

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019867**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2014.06.30

(21) Номер заявки

201000441

(22) Дата подачи заявки

2008.10.08

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

(54) ВОДНЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

(31) **07360047.0**

(32) **2007.10.08**

(33) **EP**

(43) **2010.10.29**

(86) **PCT/EP2008/008482**

(87) **WO 2009/046967 2009.04.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФОВЕЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛС (FR)

(72) Изобретатель:

Комбаль Жан Филипп, Латур

Элизабет (FR), Такрури Харун (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(56) US-A1-2004106546

WO-A-2007065588

US-A1-2007087962

US-A1-2006148686

DATABASE WPI, Section Ch, Week 200044, Thomson Scientific, London, GB; Class B05, AN 2000-492678, XP002431884, SUZUKI S. ET AL.: "Oil-in-water emulsion formulation for treating allograft rejection, bone marrow rejection, comprises slightly soluble emulsion, immuno suppressive agent, phospholipid and liquid paraffin" & JP 2000143542 A (WAKAMOTO PHARM CO LTD), 23 May 2000 (2000-05-23), abstract
WO-A-2007016073

DATABASE WPI, Section Ch, Week 199315, Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 1993-121283, XP002172972, "Cyclosporin eye drop prep. - contg. cyclosporin and polysorbate, polyoxyethylene hardened castor oil or polyoxyethylene fatty acid ester as surfactant" & JP 05058906 A (SANKYO CO LTD), 9 March 1993 (1993-03-09), abstract
US-A-5962019
US-A1-2003180367
RU-C2-2197970
WO-A2-2005110398

(57) Изобретение относится к водным офтальмологическим препаратам, содержащим циклоспорин и преднизолон, и к применению таких препаратов для лечения и/или предупреждения офтальмологических заболеваний или расстройств людей или животных. Настоящие офтальмологические препараты чрезвычайно подходят для глазного введения, более конкретно, для введения в переднюю часть глаза и обеспечивают терапевтические эффекты на глаза, поскольку они эффективны в стабилизации, усилении и/или улучшении зрения пациента. Более конкретно, изобретение относится к офтальмологическим препаратам, содержащим циклоспорин и преднизолон, и их применению для предупреждения и/или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, прямо и/или опосредованно связанных с воспалительными состояниями.

B1

019867

019867

B1

Настоящее изобретение относится к офтальмологическим препаратам и способам лечения и/или предупреждения офтальмологических заболеваний или расстройств людей или животных. Настоящие офтальмологические препараты и способы чрезвычайно подходят для глазного введения, более конкретно, для введения в переднюю часть глаза и обеспечивают терапевтические эффекты на глаза, поскольку они эффективны в стабилизации, усилении и/или улучшении зрения пациента. Более конкретно, настоящее изобретение относится к офтальмологическим препаратам и способам предупреждения и/или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, прямо и/или опосредованно связанных с воспалительными состояниями.

Офтальмологические заболевания или расстройства в целом представляют собой состояния, при которых поражается глаз или один из отделов глаза. Вообще говоря, глаз включает глазное яблоко, а также ткани и жидкости, которые составляют глазное яблоко, окологлазные мышцы (такие как косые и прямые мышцы) и участок зрительного нерва, который находится внутри или рядом с глазным яблоком. Их можно подразделить на следующие заболевания:

(1) заболевания или расстройства переднего отрезка глаза (FOE), которые поражают передние отделы глаза, такие как окологлазная мышца, глазное веко или ткань или жидкость глазного яблока, расположенная спереди задней стенки капсулы хрусталика, или ресничная мышца. Таким образом, заболевания или расстройства переднего отрезка глаза, прежде всего, относятся к конъюнктиве, роговице, передней камере, радужной оболочке, задней камере (за сетчаткой, но спереди задней стенки капсулы хрусталика), хрусталику или капсуле хрусталика и кровеносным сосудам и нервам, которые васкуляризируют или иннервируют передний отдел глаза. Примерами заболеваний или расстройств переднего отрезка глаза являются переднийuveит, аллергия, афакия, артифакия, астигматизм, блефароспазм, катаракта, заболевания конъюнктивы, конъюнктивит (включая аллергический конъюнктивит), заболевания роговицы, заболевания или помутнения роговицы с экссудативным или воспалительным компонентом, отек роговицы, язва роговицы, синдром сухого глаза, заболевания век, заболевания слезного аппарата, непроходимость слезных канальцев, вызванная лазером экссудация, близорукость, возрастная дальнозоркость, птеригий, патологии зрачка, рефракционные расстройства и косоглазие. Можно считать, что глаукома также является состоянием переднего отдела глаза, поскольку клиническая цель лечения глаукомы может заключаться в снижении повышенного давления водной жидкости в передней камере глаза (т.е. снижении внутриглазного давления);

(2) заболевания или расстройства заднего отрезка глаза (BOE), которые поражают задние отделы глаза, такие как сосудистая оболочка или скlera, стекловидное тело, стекловидная камера, сетчатка, зрительный нерв и кровеносные сосуды и нервы, которые васкуляризируют или иннервируют задний отдел глаза. Примерами заболеваний или расстройств заднего отрезка глаза являются неоваскуляризация сосудистой оболочки; острые макулярные нейроретинопатии; экссудативные заболевания глаз и, более конкретно, болезнь Бехчета, экссудативные ретинопатии, макулярная дегенерация (такая как неэкссудативная возрастная макулярная дегенерация и экссудативная возрастная макулярная дегенерация); макулярный отек, расстройства сетчатки, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, окклюзионное поражение артерий сетчатки; окклюзия центральной вены сетчатки;uveit (включая интермедиарный и переднийuveit); отслойка сетчатки; травма глаза, которая повреждает заднюю область или участок глаза; состояние заднего отдела глаза, вызванное лазерным лечением глаза, или на которое повлияло такое лечение; состояния заднего отдела глаза, вызванные фотодинамической терапией, или на которые повлияла такая терапия; фотокоагуляция; радиационная ретинопатия; расстройства в виде эпиретинальных мембран; окклюзия ветви вены сетчатки; передняя ишемическая оптическая нейропатия; диабетическая дисфункция сетчатки без наличия ретинопатии, пигментная дегенерация сетчатки и глаукома. Глаукому можно считать состоянием заднего отдела глаза, поскольку терапевтическая цель может заключаться в предупреждении потери или снижении случаев потери зрения вследствие повреждения или потери клеток сетчатки или клеток зрительного нерва (т.е.нейропротекции).

Воспаление глаза может быть локализовано в глазу, глазах или может являться частью более генерализованного воспалительного процесса. Его этиологией может быть инфекция, аллергия, иммунологические реакции или ответ на хирургическое вмешательство, повреждение или последствие любых других причин. Глазное воспаление вызывает боль, раздражение, слезотечение, угрожает зрительной функции глаза и может также изменять оптические свойства глаза. Воспалительные заболевания глаз включаютuveit, конъюнктивит (включая аллергический конъюнктивит), циклит, склерит, эписклерит, неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит зрительного нерва, кератит, блефарит, язву роговицы, язву конъюнктивы и распространяются на заболевания глаз, которые, не будучи непосредственно воспалительными расстройствами, являются следствием указанного воспаления (например, отеки, ретинопатии и т.д.).

Кроме того, воспалительные заболевания глаз могут быть вызваны различными глазными расстройствами, офтальмологической операцией или физическим повреждением глаза.

Симптомы воспалительных заболеваний глаз включают зуд, воспалительную гиперемию, отек, язву и т.д. Пациенты с воспалительными заболеваниями глаз составляют более чем половину всех пациентов с заболеваниями глаз. Соответственно, агенты, обладающие противовоспалительным воздействием на

глаза, играют важную роль при медицинской помощи. В настоящее время при воспалительных заболеваниях глаз применяют в основном стероидные и нестериодные лекарственные средства. Стероидные лекарственные средства, которые обладают отличным воздействием при воспалительных заболеваниях глаз, являются клинически необходимыми лекарственными средствами. Однако вне зависимости от того, вводят ли их системно или местно, они несут риск развития тяжелых побочных эффектов. Такие побочные эффекты включают, например, стероидную глаукому, инфекционные заболевания глаз, стероидную катаракту и т.д. В особенности пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями глаз имеют высокий риск развития таких побочных эффектов. Более того, для отдельных пациентов, уже имеющих повышенное внутриглазное давление (например, пациенты с глаукомой), такие побочные эффекты никогда не могут быть приемлемы.

