со следующим способом получения лекарственного средства. В 0,1% фосфатный буфер добавляли заранее определенное количество тилоксапола, октоксинаола, полисорбата-80, НСО-60 или MYS-40 и рН смеси доводили до значения 7,5 с помощью гидроксида натрия. Соединение А в заранее определенном количестве в следующей композиции растворяли в указанном
35 растворе, и смесь стерилизовали фильтрованием с помощью мембранного фильтра с диаметром ячейки 0,22 мкм, и загружали в 5-мл ампулу из бесцветного стекла. Используя устройство, определяющее светостойкость (модель: LT-120A-WCD, производства Nagano Science Co., Ltd.), ампулу подвергали воздействию белого света (суммарное излучение 12000 люкс час и 24000 люкс час) и измеряли содержание соединения А в
40 стеклянной ампуле.

Количество соединения А после хранения определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя метод абсолютной калибровки с построением калибровочной кривой (Японская фармакопея).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии

45 Детектор: спектрофотометр, измеряющий поглощения в УФ области спектра (измерение при длине волны: 313 нм)

колонка: трубка из нержавеющей стали (внутренний диаметр 4,6 мм, длина 25 см), заполненная 5 мкм фенилированным силикагелем для высокоэффективной жидкостной

хроматографии (COSMOSIL 5PE-MS Packed Column, Nacalai Tesque).

температура колонки: постоянная температура около 30°C

подвижная фаза А: 5 мМ фосфатный буфер (рН 6,0)/ацетонитрил смешанный раствор (60:40)

5 подвижная фаза В: 5 мМ фосфатный буфер (рН 6,0)/ацетонитрил/метанол смешанный раствор (20:40:40)

скорость потока: примерно 1,4 мл/мин

условия градиентного элюирования:

10 Таблица 1

время (мин)	подвижная фаза А (%)	подвижная фаза В (%)
0-13	100	0
13-16	100→0	0→100
16-26	0	100
26-27	0→100	100→0
15 27-40	100	0

20 Таблица 2-1

Компонент*	Содержание (мас./об.%)					
	Ссылоч. пр.	Пр. 1	Пр. 2	Срав. пр. 1	Срав. пр. 2	Срав. пр. 3
Соединение А	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
20 Тилоксапол	-	0,10	-	-	-	-
Октоксинол	-	-	0,10	-	-	-
Полисорбат 80	-	-	-	0,10	-	-
НСО-60	-	-	-	-	0,10	-
МYS-40	-	-	-	-	-	0,10
рН	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
25 Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (12000 люкс-час)	70,3	94,2	92,6	89,5	79,1	81,2
Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (24000 люкс-час)	46,0	89,2	86,9	80,6	67,1	66,8
*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов						

30

35 Таблица 2-2

Компонент*	Содержание (мас./об.%)						
	Пр. 3	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9
Соединение А	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
35 Тилоксапол	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
рН	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (12000 люкс-час)	91,2	95,1	97,0	99,2	86,2	92,5	94,1
40 Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (24000 люкс-час)	84,5	90,3	94,8	98,9	76,2	84,1	88,6
*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов							

(Результаты исследования)

45 В ссылочном примере соединение А в препарате было заметно неустойчиво к световому излучению. В противоположность этому, соединение А в препарате может быть устойчиво к световому излучению (примеры 1 и 2 из таблицы 2-1 и примеры 3-9 из таблицы 2-2), по сравнению с другими препаратами (сравнительный пример 1, сравнительный пример 2 или сравнительный пример 3 из таблицы 2-1), после добавления

тилоксапола или октоксинаола.

[Экспериментальный пример 2] Устойчивость к нагреву соединения А в водном растворе

(Метод исследования)

5 Водный раствор соединения А получали в соответствии со следующей композицией. В 0,1% фосфатный буфер добавляли заранее определенное количество тилоксапола, октоксинаола, полисорбата-80, НСО-60 или МYS-40 и значение рН смеси доводили до 7,5 с помощью гидроксида натрия. Соединение А в заранее определенном количестве в указанном растворе растворяли в следующей композиции, и смесь стерилизовали
10 фильтрованием с помощью мембранного фильтра с диаметром ячейки 0,22 мкм, и загружали в 5-мл ампулу из бесцветного стекла. Стеклоампулу хранили при 80°C в течение 1 недели и после хранения измеряли содержание соединения А.

