



(51) МПК

A61K 31/5575 (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61P 27/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007133919/15, 14.03.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.03.2006(30) Конвенционный приоритет:
16.03.2005 US 11/083,261

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2009

(45) Опубликовано: 10.08.2009 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6646001 A, 11.11.2003. US 20050004074
A1, 06.01.2005. CA 2498233 A1, 18.03.2004. US
6743439 B1, 01.06.2004. US 20020103255 A1,
01.08.2002. WO 2004013119 A1, 12.02.2004.
Noecrer R J et al. Comeal and conjunctival
changes caused by commonly used glaucoma
medications. Cornea, 2004 Jul; 23(5):490-6. PMID:
15220734 найдено [он лайн] 03.12.2008
в PubMed.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.10.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/009124 (14.03.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/101839 (28.09.2006)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО
"Ляпунов и партнеры", пат.пов.
Ю.В.Кузнецовой

(72) Автор(ы):

ЧАНГ Чин-Минг (US),
ЧАНГ Джеймс Н. (US),
СЧИФФМАН Ретт М. (US),
ДЖОРДАН Р. Скотт (US),
ЧАНГ-ЛИН Джоан-Эн (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(54) УЛУЧШЕННЫЙ ОФТАЛЬМИЧЕСКИЙ РАСТВОР БИМАТОПРОСТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
медицины, в частности к офтальмологии.
Раскрыта композиция для снижения
внутриглазного давления, лечения глаукомы
или глазной гипертензии, содержащая
от 0,005% до 0,02% мас./мас. биматопроста и
от 100 млн⁻¹ до 250 млн⁻¹ бензалкония хлорида,

где указанная композиция представляет собой
жидкость на основе воды, имеющую состав,
подходящий для введения в глаз. Также
раскрыт способ, который полезен при лечении
глаукомы или связанной с ней глазной
гипертензии. Изобретение обеспечивает
снижение активного компонента в композиции
при сохранении эффективности композиции и

способа ее применения для снижения
внутриглазного давления, при лечении

глаукомы или глазной гипертензии. 2 н. и 15
з.п. ф-лы, 2 ил.

RU 2 3 6 3 4 7 1 C 2

RU 2 3 6 3 4 7 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 27/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007133919/15, 14.03.2006**(24) Effective date for property rights:
14.03.2006(30) Priority:
16.03.2005 US 11/083,261(43) Application published: **27.04.2009**(45) Date of publication: **10.08.2009 Bull. 22**(85) Commencement of national phase: **16.10.2007**(86) PCT application:
US 2006/009124 (14.03.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/101839 (28.09.2006)Mail address:
**191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i
partnery", pat.pov. Ju.V.Kuznetsovoj**

(72) Inventor(s):

**ChANG Chin-Ming (US),
ChANG Dzhejms N. (US),
SchIFFMAN Rett M. (US),
DZhORDAN R. Skott (US),
ChANG-LIN Dzhoan-Ehn (US)**

(73) Proprietor(s):

ALLERGAN, INK. (US)**(54) IMPROVED BIMATOPROST OPHTHALMIC SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, particularly to ophthalmology. Invented is a composition for reducing intraocular pressure, treating glaucoma or ocular hypertension, containing from 0.005 to 0.02 wt %/ bimatoprost mass and from 100 mlⁿ⁻¹ to 250 mlⁿ⁻¹ benzalkonium chloride, where the said composition is a water based liquid, with

content suitable for application into eyes. Invented also is a method which is useful in treating glaucoma or related ocular hypertension.

EFFECT: reduction of active component in the composition while retaining effectiveness of the composition and design of a method of its application for reduction of intraocular pressure when treating glaucoma or ocular hypertension.

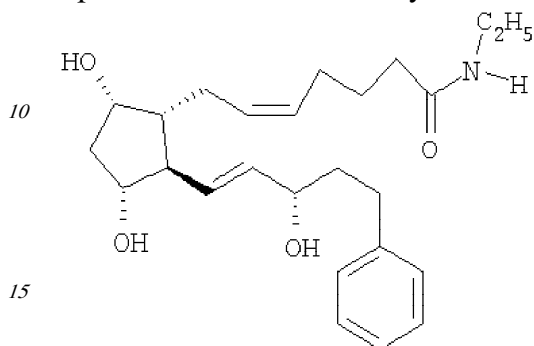
17 cl, 5 ex, 2 dwg

Область изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим биматопрост.

Предшествующий уровень техники

Биматопрост, изображенный ниже, представляет собой простагмид, имеющийся в продаже для лечения глаукомы и глазной гипертензии.



Формула 1

Бензалкония хлорид является консервантом, используемым во многих коммерческих глазных продуктах для предотвращения микробной контаминации продуктов многократного применения. Имеющиеся в продаже глазные капли (Bimatoprost, Allergan, Inc., Irvine, CA) содержат 0,03% биматопроста и 0,005% бензалкония хлорида. Хотя в настоящее время в продаже не имеется никаких других простагмидов для лечения глаукомы, в продаже имеются некоторые аналоги простагландинов, в которых в качестве консерванта используют бензалкония хлорид. Они включают латанопрост (Xalatan), травопрост (Travatan) и унопростон изопропил (Rescula), для которых необходимо значительно большее количество бензалкония хлорида - от 150-200 млн⁻¹ - для того, чтобы удовлетворять требованиям американских и европейских тестов на противомикробную эффективность.

В патенте США №6596765 В2 раскрыта композиция, содержащая 0,005% или 0,0005% латанопроста и 0,2 мг/мл бензалкония хлорида.

В патенте США №6646001 В2 раскрыты композиции, содержащие 0,03% биматопроста и 0,01% бензалкония хлорида или "0,01%+5% избыток" бензалкония хлорида.