При таких обстоятельствах весьма желательно разработать альтернативу существующим терапевтическим стратегиям. Одна из стратегий заявителя состоит в применении более низких доз кортикостероидов, при которых можно достичь таких же или лучших терапевтических эффектов по сравнению с теми, которые наблюдаются при более высоких дозах кортикостероидных композиций. Такие низкие дозы могут быть использованы в указанных композициях, поскольку они содержат особый адьювант и тем самым могут проявлять более высокую терапевтическую активность по сравнению с эквивалентной композицией без указанного адьюванта, что означает, что, вероятно, требуются меньшие дозы кортикостероидов для достижения желаемого терапевтического эффекта. Фактически, заявитель неожиданно обнаружил, что циклоспорины способны усиливать терапевтический эффект, оказываемый кортикостероидом в отношении патологий глаза и, более конкретно, дают возможность создания терапевтических протоколов, где вводимая доза кортикостероида ниже терапевтических значений.

Циклоспорины представляют собой группу неполярных циклических олигопептидов, которые имеют широкий спектр полезной фармакологической активности, в частности иммунодепрессивную активность и противовоспалительную активность. Главным метаболитом циклоспорина является циклоспорин А.

Циклоспорин ингибирует активацию Т-клеток и вызывает супрессию клеточно-опосредованного иммунного ответа. Циклоспорин используют для подавления иммунных ответов, вызванных трансплантацией тканей и органов, например трансплантацией сердца, легкого, печени, почки, поджелудочной железы, костного мозга, кожи и роговицы и, в особенности, трансплантацией чужеродных тканей и органов. Кроме того, циклоспорин полезен для подавления гематологических расстройств, таких как анемия, различных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка и синдром идиопатической мальабсорбции, и воспалительных заболеваний, таких как артрит и ревматоидные заболевания. Циклоспорин также полезен в офтальмологии, так, например, в лечении пациентов с синдромом сухого глаза (см. Wilson and Perry, 2007, Ophthalmology, 114, 6-9), прогрессирующим васкулярным кератитом при синдроме кератит-ихтиоз-глухота (KID) (синдром Сентера) (Derse et al., 2002, Klin Monatsbl Augenheilkd, 219, 383-386), стероидрезистентным атопическим кератоконъюнктивитом (Akpek et al., 2004, Ophthalmology, 111, 476-482) или воспалением в заднем сегменте глаза (Murphy et al., 2005, Arch Ophthalmol, 123, 634-641).

Циклоспорины природного происхождения, которые в своем большинстве включают циклоспорин А и в меньшинстве - циклоспорины В-І, могут быть выделены из гриба *Trichoderma polysporigum*, однако, как и многочисленные их аналоги и изомеры, циклоспорины также могут быть получены путем синтеза. Наиболее широко изученным среди циклоспоринов и применяемым в фармацевтике является циклоспорин А.

Тем не менее, циклоспорин представляет собой нейтральный, высоколипофильный и гидрофобный циклический ундекапептид с молекулярной массой 1200 Да. Более конкретно, циклоспорин имеет низкую растворимость в воде (например, от 20 до 40 мкг/мл для циклоспорина А, измеренную при 25°C, Ran et al., 2001, AAPS PharmSci Tech., 2(1), Article 2; Akhlaghi and Trull, 2002, Clin. Pharmacokinet, 41, 615-637) и легко выпадает в осадок в присутствии воды (например, при контакте с биологическими жидкостями), и в то же время он хорошо растворим в органических растворителях, таких как метанол, этанол, ацетон, диэтиловый эфир, хлороформ, ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФА (диметилформамид) и им подобных. Однако эти растворители не подходят для применения в офтальмологии. Таким образом, циклоспорин очень трудно включить в состав офтальмологической композиции из-за его низкой растворимости в воде, и, для того чтобы приготовить комбинированные продукты с кортикоидами, включая те, которые упомянуты выше, эта проблема особой растворимости должна быть решена.

Проводятся многочисленные расширенные исследования по созданию препаратов, подходящих для эффективного глазного введения циклоспорина, которые могут обеспечить подходящую стандартную дозировку и соответствующую биодоступность. Именно по этой причине циклоспорин, который, как известно, является липофильным, в предшествующем уровне техники преимущественно использовали в препаратах на масляной основе.

В патенте США № 4839342 описан офтальмологический препарат для местного применения, содержащий циклоспорин, в частности циклоспорин А, и эксципиент, который может быть выбран из группы, состоящей из оливкового масла, арахисового масла, касторового масла, полизотоксиленированного

касторового масла, минеральных масел, вазелинов, диметилсульфоксида, спирта, липосом, силиконовых масел или их смесей.

В заявке на патент Франции № 2638089 описан офтальмологический препарат для местного применения, который содержит циклоспорин в качестве активного вещества и растительное масло, такое как оливковое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кунжутное масло и масло зародышей кукурузы, в качестве носителя, а также вазелин, для лечения состояний, при которых поражается глаз (например, сухого кератоконъюнктива (СКК) или сухости глаз).

В заявке на европейский патент № 0760237 описана композиция микроэмulsionного предконцентрата, содержащая нерастворимое в воде фармацевтически активное вещество, такое как циклоспорин, моно-, ди- или триглицерид C₈-C₂₀ жирной кислоты из растительного масла или любую смесь двух или более из них, фосфолипид и другое поверхностно-активное вещество.

Способы приготовления препаратов циклоспорина с улучшенной биодоступностью дополнительно описаны в патентах США № 4388307, 6468968, 5051402, 5342625, 5977066 и 6022852.

Однако офтальмологические препараты на масляной основе имеют недостатки, такие как низкая глазная переносимость, раздражение, и масла, кроме того, могут усиливать нежелательные симптомы заболевания, такие как, например, воспаление или синдром сухого глаза. В целях минимизации этих недостатков в WO 95/31211 предложено уменьшить количество масла и диспергировать масляную фазу в воде с целью образования эмульсии с получением офтальмологического препарата для местного применения в форме эмульсии на основе воды или масла, содержащего циклоспорин, смешанный с триглицеридом, содержащим длинноцепочечные жирные кислоты, например касторовое масло и полисорбат 80. Микроэмulsionные композиции циклоспорина дополнительно описаны в патентах США № 5866159, 5916589, 5962014, 5962017, 6007840 и 6024978.

Однако офтальмологические препараты на масляной основе для местного применения, содержащие циклоспорин, физически нестабильны и не приспособлены для глазного введения.

В патенте США № 5951971 раскрыт водный офтальмологический препарат для местного применения, который не содержит масла и содержит циклоспорин в концентрации от 0,01 до 0,075% (мас./об.), воду и поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 3% (мас./об.), предназначенный для улучшения растворимости циклоспорина в воде и выбранный из сложных эфиров полизотоксилированных жирных кислот, полизотоксилированных алкилфениловых эфиров, полизотоксилированных алкиловых эфиров и их смесей. Аналогично, Kuwano et al. (2002, Pharmaceutical Research, 19, 108-111) предлагают использовать поверхностно-активное вещество полиоксил-40-стеарат (MYS-40) для улучшения растворимости циклоспорина в воде и приготовить препарат, способный обеспечить доставку терапевтических уровней циклоспорина. Дополнительно, в патенте США № 5951971 было установлено, что Твин 80 (т.е. полисорбат 80) непригоден в качестве поверхностно-активного вещества, поскольку он не обладает достаточно высокой активностью для солюбилизации циклоспорина в требуемых концентрациях в воде.