Количество соединения А после хранения определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя метод абсолютной калибровки с построением
15 калибровочной кривой (Японская фармакопея).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии

Детектор: спектрофотометр, измеряющий поглощения в УФ области спектра (измерение при длине волны: 313 нм)

20 колонка: трубка из нержавеющей стали (внутренний диаметр 4,6 мм, длина 25 см), заполненная 5 мкм октадецилсилилированным силикагелем для высокоэффективной жидкостной хроматографии (L-column ODS, Chemicals Evaluation and Research Organization).

температура колонки: постоянная температура около 25°C

подвижная фаза: раствор, состоящий из смеси ацетонитрил/0,1% фосфорная кислота (4:1)

25 скорость потока: примерно 1 мл/мин

Таблица 3-1						
	Содержание (мас./об.%)					
	Ссылоч. пр.	Пр. 1	Пр. 2	Срав. пр. 1	Срав. пр. 2	Срав. пр. 3
Соединение А	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
30 Тилоксапол	-	0,10	-	-	-	-
Октоксинаол	-	-	0,10	-	-	-
Полисорбат 80	-	-	-	0,10	-	-
НСО-60	-	-	-	-	0,10	-
МYS-40	-	-	-	-	-	0,10
35 рН	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Остаточное содержание соединения А (%) после хранения при 80°C в течение 1 недели	98,5	90,3	95,2	21,2	30,6	28,2
*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов						

Таблица 3-2							
Компонент*	Содержание (мас./об.%)						
	Пр. 3	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9
Соединение А	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
Тилоксапол	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
45 рН	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Остаточное содержание соединения А (%) после хранения при 80°C в течение 1 недели	79,0	80,6	84,2	93,0	73,7	76,5	98,0
*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов							

(Результаты исследования)

После добавления тилоксапола или октоксинаола устойчивость соединения А в водном растворе, после хранения при 80°C в течение 1 недели, может сохраняться на достаточно высоком уровне (таблица 3-1, таблица 3-2) по сравнению с другими препаратами (препараты сравнительного примера 1, сравнительного примера 2 и сравнительного примера 3 в таблице 3-1).

Из результатов экспериментального примера 1 и экспериментального примера 2 было обнаружено, что добавление тилоксапола или октоксинаола является предпочтительным для обеспечения устойчивости соединения А к воздействию светового излучения и нагреву в водном растворе.

[Экспериментальный пример 3] Устойчивость к световому излучению и устойчивость к нагреву соединения А в водном растворе при добавлении спирта

(Метод исследования)

Водный раствор соединения А получали в соответствии со следующей композицией. В 0,1% фосфатный буфер добавляли тилоксапол (0,1 мас./об.%) и значение рН смеси доводили до 7,5 с помощью гидроксида натрия. Добавляли заранее определенное количество спирта и растворяли в ней. Соединение А в заранее определенном количестве в следующей композиции растворяли в указанном растворе, и смесь стерилизовали фильтрованием с помощью мембранного фильтра с диаметром ячейки 0,22 мкм, и загружали в 5-мл ампулу из бесцветного стекла. Стеклоампулу подвергали воздействию светового излучения, и хранили при 80°C в течение 1 недели, и измеряли содержание каждого соединения А. Количество соединения А определяли способом, аналогичным описанному в экспериментальном примере 1 и экспериментальном примере 2.

Таблица 4-1

Компонент*	Содержание (мас./об.%)									
	Ссылоч. пр.	Пр. 1	Пр. 10	Пр. 11	Пр. 12	Пр. 13	Срав. пр. 4	Срав. пр. 5	Срав. пр. 6	Срав. пр. 7
Соединение А	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Концентрированный глицерин	-	-	2,40	-	-	-	2,40	-	-	-
D-маннит	-	-	-	4,60	-	-	-	4,60	-	-
Пропиленгликоль	-	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-
Этанол	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Тилоксапол	-	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	-	-
рН	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (12000 люкс·час)	70,3	92,6	92,5	92,0	93,1	92,9	67,3	67,0	67,5	68,2
Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (24000 люкс·час)	46,0	86,9	86,9	87,4	85,9	87,4	46,5	46,9	44,4	48,4
Остаточное содержание соединения А (%) после хранения при 80°C в течение 1 недели	98,5	90,3	100,4	101,2	101,2	96,6	100,6	101,8	102,1	102,8
*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов										