В заявке на патент США № 2004106546 предложено использование Твин 80 в комбинации с гиалуроновой кислотой для приготовления водного офтальмологического препарата для местного применения, содержащего циклоспорин, при этом указанная гиалуроновая кислота обеспечивает солюбилизацию циклоспорина, наряду с улучшением биодоступности препарата в конъюнктиве, роговице и слезной железе, а также глазной переносимости препарата.

Таким образом, все еще существует необходимость в новом водном офтальмологическом препарате, содержащем циклоспорин, который не будет содержать масло или производные или органические растворители такого типа или в таких концентрациях, которые являются небезопасными или неподходящими для введения в глаза.

Первая задача изобретения состояла в том, чтобы предложить такой водный препарат, пригодный для применения в офтальмологии наряду с другими направлениями использования, который является безопасным и подходит для местного окулярного, периокулярного и интраокулярного введения, не содержит масла или органический растворитель такого типа или в таких концентрациях, которые являются небезопасными.

Другая задача изобретения состояла в том, чтобы предложить такой водный препарат, дополнительно содержащий кортикостероиды и, более конкретно, низкие дозы кортикостероидов.

Другая задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить способы предупреждения и/или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, прямо и/или опосредованно связанных с воспалительными состояниями.

Другая задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить способы усиления фармакологической эффективности при окулярном введении кортикостероида у пациента. Этот способ включает приготовление фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один циклоспорин с количеством по меньшей мере одного кортикостероида, которое является таким, что обеспечивается пониженная фармакологическая активность в отсутствие указанного циклоспорина.

Более конкретно, задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить водный фармацевтический препарат для предупреждения и/или лечения состояний глаза, содержащий циклоспорин и кортикостероид в качестве активных ингредиентов.

Еще более конкретно, задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить водный фармацевтический препарат для предупреждения и/или лечения состояний переднего отрезка глаза, содержащий циклоспорин и кортикостероид в качестве активных ингредиентов. Из-за различия в физико-химических свойствах и профилях химической стабильности этих активных ингредиентов, особенно циклоспорина (см. выше), было сложно разработать стабильный, активный, безопасный препарат, объединяющий эти лекарственные средства. Более того, фармацевтические препараты нерастворимых в воде лекарственных средств в водной среде для глазного, а также других видов использования должны удовлетворять ограничивающим условиям, продиктованным физиологической совместимостью, таким как pH, осмолярность и размер частиц суспендированного лекарственного средства, при наличии таковых.

Используемые здесь термины в единственном числе использованы в том смысле, что они означают "по меньшей мере одно", "по меньшей мере первое", "одно или более чем одно" или "множество" рассматриваемых соединений или стадий, если в контексте не оговорено иное. Более конкретно, "по меньшей мере один" и "один или более чем один" означает число, которое представляет собой один или более чем один, с особым преимуществом для одного, двух или трех.

Термин "и/или", где бы он ни был использован здесь, включает значение "и", "или" и "все или любая другая комбинация элементов, объединенных указанным термином".

Термин "примерно" или "приблизительно", используемый здесь, означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% данной величины или диапазона. Термин "примерно x %" также охватывает конкретное число x.

Используемый здесь термин "включающий", "содержащий", при использовании для определения продуктов, препаратов и способов, означает, что эти продукты, препараты и способы включают рассматриваемые соединения или стадии, но не исключая других.

Задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить офтальмологический препарат на водной основе, более конкретно, препарат для местного применения, содержащий циклоспорин, в котором устранены перечисленные выше недостатки, включая проблемы физической стабильности, и где циклоспорин находится в растворе без добавления масла или любого небезопасного органического растворителя, т.е. является стабильным, и где биодоступность и/или переносимость циклоспорина при глазном введении не снижена. Авторы изобретения на данный момент установили, что присутствие поверхностно-активного агента в комбинации с неионным агентом, регулирующим тоничность, в водном офтальмологическом препарате, содержащем циклоспорин, неожиданно позволило солюбилизировать циклоспорин, в то же время улучшив биодоступность препарата в конъюнктиве, роговице и слезной железе и глазную переносимость препарата, когда этот препарат вводят местно в глаза.

Согласно первому аспекту в изобретении предложен водный офтальмологический препарат, содержащий (а) по меньшей мере один циклоспорин; (б) поверхностно-активный агент, представляющий собой полисорбат; и (в) неионный агент, регулирующий тоничность, который представляет собой низкомолекулярный гидрофильный полимер, где растворимость циклоспорина в указанном препарате составляет более чем 20 мкг/мл при 25°C, где указанный неионный агент, регулирующий тоничность (в), представляет собой полизиленгликоль (ПЭГ), выбранный из группы, состоящей из ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400 и ПЭГ 600, и где указанный офтальмологический препарат содержит (д) преднизолон.

В одном воплощении офтальмологический препарат дополнительно содержит (г) один или более чем один буферный агент, и pH офтальмологического препарата является стабильным в течение по меньшей мере 3 месяцев.

В одном воплощении указанный циклоспорин представляет собой циклоспорин А.

В одном воплощении указанный поверхностно-активный агент (б) выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60 и полисорбата 80.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит (а) по меньшей мере один циклоспорин; (б) полисорбат 80 и (в) ПЭГ 300.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит от 0,004 до 0,1 мас.% циклоспорина, предпочтительно от 0,004 до 0,05 мас.% циклоспорина от общей массы препарата.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит от 0,001 до 0,049 мас.% циклоспорина от общей массы препарата.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит менее чем 0,5 мас.% компонента (б) или от 0,01 до примерно 5 мас.% компонента (б), предпочтительно от 0,2 до 0,3 мас.% компонента (б) от общей массы водного препарата.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит менее чем 9 мас.% ПЭГ 300 или 7 мас.% ПЭГ 300 от общей массы препарата.

В одном воплощении офтальмологический препарат содержит от 0,1 до 0,5% буферного агента (г).

В одном воплощении преднизолон представляет собой преднизолона ацетат или преднизолона натрия фосфат.

В одном воплощении количество преднизолона составляет от 0,01 до 4 мас.% или от 0,01 до 0,12 мас.%.

В одном воплощении офтальмологический препарат предназначен для применения в подавлении, лечении или предупреждении заболеваний глаз и родственного заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.

В одном воплощении указанные заболевания глаз и родственное заболевание или состояние представляет собой экссудативное и/или воспалительное офтальмологическое расстройство или заболевание или расстройство переднего отрезка глаза.

В одном воплощении указанное заболевание или расстройство переднего отрезка глаза выбрано из группы, состоящей из глаукомы, переднегоuveита, аллергии, афакии, артифакции, астигматизма, блефароспазма, катаркты, заболеваний конъюнктивы, конъюнктивита (включая аллергический конъюнктивит), заболеваний роговицы, заболеваний или помутнений роговицы с экссудативным или воспалительным компонентом, отека роговицы, язвы роговицы, синдрома сухого глаза, заболеваний век, заболеваний слезного аппарата, непроходимости слезных канальцев, вызванной лазером экссудации, близорукости, возрастной дальнозоркости, птеригия, патологий зрачка, рефракционных расстройств и косоглазия, воспалительного заболевания глаз, вызванного бактериальной или вирусной инфекцией и офтальмологической операцией, воспалительного заболевания глаз, вызванного физическим повреждением глаза, симптома, вызванного воспалительным заболеванием глаз, включая зуд, воспалительную гиперемию, отек и язву, эритемы, экссудативной многоформной эритемы, узловатой эритемы, колыцевидной эритемы, склеродермии, дерматита, ангионевротического отека, отека гортани, отека голосовых связок, подвязочного ларингита, бронхита, ринита, фарингита, синусита, ларингита или среднего отита.

Согласно другому воплощению водный препарат по настоящему изобретению стабилен в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно 9 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев и еще более предпочтительно 24 месяцев. Фраза "водный препарат по настоящему изобретению стабилен" означает, что через 3, 9, 12 или 24 месяца при выбранной температуре (предпочтительно при примерно 25°C) количество циклоспорина, присутствующего в водном препарате по настоящему изобретению, снижается максимум на 10%, предпочтительно максимум на 5%, по сравнению с количеством, присутствующим первоначально после приготовления водного препарата, предпочтительно после стадии фильтрации, если таковая имеется. Согласно конкретным воплощениям указанная стабильность может быть повышена при хранении препарата по изобретению при температуре ниже 10°C, более конкретно от примерно 2 до примерно 8°C.

В соответствии с благоприятными условиями водные офтальмологические препараты по изобретению хранят при температуре, составляющей от примерно 2-8 до примерно 15-25°C. Альтернативно, препараты по изобретению хранят при 2-8°C в течение определенного периода времени и при температуре 15-25°C в течение другого периода.

Согласно предпочтительному воплощению, когда водные офтальмологические препараты по изобретению содержат примерно 0,02% циклоспорина, их преимущественно хранят при температуре, составляющей от примерно 2 до примерно 8°C.

Согласно предпочтительному воплощению, когда водные офтальмологические препараты по изобретению содержат примерно 0,01% циклоспорина, их преимущественно хранят примерно при 25°C.

Следует понимать, что в настоящем описании термин "циклоспорин" включает любой отдельный представитель класса циклоспоринов и их смеси, если не указан какой-либо конкретный циклоспорин. Циклоспорины, которые могут входить в препарат по настоящему изобретению, могут быть природного или синтетического происхождения. Согласно предпочтительному воплощению циклоспорин, содержащийся в препарате, является циклоспорином A. Согласно конкретному воплощению указанного циклоспорина является аналогом циклоспорина, таким как аналог, раскрытий в заявке на патент США № 20070087963. Циклоспорин A имеется в продаже, например, под товарным знаком Neoral™ (Novartis). Структурные и функциональные аналоги циклоспорина A включают циклоспорины, имеющие одну или более чем одну фторированную аминокислоту (например, патент США № 5227467); циклоспорины, имеющие модифицированные аминокислоты (например, патент США № 5122511 и патент США № 4798823), и дейтерированные циклоспорины, такие как ISAtx247 (см. заявку на патент США № 20020132763). Дополнительные аналоги циклоспорина описаны в патентах США № 6136357, 4384996, 5284826 и 5709797. Аналоги циклоспорина включают D-Sar ([альфа]-SMe)<3>Val<2>-DH-Cs (209-825), Allo-Thr-2-Cs, норвалин-2-Cs, D-Ala(3-ацетиламино)-8-Cs, Thr-2-Cs и D-MeSer-3-Cs, D-Ser(O-CH₂CH₂-OH)-8-Cs и D-Ser-8-Cs, которые описаны в Cruz et al. (2000, Antimicrob. Agents Chemother. 44, 143-149), но не ограничены ими.

Согласно другому конкретному воплощению указанный буферный агент (г) присутствует и выбран из группы, состоящей из ацетатов, цитратов, фосфатов и боратов или других офтальмологически приемлемых буферов. Согласно предпочтительным воплощением буферный агент выбран так, чтобы поддерживать pH водного препарата между примерно 4 и примерно 7,5, предпочтительно между примерно 5 и примерно 7 в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 24 месяцев при максимум примерно 25°C. В предпочтительном воплощении буферный агент выбран так, чтобы поддерживать pH водного препарата между примерно 5 и примерно 6,5 в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 24 месяцев при максимум примерно 25°C.

Водный препарат согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит от примерно 0,004 до примерно 0,1%, предпочтительно от примерно 0,004 до примерно 0,05% циклоспорина по массе от общей массы препарата. Согласно конкретным воплощениям эффективное количество циклоспорина составляет от примерно 0,001 до примерно 0,049% (например, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006 и 0,005%). В предпочтительном воплощении оно составляет примерно 0,02% или менее, в еще более предпочтительном воплощении оно составляет примерно 0,01%.

Преимущественно концентрация компонента (б) составляет от примерно 0,01 до примерно 5 мас.% от общей массы водного препарата, в предпочтительном воплощении препарат согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит менее чем примерно 0,5 мас.% компонента (б). В конкретном воплощении водный препарат согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит примерно от 0,2 до примерно 0,3 мас.% компонента (б).

Водный препарат согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит менее чем примерно 9 мас.% ПЭГ 300 (соединение (в)) от общей массы препарата. В предпочтительном воплощении, водный препарат согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит 7 мас.% ПЭГ 300. Согласно альтернативным воплощениям может быть использовано эквивалентное молярное количество ПЭГ 200, 400 или 600.

Согласно другому конкретному воплощению указанный буферный агент (г) присутствует в водном препарате по изобретению и составляет от примерно 0,1 до примерно 0,5% мас./об (например, для лимонной кислоты).

Согласно другому воплощению водный препарат по изобретению дополнительно содержит (д) по меньшей мере один кортикостероид преднизолон. Согласно одному предпочтительному воплощению указанный кортикостероид (д) присутствует в субтерапевтически эффективном количестве и указанный циклоспорин (а) присутствует в эффективном количестве, способном повысить фармакологическую эффективность, обеспечивающую указанным субтерапевтически эффективным количеством кортикостероида, по сравнению с таким же количеством кортикостероида без циклоспорина.

Согласно предпочтительному воплощению указанный кортикостероид представляет собой преднизолон, предпочтительно преднизолона ацетат или преднизолона натрия фосфат.

Использованный здесь термин "субтерапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида" определен как количество, которое обеспечивает снижение или отсутствие фармакологической эффективности, более конкретно, снижение или отсутствие противовоспалительной активности и/или противоаллергической активности в отсутствие любого адьюванта и, более конкретно, в отсутствие циклоспорина. Это снижение или потерю эффективности наблюдают в отсутствие циклоспорина, в то время как такое же или примерно такое же количество кортикостероида действительно проявляет фармакологическую эффективность в присутствии циклоспорина. В этой связи наблюдают явление, при котором комбинация небольших количеств кортикостероидов с циклоспорином обладает потенциальной фармакологической эффективностью (например, потенциальным противовоспалительным фармакологическим ответом), тогда как дозы одного лишь лекарственного средства (т.е. без циклоспорина) не обладают ею.

Согласно настоящему изобретению субтерапевтически эффективное количество конкретного кортикостероида ниже наименьшей допустимой концентрации для офтальмологического введения указанного кортикостероида.

Согласно настоящему изобретению субтерапевтически эффективное количество кортикостероида составляет типично от примерно 0,01 до примерно 4%, более конкретно, он присутствует в количестве от примерно 0,01 до примерно 1,0% (например, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05 и 0,01%). В конкретном воплощении он находится в количестве от примерно 0,01 до примерно 0,12%.

Рекомендованные дозировки кортикостероидов являются следующими.

| Офтальмологический кортикостероид | Наименьшая допустимая концентрация для глазного введения | Наименьшая стандартная рекомендованная дозировка |
|-----------------------------------|--|--|
| Клокортолона пивалат | 0,1% | N/A |
| Гидрокортизон | 1,0% | 0,5 мкг/3 раза в сутки |
| Дексаметазон | 0,1% | 0,05 мкг/4-6 раз в сутки |
| Фторметолон | 0,1% | 0,05 мкг/2-4 раза в сутки |
| Лотепреднола этабонат | 0,2% | 0,1 мкг/4 раза в сутки |
| Медризон | 1,0% | 0,5 мкг/вплоть до приема каждые 4 часа |
| Преднизолона ацетат | 0,12% | 0,06 мкг/2-4 раза в сутки |
| Римексолон | 1,0% | 0,5 мкг/4 раза в сутки |

(N/A = данные отсутствуют).