Таблица 4-2

Компонент*	Содержание (мас./об.%)		
	Пример 14	Пример 15	Пример 16
Соединение А	0,0002	0,005	0,05

	Пропиленгликоль	1,00	1,00	1,00
	Тилоксапол	0,10	0,10	0,50
	pH	7,5	7,5	7,5
5	Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (12000 люкс-час)	92,5	97,2	99,2
	Остаточное содержание (%) после воздействия светового излучения (24000 люкс-час)	84,3	94,7	98,9
	Остаточное содержание соединения А (%) после хранения при 80°C в течение 1 недели	96,5	97,0	97,8
10	*: дигидрофосфат натрия (0,1 мас./об.%), гидроксид натрия/хлористоводородная кислота (достаточное количество) и очищенная вода (достаточное количество) содержатся в качестве других компонентов			

(Результаты исследования)

Независимо от вида спирта, в препаратах, в которые одновременно добавляли тилоксапол и спирт, может дополнительно быть усилен эффект устойчивости к нагреву, без ослабления эффекта устойчивости к световому излучению соединения А (примеры 1 и 10-13 в таблице 4-1 и примеры 14-16 в таблице 4-2). С другой стороны, препараты, не содержащие тилоксапол, показали исключительно низкую устойчивость к световому излучению соединения А в водном растворе, даже при добавлении спирта (сравнительные примеры 4-7 и ссылочный пример в таблице 4-1). При этом, независимо от содержания соединения А, эффект повышения устойчивости к нагреву после добавления спирта может быть подтвержден (пример 12 в таблице 4-1 и примеры 14-16 в таблице 4-2).

[Примеры композиций]

В соответствии с композициями, показанными в таблице 5-1-таблице 5-5, офтальмические растворы, содержащие соединение А, получали обычным способом (примеры композиций 1-37).

Содержание компонента (мас./об.%)	Пример композиции 1	Пример композиции 2	Пример композиции 3	Пример композиции 4	Пример композиции 5	Пример композиции 6	Пример композиции 7	Пример композиции 8
Соединение А	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Тилоксапол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Концентрированный глицерин	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-маннит	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
Пропиленгликоль	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Этанол	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Гидроксид натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Хлористоводородная кислота	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Бензалкония хлорид	0,005	0,005	0,005	0,005	0,003	0,003	0,003	0,003
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
Общее количество (мл)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Содержание компонента (мас./об.%)	Пример композиции 9	Пример композиции 10	Пример композиции 11	Пример композиции 12	Пример композиции 13	Пример композиции 14	Пример композиции 15	Пример композиции 16
Соединение А	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005	0,005
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Тилоксапол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Концентрированный	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-

	глицерин							
	D-маннит	-	4,6	-	-	-	4,6	-
	Пропиленгликоль	-	-	1,0	-	-	-	1,0
	Этанол	-	-	-	0,5	-	-	-
5	Гидроксид натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Хлористоводородная кислота	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Бензалкония хлорид	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
10	Общее количество (мл)	100	100	100	100	100	100	100
	pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Таблица 5-3

Содержание компонента (мас./об.%)	Пример композиции 17	Пример композиции 18	Пример композиции 19	Пример композиции 20	Пример композиции 21	Пример композиции 22	Пример композиции 23	Пример композиции 24
15	Соединение А	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1
	Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Тилоксапол	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Концентрированный глицерин	2,4	-	-	-	2,4	-	-
	D-маннит	-	4,6	-	-	-	4,6	-
20	Пропиленгликоль	-	-	1,0	-	-	-	1,0
	Этанол	-	-	-	0,5	-	-	-
	Гидроксид натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Хлористоводородная кислота	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Бензалкония хлорид	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
25	Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Общее количество (мл)	100	100	100	100	100	100	100
	pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Таблица 5-4

Содержание компонента (мас./об.%)	Пример композиции 25	Пример композиции 26	Пример композиции 27	Пример композиции 28	Пример композиции 29	Пример композиции 30
30	Соединение А	0,0005	0,0002	0,001	0,005	0,05
	Борная кислота	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Тетраборат натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
35	Тилоксапол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5
	Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
	Гидроксид натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Хлористоводородная кислота	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Хлоргексидина глюконат	0,005	0,003	0,005	0,005	0,005
40	Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Общее количество (мл)	100	100	100	100	100
	pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Таблица 5-5