Другие стандартные рекомендованные дозировки для кортикостероидов предложены, например, в Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th Ed. M.H. Beers et al., Merck & Co.) и Physicians' Desk Reference 2003 (57th Ed. Medical Economics Staff et al., Medical Economics Co., 2002). В одном воплощении дозировка вводимого кортикостероида представляет собой дозировку, эквивалентную дозировке преднизолона,

как она определена здесь. Например, низкую дозировку кортикоистероида можно рассматривать как дозировку, эквивалентную низкой дозировке преднизолона.

Согласно настоящему изобретению субтерапевтически эффективное количество одного кортикоистероида может представлять собой либо наименьшую допустимую концентрацию указанного кортикоистероида (см. таблицу выше), либо предпочтительно 95% или менее от наименьшей допустимой концентрации указанного кортикоистероида. Например, низкая концентрация кортикоистероидов по изобретению может составлять 90, 85, 80, 70, 60, 50, 25, 10, 5, 2, 1, 0,5 или 0,1% наименьшей допустимой концентрации.

Согласно одному конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит 0,12% (мас./об.) преднизолона ацетата и 0,02% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно другому конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит менее чем 0,12% (мас./об.) преднизолона ацетата и менее чем 0,02% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно другому конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит 0,02% (мас./об.) или менее циклоспорина.

Согласно одному конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит 0,12% (мас./об.) преднизолона ацетата и 0,01% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно другому конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит менее чем 0,12% (мас./об.) преднизолона ацетата и менее чем 0,01% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно одному конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит 0,024% (мас./об.) преднизолона ацетата и 0,01% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно другому конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит менее чем 0,024% (мас./об.) преднизолона ацетата и менее чем 0,01% (мас./об.) циклоспорина.

Согласно другому конкретному воплощению водный препарат по изобретению содержит 0,01% (мас./об.) или менее циклоспорина.

Согласно другому воплощению водный препарат по изобретению дополнительно содержит (e) супендирующий агент. Указанный супендирующий агент (e) представляет собой водорастворимый полимер, который дает возможность супендировать частицы активного лекарственного средства и предпочтительно поддерживать в супензированном состоянии в течение соответствующего времени. Указанный супендирующий агент (e) может быть выбран из группы, состоящей из желатина, альгината, хитозана, поли(метилметакрилата), карбомеров, водорастворимых производных целлюлозы, поливинилового спирта, повидона, природных камедей, гиалуроновой кислоты, растворимых крахмалов.

Согласно одному конкретному воплощению указанный супендирующий агент (e) представляет собой производное целлюлозы, такое как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза.

В конкретном воплощении указанный супендирующий агент (e) представляет собой производное целлюлозы и предпочтительно представляет собой гидроксиэтилцеллюлозу (например, Natrosol™, марка 250 G-Pharm, Aqualon). Согласно альтернативному воплощению могут быть использованы другие коэффициенты вязкости гидроксиэтилцеллюлозы.

Указанный супендирующий агент (e) может быть использован в концентрации примерно 0,05-5% (мас./об.), примерно 0,2-2,5% (мас./об.) и предпочтительно примерно 0,3-1,75% (мас./об.).

Согласно одному воплощению фармацевтический препарат по изобретению дополнительно содержит консервант (ж). Предпочтительно он не взаимодействует с поверхностно-активным агентом настолько, чтобы препятствовать защите супензии от микробиологической контаминации. В предпочтительном воплощении может быть использован хлорид бензалкония в качестве безопасного консерванта, наиболее предпочтительно хлорид бензалкония с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Также было установлено, что эдетат динатрия является эффективным для снижения микробного роста в настоящих препаратах. Другие возможные консерванты включают бензиловый спирт, метилпарабены, пропилпарабены, тимеросал, хлорбутанол и хлориды бензетония, но не ограничены ими. Предпочтительно используют консервант (или комбинацию консервантов), который будет придавать супензии стандартную противомикробную активность и защищать компоненты препарата от окисления.

Эти консерванты в основном используют в количестве от примерно 0,0001 до 0,5% (мас./об.) и предпочтительно от примерно 0,001 до 0,015%. В конкретном воплощении консерванты, присутствующие в фармацевтическом препарате по изобретению, представляют собой хлорид бензалкония и эдетат динатрия в количестве 0,01% (мас./об.) и 0,01% (мас./об.) соответственно.

pH водных препаратов по изобретению предпочтительно составляет от примерно 4 до примерно 8 (например, от примерно 4 до примерно 7,5), более предпочтительно от примерно 4 до примерно 6,5.

Водные препараты по изобретению дают новые фармацевтические препараты, содержащие нерастворимое в воде лекарственное средство, подходящее для терапевтического применения. Согласно изобретению предложены стабильные водные препараты (1) по меньшей мере одного циклоспорина в водном растворе и (2) по меньшей мере одного кортикоистероида в водном растворе или в виде множества частиц, где средний размер частиц составляет менее чем примерно 15 мкм, предпочтительно менее чем примерно 10 мкм и преимущественно менее чем примерно 5 мкм, которые остаются в таком состоянии, с

тем чтобы обеспечить немедленное супензирование, когда необходимо, даже после длительного периода отстаивания.

Водные препараты по изобретению подходят для терапевтического применения в глаз. Водный препарат по изобретению необычайно стабилен и может оставаться в состоянии, подходящем для немедленного супензирования, когда необходимо и если потребуется, даже после длительного периода отстаивания. Водные препараты по изобретению, кроме того, не вызывают дискомфорта при применении.

Водные препараты по изобретению готовят посредством асептического приготовления. Уровни чистоты всех веществ, используемых в препарате по изобретению, превышают 98%. Водные препараты по изобретению готовят посредством тщательного смешивания активных лекарственных средств (а) и (д), супенсирующего агента, поверхностно-активного агента, агентов, регулирующих тоничность, буферных агентов и консервантов, если они присутствуют.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу изготовления водных препаратов по изобретению. Специалисты в данной области техники понимают, что каждое воплощение может требовать различной последовательности для объединения разных ингредиентов.

Согласно первому воплощению указанный способ включает следующие стадии (способ А):

готовят I часть:

объединяют требуемое количество поверхностно-активного агента (б) и требуемое количество агента, регулирующего тоничность (в) (например, полисорбата 80 и ПЭГ 300 соответственно) и перемешивают с образованием гомогенного раствора при комнатной температуре,

добавляют требуемое количество циклоспорина (а) и перемешивают до полного растворения;

одновременно готовят II часть:

буферный агент (г) и/или консервант (ж), если присутствует, растворяют в очищенной воде (примерно 80% от конечного объема препарата) при комнатной температуре;

доводят pH до намеченного значения конечной композиции;

объединяют I часть и II часть и перемешивают для поддержания гомогенности и полного растворения циклоспорина.

Значение pH проверяют и при необходимости доводят повторно.

Объем доводят до конечного объема стерилизованной очищенной водой при интенсивном перемешивании и конечный препарат перемешивают до гомогенности.

Стерилизацию посредством фильтрации осуществляют через стерилизующий фильтр (например, 0,2 мкм) в стерильный сосуд.

Стерильные контейнеры, предпочтительно контейнеры для офтальмологических препаратов, заполняют в асептических условиях.

Согласно другому воплощению, где водный препарат содержит нерастворимый в воде кортикостероид (например, преднизолона ацетат), указанный способ включает следующие стадии (способ Б):

готовят I часть:

требуемое количество поверхностно-активного агента (б) смешивают с требуемым количеством агента, регулирующего тоничность (в);

добавляют требуемое количество циклоспорина (а) до полного растворения (а);

одновременно готовят II часть:

очищенную воду (примерно 60% от конечного объема препарата) нагревают до примерно 65-70°C;

добавляют требуемое количество супенсирующего агента (е) и перемешивают до растворения;

смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют требуемое количество консервантов (ж), при необходимости;

объединяют I часть и II часть, добавляют требуемое количество буферного агента (г) и перемешивают;

доводят значение pH и доводят объем до примерно 90% от конечного объема очищенной водой; препарат перемешивают и при необходимости снова доводят значение pH.

Смесь стерильно фильтруют с использованием подходящего стерилизующего фильтра и к этой смеси добавляют требуемое количество стерилизованного кортикостероида (д) при интенсивном перемешивании до полного и гомогенного диспергирования кортикостероида. Объем доводят до конечного объема стерилизованной очищенной водой, конечный препарат перемешивают до гомогенности и заполняют в асептических условиях в стерильные контейнеры, предпочтительно контейнеры для офтальмологических препаратов.

Для приготовления II части могут быть использованы при необходимости альтернативные последовательности. Например, неполимерные ингредиенты могут быть растворены сначала перед нагреванием воды и добавлением полимера. Другой способ, в особенности используемый при наличии эффективных мешалок с высокими усилиями сдвига, состоит в приготовлении II части при комнатной температуре без помощи нагревания. Все или некоторые другие ингредиенты II части могут быть добавлены до или после растворения полимера. Специалисты в данной области техники знают ряд методик, которые могут быть использованы для приготовления II части, которые приведут при объединении с I частью и кортикостероидом к тому же самому конечному продукту.

Может быть использован альтернативный способ приготовления водного препарата, содержащего нерастворимый в воде кортикоид (например, преднизолона ацетат). Указанный способ включает следующие стадии (способ В):

готовят I часть:

требуемое количество поверхностно-активного агента (б) растворяют в очищенной воде (примерно 85% от конечного объема I части), затем этот раствор нагревают до примерно 65-70°C;

добавляют требуемое количество супсептирующего агента (е) и перемешивают до растворения; объем доводят до примерно 90% от конечного объема I части;

к этой смеси добавляют при интенсивном перемешивании требуемое количество кортикоида (д), объем доводят до конечного объема и конечный препарат перемешивают до гомогенности и автоклавируют (например, при 121°C в течение 1 ч). Концентрация кортикоида в этой части может варьироваться в пределах от 2,5 до 20%, примерно 3-10% и предпочтительно 3-5%;

готовят IIА часть:

требуемое количество поверхностно-активного агента (б) смешивают с требуемым количеством агента, регулирующего тоничность (в);

добавляют требуемое количество циклоспорина (а) до полного растворения (а);

готовят IIВ часть:

очищенную воду (примерно 75% от конечного объема II части) нагревают до примерно 65-70°C;

добавляют требуемое количество супсептирующего агента (е) и перемешивают до растворения;

консервант (ж) и буферный агент (г) растворяют и доводят значение pH до намеченного значения конечного препарата;

готовят II часть: часть IIА и часть IIВ объединяют и смешивают.

Значение pH проверяют и при необходимости доводят снова. Объем доводят до конечного объема очищенной водой. Стерилизацию посредством фильтрации осуществляют через стерилизующий фильтр (например, 0,2 мкм) в стерильный сосуд.

I часть и II часть:

I часть встраивают и добавляют к II части при слабом перемешивании и конечный препарат заполняют в асептических условиях в стерильные контейнеры, предпочтительно контейнеры для офтальмологических препаратов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к водным препаратам, изготовленным согласно способам по изобретению.

В другом аспекте изобретения водные препараты по изобретению могут дополнительно содержать соединение, выбранное из группы, состоящей из эстрогена (например, эстрадиола), андрогена (например, тестостерона), производных ретиноевой кислоты (например, 9-цис-ретиноевой кислоты, 13-трансретиноевой кислоты, полностью трансретиноевой кислоты), производного витамина D (например, кальципотриола, кальципотриена), нестероидного противовоспалительного агента, селективного ингибитора обратного захвата серотонина (SSRI; например флуоксетина, сертралина, пароксетина), трициклического антидепрессанта (ТСА; например мапротилина, амоксапина), феноксиленола (например, триклозана), антигистамина (например, лоратадина, эпинастина), ингибитора фосфодиэстеразы (например, ибудиласта), противоинфекционного агента, ингибитора протеинкиназы C, ингибитора МАР-киназ, антиапоптотического агента, фактора роста, питательного витамина, ненасыщенной жирной кислоты и/или глазных противоинфекционных агентов, для лечения офтальмологических расстройств, описанных здесь (см., например, соединения, раскрытые в заявках US 2003/0119786; WO 2004/073614; WO 2005/051293; US 2004/0220153; WO 2005/027839; WO 2005/037203; WO 03/0060026). В еще одних воплощениях изобретения может быть использована смесь этих агентов. Глазные противоинфекционные агенты, которые могут быть использованы, включают пенициллины (ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, диклоксациллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пиперациллин и тикарциллин), цефалоспорины (цефамандол, цефазолин, цефотаксим, цефусулодин, цефтазидим, цефтриаксон, цефалотин и моксалактам), аминогликозиды (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин и неомицин), разнородные агенты, такие как азtreонам, бацитрацин, ципрофлоксацин, клиндамицин, хлорамфеникол, котримоксазол, фузидиевая кислота, имипенем, метронидазол, тейкопланин и ванкомицин, противогрибковые агенты (амфотерицин B, клотrimазол, эконазол, флуконазол, флуцитозин, итраконазол, кетоконазол, миконазол, натамицин, оксиконазол и терконазол), противовирусные агенты (ацикловир, этилдезоксиридин, фоскарнет, ганцикловир, идоксуридин, трифлуридин, видарабин и (S)-1-(3-гидрокси-2-fosфонилметоксипропил)цитозин (HPMPC)), антинеопластические агенты (агенты, неспецифичные в отношении (фаз) клеточного цикла, такие как алкилирующие агенты (хлорамбуцил, циклофосфамид, мехлоретамин, мелфалан и бусульфан), антрациклические антибиотики (доксорубицин, дауномицин и дактиномицин, цисплатин и нитрозомочевины), антиметаболиты, такие как антипирамиды (цитарabin, фторурацил и азацитидин), антифолаты (метотрексат), антипурины (меркаптопурин и тиогуанин), блеомицин, алкалоиды барвинка (винクリстин и винblastин), подофиллотоксины (этопозид (VP-16)) и нитрозомочевины (кармустин (BCNU)) и ингибиторы протеолитических ферментов, такие как ингибиторы активаторов плазминогена, но не ограничены ими. Дозы для местного и субконъюнктивального

ного введения вышеуказанных агентов, а также дозу при интравитреальном введении и период полуыведения из стекловидного тела можно найти в *Intravitreal Surgery Principles and Practice*, Peyman G.A. and Shulman, J. Eds., 2nd edition, 1994, Appleton-Lunge, соответствующие разделы которого специально включены здесь посредством ссылки.

Водные препараты по изобретению представляют особый интерес для лечения и/или предупреждения патологий глаза.

Согласно другому воплощению настоящее изобретение относится к способу подавления, лечения или предупреждения заболевания глаз и родственного заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему стадию введения водного препарата по настоящему изобретению указанному пациенту.

Термин "пациент" относится к позвоночному, в частности представителю видов млекопитающих, и включает домашних животных, спортивных животных, приматов, включая людей, но не ограничен ими. Термин "пациент" ни в коей мере не ограничен конкретным болезненным состоянием, он охватывает как пациентов, у которых рассматриваемое заболевание уже развилось, так и пациентов, которые не больны.