Содержание компонента (мас./об.%)	Пример композиции 31	Пример композиции 32	Пример композиции 33	Пример композиции 34	Пример композиции 35	Пример композиции 36	Пример композиции 37
45	Соединение А	0,0005	0,001	0,005	0,05	0,001	0,005
	Борная кислота	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Тетраборат натрия	-	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество

	Дигидрофосфат натрия	0,1	-	-	-	-	-	-
	Тилоксапол	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
	Октоксинол	0,1	-	-	-	0,1	0,1	0,1
	Пропиленгликоль	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
5	Гидроксид натрия	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Хлористоводородная кислота	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
	Бензалкония хлорид	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество	достаточное количество
10	Общее количество (мл)	100	100	100	100	100	100	100
	pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Промышленная применимость

В соответствии с настоящим изобретением в жидком водном препарате, содержащем соединение А, используемом в качестве терапевтического средства для глазных заболеваний, таких как дисфункция мейбомиевой железы, нарушение эпителия роговицы, сухость глаз и тому подобное, устойчивость соединения А к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате может быть значительно повышена путем добавления тилоксапола или октоксинола, и может быть получен жидкий водный препарат, в котором растворимость соединения А также улучшена.

(57) Формула изобретения

1. Жидкий водный офтальмологический препарат, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил) оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата и тилоксапол или октоксинол в количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата.

2. Жидкий водный офтальмологический препарат, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил) оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата и тилоксапол в количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата.

3. Жидкий водный офтальмологический препарат, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил) оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата и октоксинол в количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата.

4. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.1, дополнительно содержащий спирт.

5. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.4, в котором спирт имеет концентрацию, выбранную из диапазона от нижней предельной концентрации, равной примерно 0,1 мас./об.%, и до верхней предельной концентрации, равной примерно 5 мас./об.%, относительно общего количества жидкого водного препарата.

6. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.4, в котором спирт содержит по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола.

7. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.4, в котором спирт содержит

по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола.

8. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.4, в котором спирт включает пропиленгликоль.

5 9. Жидкий водный офтальмологический препарат по п.1, который имеет коэффициент пропускания, при длине волны 600 нм, не меньше 98%.

10. Офтальмический раствор, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно
10 общего количества жидкого водного препарата, тилоксапол в количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата и пропиленгликоль.

11. Офтальмический раствор, содержащий (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно
15 общего количества жидкого водного препарата, октоксинал в количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата и пропиленгликоль.

12. Применение таликсапола для повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в жидком водном препарате,
20 содержащем(3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль к воздействию светового излучения.

13. Применение октоксинала для повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной
25 кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в жидком водном препарате, содержащем (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль к воздействию светового излучения.

14. Применение по п.12 или 13, где указанный жидкий водный препарат
30 дополнительно содержит спирт.

15. Применение по п.14, в котором спирт содержит по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола.

16. Применение по п.15, в котором спирт содержит по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола.

35 17. Применение по п.15, в котором спирт содержит пропиленгликоль.

18. Способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление тилоксапола или октоксинала в
40 количестве 0,01-0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата.

45 19. Способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление тилоксапола в количестве 0,01-

0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно

5 общего количества жидкого водного препарата.

20. Способ повышения устойчивости (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли к воздействию светового излучения и нагреву в жидком водном препарате, включающий добавление октоксинаола в количестве 0,01-

10 0,5 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата к жидкому водному препарату, содержащему (3-{2-[4-изопропил-2-(4-трифторметил)фенил-5-тиазолил]этил}-5-метил-1,2-бензизоксазол-6-ил)оксиуксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в количестве 0,0002-0,05 мас./об.% относительно общего количества жидкого водного препарата.

15 21. Способ повышения устойчивости по пп.18, 19 или 20, включающий дополнительное добавление спирта.

22. Способ повышения устойчивости по п.21, в котором спирт содержит по меньшей мере любой спирт, выбранный из глицерина, сахарного спирта, гликоля и этанола.

23. Способ повышения устойчивости по п.21, в котором спирт содержит по меньшей

20 мере любой спирт, выбранный из глицерина, маннита, пропиленгликоля и этанола.

24. Способ повышения устойчивости по п.21, в котором спирт содержит пропиленгликоль.

25

30

35

40

45