Используемый здесь термин "лечение" или "проведение лечения" охватывает профилактику и/или терапию. Соответственно, препараты и способы по настоящему изобретению не ограничены терапевтическим применением и могут быть использованы для профилактического применения. Поэтому "проведение лечения" или "лечение" статуса, расстройства или состояния включает: (1) предупреждение или замедление проявления клинических симптомов статуса, расстройства или состояния, развивающихся у субъекта, который может страдать или быть предрасположен к данному статусу, расстройству или состоянию, но еще не испытывает или не демонстрирует клинических или субклинических симптомов данного статуса, расстройства или состояния; (2) подавление статуса, расстройства или состояния, т.е. прекращение или уменьшение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (3) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии статуса, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

В число офтальмологических расстройств, которые можно лечить или рассматривать согласно настоящему изобретению, включены, без ограничения, экссудативные и/или воспалительные офтальмологические расстройства. Согласно предпочтительному воплощению офтальмологические расстройства, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, представляют собой заболевания или расстройства переднего отрезка глаза, т.е. которые поражают передние отделы глаза, такие как окологлазная мышца, глазное веко или ткань или жидкость глазного яблока, расположенная спереди задней стенки капсулы хрусталика, или ресничная мышца. Таким образом, заболевания или расстройства переднего отрезка глаза, прежде всего, относятся к конъюнктиве, роговице, передней камере, радужной оболочке, задней камере (за сетчаткой, но спереди задней стенки капсулы хрусталика), хрусталику или капсуле хрусталика и кровеносным сосудам и нервам, которые васкуляризируют или иннервируют передний отдел глаза. Примерами заболеваний или расстройств переднего отрезка глаза являются переднийuveит, аллергия, афакия, артифакия, астигматизм, блефароспазм, катаракта, заболевания конъюнктивы, конъюнктивит (включая аллергический конъюнктивит), заболевания роговицы, заболевания или помутнения роговицы с экссудативным или воспалительным компонентом, отек роговицы, язва роговицы, синдром сухого глаза, заболевания век, заболевания слезного аппарата, непроходимость слезных каналцев, вызванная лазером экссудация, близорукость, возрастная дальнозоркость, птеригий, патологии зрачка, рефракционные расстройства и косоглазие, воспалительное заболевание глаз, вызванное бактериальной или вирусной инфекцией и офтальмологической операцией, воспалительное заболевание глаз, вызванное физическим повреждением глаза, симптом, вызванный воспалительным заболеванием глаз, включающий зуд, воспалительную гиперемию, отек и язву, эритему, экссудативная многоформная эритема, узловатая эритема, колыцевидная эритема, склеродермия, дерматит, ангионевротический отек, отек горла, отек голосовых связок, подсвязочный ларингит, бронхит, ринит, фарингит, синусит, ларингит или средний отит. Можно считать, что глаукома также является состоянием переднего отдела глаза, поскольку клиническая цель лечения глаукомы может заключаться в снижении повышенного давления водной жидкости в передней камере глаза (т.е. снижении внутриглазного давления).

Введение фармацевтических препаратов по изобретению является предпочтительно местным, хотя и другие способы введения могут быть эффективными. Предпочтительно офтальмологические препараты вводят в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных количеств дозировок.

Специалисту будет понятно, что период, в течение которого любой из фармацевтических препаратов используют в соответствии со способом по изобретению, будет зависеть от таких факторов, как физико-химические и/или фармакологические свойства соединений, используемых в препарате, концентрация используемого соединения, заболевание, которое нужно лечить, способ введения и предпочтительная продолжительность лечения. Когда этот баланс будет достигнут, зависит от продолжительности требуемого эффекта в глазу и болезни, которую лечат.

Периодичность лечения в соответствии со способом по изобретению определяют в соответствии с заболеванием, которое лечат, доставляемой концентрацией активных соединений. Периодичность введе-

ния дозы также может быть определена посредством наблюдения, при этом доза доставляется, когда ранее доставленный фармацевтический препарат явно уже выведен. В основном эффективным количеством соединения является количество, которое обеспечивает либо субъективное облегчение симптомов, либо объективно определяемое улучшение, которое отмечает лечащий врач или другой квалифицированный наблюдатель.

Фармацевтический препарат, изготовленный для применения в способе по настоящему изобретению для предупреждения или лечения офтальмологических расстройств, будет предпочтительно иметь время воздействия от часов до многих месяцев и возможно лет, хотя последний временной период требует специальных систем доставки для достижения такой продолжительности и/или, альтернативно, требует повторных введений. Наиболее предпочтительно фармацевтический препарат для применения в способе по изобретению будет иметь время воздействия (т.е. продолжительность действия в глазу) в пределах часов (т.е. от 1 до 24 ч), суток (т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток) или недель (т.е. 1, 2, 3, 4 недели). Альтернативно, фармацевтический препарат будет иметь время воздействия по меньшей мере несколько месяцев, например 1, 2, 3 месяца, при этом время воздействия более чем 4, 5, 6, 7-12 месяцев является достижимым.

Если желательно, способ или применение по изобретению можно осуществлять отдельно или в сочетании с одним или более чем одним традиционным терапевтическим способом воздействия (таким как фотодинамическая терапия, лазерная хирургия, лазерная фотокоагуляция или один или более чем один биологический или фармацевтический способ лечения. Эти способы хорошо известны специалисту в данной области техники и широко раскрыты в литературе). Применение разнообразных тактик лечения обеспечивает пациенту всеобъемлющее воздействие. В одном воплощении способ по изобретению может предшествовать или следовать за хирургическим вмешательством. В другом воплощении он может предшествовать или следовать за фотодинамической терапией, лазерной хирургией, лазерной фотокоагуляцией. Специалисты в данной области техники могут легко разработать соответствующие терапевтические протоколы и параметры, которые могут быть использованы.

Настоящее изобретение дополнитель но относится к способу улучшения лечения пациента, которого подвергают одному или более чем одному традиционному способу лечения из перечисленных выше, включающему совместное лечение указанного пациента также водным препаратом по настоящему изобретению.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что изобретение, описанное здесь, допускает изменения и модификации, отличные от тех, которые конкретно описаны. Изобретение включает все такие изменения и модификации. Изобретение также включает все стадии, признаки, препараты и соединения, упоминаемые или указанные в описании, отдельно или в совокупности, и любую и все комбинации или любые две или более стадий или признаков.

Каждый документ, ссылка, заявка на патент или патент, цитированный в этом тексте, специально включен здесь посредством ссылки во всей своей полноте, что означает, что его следует читать и рассматривать читателем как часть этого текста. То, что документ, ссылка, заявка на патент или патент, цитированный в этом тексте, не повторяется в этом тексте, это только лишь из соображений краткости.

Настоящее изобретение не предназначено быть ограниченным объемом конкретных воплощений, описанных здесь, которые представлены только в иллюстративных целях. Функционально эквивалентные продукты, препараты и способы, разумеется, входят в объем изобретения, которое описано здесь.

Изобретение, описанное здесь, может включать один или более диапазонов значений (например, размер, концентрация и т.д.). Будет понятно, что диапазон значений включает все значения в пределах данного диапазона, включая значения, определяющие данный диапазон, и значения, находящиеся рядом с данным диапазоном, которые приводят к такому же или по существу такому же результату, как и значения, непосредственно прилегающие к тому значению, которое определяет границу данного диапазона.

Примеры

Пример 1.

Согласно одному воплощению водный препарат по настоящему изобретению подробно описан ниже.
Указанный препарат готовят согласно способу В:

| <u>Соединения</u> | <u>% мас./об.</u> |
|--|-------------------------------|
| Циклоспорин А | 0,02 |
| Преднизолона ацетат, микронизированный | 0,12 |
| Полисорбат 80 | 0,30 |
| ПЭГ 300 | 7,00 |
| Хлорид бензалкония | 0,01 |
| Эдетат динатрия | 0,01 |
| НЕС (гидроксиэтилцеллюлоза) 250 | 0,3 |
| Лимонная кислота (моногидрат) | 0,15 |
| HCl/NaOH | рН 6,5 +/- 0,1 |
| Очищенная вода | достаточное количество до 100 |

Пример 2.

Указанный препарат готовят согласно способу А (см. ниже).

| <u>Соединения</u> | <u>% мас./об.</u> |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин А | 0,005 |
| Полисорбат 80 | 0,30 |
| ПЭГ 300 | 7,00 |
| Хлорид бензалкония | 0,01 |
| Эдетат динатрия | 0,01 |
| Лимонная кислота (моногидрат) | 0,15 |
| HCl/NaOH | рН 6,5 +/- 0,1 |
| Очищенная вода | достаточное количество до 100 |

I часть.

Полисорбат 80 и ПЭГ 300 объединяют и смешивают с образованием гомогенного раствора. Добавляют циклоспорин и перемешивают до полного растворения.

II часть.

Остальные ингредиенты растворяют при комнатной температуре примерно в 80% воды от объема партии.

Доводят рН до намеченного значения.

Количественно добавляют I часть и перемешивают для поддержания гомогенности и полного растворения циклоспорина.

Проверяют и при необходимости повторно доводят рН.

Добавляют при перемешивании достаточное количество воды для доведения до объема партии.

В асептических условиях фильтруют партию через стерилизующий фильтр в стерильный сосуд.

Заливают в асептических условиях в стерильные контейнеры для офтальмологических препаратов.

Пример 3.

Согласно одному воплощению водный препарат по настоящему изобретению подробно описан ниже. Указанный препарат готовят согласно способу В.

| <u>Соединения</u> | <u>% мас./об.</u> |
|--|-------------------------------|
| Циклоспорин А | 0,01 |
| Преднизолона ацетат, микронизированный | 0,024 |
| Полисорбат 80 | 0,30 |
| ПЭГ 300 | 7,00 |
| Хлорид бензалкония | 0,01 |
| Эдетат динатрия | 0,01 |
| HEC 250 | 0,3 |
| Лимонная кислота (моногидрат) | 0,15 |
| HCl/NaOH | pH 5,2 +/- 0,1 |
| Очищенная вода | достаточное количество до 100 |

Пример 4.

Указанный препарат готовят согласно способу В.

| <u>Соединения</u> | <u>% мас./об.</u> |
|--|-------------------------------|
| Циклоспорин А | 0,02 |
| Преднизолона ацетат, микронизированный | 0,12 |
| Полисорбат 80 | 0,30 |
| ПЭГ 300 | 7,00 |
| Хлорид бензалкония | 0,01 |
| Эдетат динатрия | 0,01 |
| HEC 250 | 0,3 |
| Лимонная кислота (моногидрат) | 0,15 |
| HCl/NaOH | pH 5,2 +/- 0,1 |
| Очищенная вода | достаточное количество до 100 |

Пример 5.

Указанный препарат готовят согласно способу А (см. выше).

| <u>Соединения</u> | <u>% мас./об.</u> |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин А | 0,005 |
| Полисорбат 80 | 0,30 |
| ПЭГ 300 | 7,00 |
| Хлорид бензалкония | 0,01 |
| Эдетат динатрия | 0,01 |
| Лимонная кислота (моногидрат) | 0,15 |
| HCl/NaOH | pH 5,2 +/- 0,1 |
| Очищенная вода | достаточное количество до 100 |

Пример 6. Данные по стабильности.

6.1. Таблица, приведенная ниже, показывает данные по стабильности циклоспорина А в композиции примера 3 изначально и спустя 6 месяцев хранения при 25°C (относительная влажность (RH) 40%) и 2-8°C.

| | Изначально | 6 месяцев (25°C/40%RH) | 6 месяцев (2-8°C) |
|------------------------------|------------|---------------------------|----------------------|
| ВЭЖХ анализ (начальный %) | 100 | 102 | 103,6 |
| pH | 5,22 | 5,14 | 5,21 |

Результаты показывают, что не было значительного изменения в концентрации циклоспорина А в течение периода хранения, демонстрируя хорошую стабильность. Более того, не было изменения препарата за 6-месячный период в отношении физических свойств, pH или осмоляльности.

6.2. Таблица, приведенная ниже, показывает данные по стабильности циклоспорина А в композиции примера 4 изначально, спустя 3 месяца хранения при 25°C (относительная влажность 40%) и спустя 9 месяцев хранения при 2-8°C.

| | Изначально | 3 месяца (25°C/40%RH) | 9 месяцев (2-8°C) |
|------------------------------|------------|--------------------------|----------------------|
| ВЭЖХ анализ (начальный %) | 100 | 104,6 | 98,6 |
| pH | 5,31 | 5,29 | 5,30 |

Результаты показывают, что не было значительного изменения ни в концентрации циклоспорина А, ни в физических свойствах, pH или осмоляльности в течение периодов хранения, демонстрируя хорошую стабильность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водный офтальмологический препарат, содержащий (а) по меньшей мере один циклоспорин; (б) поверхностно-активный агент, представляющий собой полисорбат; и (в) неионный агент, регулирующий тоничность, который представляет собой низкомолекулярный гидрофильный полимер, где растворимость циклоспорина в указанном препарате составляет более чем 20 мкг/мл при 25°C, где указанный неионный агент, регулирующий тоничность (в), представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ), выбранный из группы, состоящей из ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400 и ПЭГ 600, и где указанный офтальмологический препарат содержит (д) преднизолон.
2. Офтальмологический препарат по п.1, дополнительно содержащий (г) один или более чем один буферный агент, где pH офтальмологического препарата является стабильным в течение по меньшей мере 3 месяцев.
3. Офтальмологический препарат по п.1 или 2, где указанный циклоспорин представляет собой циклоспорин А.
4. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-3, где указанный поверхностно-активный агент (б) выбран из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60 и полисорбата 80.
5. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-4, содержащий (а) по меньшей мере один циклоспорин; (б) полисорбат 80 и (в) ПЭГ 300.
6. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-5, содержащий от 0,004 до 0,1 мас.% циклоспорина, предпочтительно от 0,004 до 0,05 мас.% циклоспорина от общей массы препарата.
7. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-5, содержащий от 0,001 до 0,049 мас.% циклоспорина от общей массы препарата.
8. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-7, содержащий менее чем 0,5 мас.% компонента (б) или от 0,01 до примерно 5 мас.% компонента (б), предпочтительно от 0,2 до 0,3 мас.% компонента (б) от общей массы водного препарата.
9. Офтальмологический препарат по п.5, содержащий менее чем 9 мас.% ПЭГ 300 или 7 мас.% ПЭГ 300 от общей массы препарата.
10. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-9, содержащий от 0,1 до 0,5% буферного агента (г).
11. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-10, где преднизолон представляет собой преднизолона ацетат или преднизолона натрия фосфат.
12. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-11, где количество преднизолона составляет от 0,01 до 4 мас.% или от 0,01 до 0,12 мас.%.
13. Офтальмологический препарат по любому из пп.1-12 для применения в подавлении, лечении или предупреждении заболеваний глаз и родственного заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.
14. Офтальмологический препарат по п.13, где указанные заболевания глаз и родственное заболевание или состояние представляют собой экссудативное и/или воспалительное офтальмологическое расстройство или заболевание или расстройство переднего отрезка глаза.
15. Офтальмологический препарат по п.14, где указанное заболевание или расстройство переднего отрезка глаза выбрано из группы, состоящей из глаукомы, переднегоuveита, аллергии, афакии, артифакции, астигматизма, блефароспазма, катаракты, заболеваний конъюнктивы, конъюнктивита (включая аллергический конъюнктивит), заболеваний роговицы, заболеваний или помутнений роговицы с экссудативным или воспалительным компонентом, отека роговицы, язвы роговицы, синдрома сухого глаза, заболеваний век, заболеваний слезного аппарата, непроходимости слезных каналцев, вызванной лазером экссудации, близорукости, возрастной дальнозоркости, птеригия, патологий зрачка, рефракционных расстройств и косоглазия, воспалительного заболевания глаз, вызванного бактериальной или вирусной инфекцией и офтальмологической операцией, воспалительного заболевания глаз, вызванного физическим повреждением глаза, симптома, вызванного воспалительным заболеванием глаз, включая зуд, воспалительную гиперемию, отек и язву, эритемы, экссудативной многоформной эритемы, узловатой эритемы, кольцевидной эритемы, склеродермии, дерматита, ангионевротического отека, отека горлани, отека голосовых связок, подсвязочного ларингита, бронхита, ринита, фарингита, синусита, ларингита или среднего отита.