Краткое описание графических материалов

На фиг.1 представлен график, показывающий концентрацию исходной кислоты биматопроста во внутриглазной жидкости после местного введения некоторых препаратов.

На фиг.2 представлен график, показывающий проницаемость мембраны для биматопроста для нескольких различных препаратов.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыта композиция, содержащая от 0,005% до 0,02% мас./мас. биматопроста и от 100 млн⁻¹ до 250 млн⁻¹ бензалкония хлорида, где указанная композиция представляет собой жидкость на основе воды, имеющую состав, подходящий для введения в глаз.

В настоящем изобретении также раскрыт способ, пригодный для лечения глаукомы или связанной с ней глазной гипертензии.

Препарат в виде жидкости на основе воды, который готовят для введения в глаз, готовят таким образом, чтобы его можно было вводить в глаз местно. Следует

пытаться достичь максимально возможного комфорта, хотя в некоторых случаях улучшение других характеристик препарата (например, стабильности лекарственного средства) может неизбежно влечь за собой менее чем оптимальный комфорт.

В некоторых композициях концентрация биматопроста составляет от 0,01% до 0,02%. В других композициях концентрация биматопроста составляет от 0,015% до 0,02%.

В некоторых композициях концентрация бензалкония хлорида составляет от 100 млн^{-1} до 200 млн^{-1} . В других композициях концентрация бензалкония хлорида составляет от 150 млн^{-1} до 200 млн^{-1} . В других композициях концентрация бензалкония хлорида составляет от 150 млн^{-1} до 250 млн^{-1} .

В офтальмических композициях можно использовать хелатирующий агент для усиления эффективности консерванта. Пригодными хелатирующими агентами являются те, которые хорошо известны в данной области техники, и, хотя не следует ограничиваться этим, полезными хелатирующими агентами являются соли эдетаты (соли этилендиаминтетрауксусной кислоты - ЭДТК).

В некоторых композициях концентрация ЭДТК составляет по меньшей мере 0,001%.

В других композициях концентрация ЭДТК составляет по меньшей мере 0,01%. В других композициях концентрация ЭДТК составляет 0,15% или менее. В других композициях концентрация ЭДТК составляет 0,1% или менее. В других композициях концентрация ЭДТК составляет 0,05% или менее.

Некоторые композиции содержат от 150 до 250 млн^{-1} бензалкония хлорида и эффективное количество ЭДТК.

Как известно в данной области техники, для регуляции pH до желаемого интервала для применения в глазу обычно используют буферы. Как правило, желательным является pH примерно 6-8, а в некоторых композициях желательным является pH 7,4. Известно множество буферов, содержащих соли неорганических кислот, таких как фосфат, борат и сульфат.

Другим общепринято используемым эксципиентом в глазных композициях является агент, увеличивающий вязкость, или загуститель. Загустители используют по ряду причин, от улучшения формы препарата для удобства введения до улучшения контакта с глазом для повышения биодоступности. Агент, увеличивающий вязкость, может включать полимер, содержащий гидрофильные группы, такие как моносахариды, полисахариды, этиленоксидные группы, гидроксильные группы, карбоновые кислоты или другие заряженные функциональные группы. Конкретными не ограничивающими объем изобретения примерами полезных агентов, увеличивающих вязкость, являются натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, повидон, поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль.

В глазных растворах часто используют тонические агенты для регуляции композиции препарата в желаемом изотоническом интервале. Тонические агенты хорошо известны в данной области техники, и некоторые примеры включают глицерин, маннит, сорбит, хлорид натрия и другие электролиты.

Одна композиция имеет pH 7,4 и состоит по существу из 0,015% биматопроста, 200 млн^{-1} бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатного буфера, NaCl и воды.

Другая композиция имеет pH 7,4 и содержит 0,02% биматопроста, 200 млн^{-1} бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатный буфер, NaCl и воду.

Другая композиция имеет pH 7,4 и состоит из 0,01% биматопроста, 200 млн^{-1}

бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатного буфера, NaCl и воды.

Лучший способ выполнения и применения настоящего изобретения описан в приведенных ниже примерах. Эти примеры приведены только для того, чтобы дать направление и руководство по выполнению и применению изобретения, и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Одно воплощение содержит 0,01% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воду, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение содержит 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воду, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение содержит 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, 0,03% ЭДТК и воду, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение содержит 0,02% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воду, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит по существу из 0,01% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит по существу из 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит по существу из 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, 0,03% ЭДТК и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит по существу из 0,02% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит из 0,01% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит из 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит из 0,015% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, 0,03% ЭДТК и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение состоит из 0,02% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия и воды, где pH составляет 7,3.

Другое воплощение содержит 0,0125% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, достаточное количество гидроксида натрия и/или соляной кислоты для доведения pH до 7,3 и воду.

Другое воплощение состоит по существу из 0,0125% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014%

лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, достаточного количества гидроксида натрия и/или соляной кислоты для доведения pH до 7,3 и воды.

Другое воплощение состоит из 0,0125% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, достаточного количества гидроксида натрия и/или соляной кислоты для доведения pH до 7,3 и воды.

Пример 1

Препараты, содержащие 0,268% гептагидрата двухосновного фосфата натрия, 0,014% лимонной кислоты, 0,83% хлорида натрия, имеющие pH, доведенный до 7,3 в достаточном количестве воды, и количества биматопроста, бензалкония хлорида и ЭДТК, перечисленные в Таблице 1 ниже, готовили общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники.

Таблица 1	
Препарат	
1.	0,03% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) контроль
2.	0,03% Биматопрост - 200 млн ⁻¹ бензалкония хлорида
3.	0,03% Биматопрост - 0,015% ТПГС (без консервантов)
4.	0,03% Биматопрост - 0,2% ТПГС (без консервантов)
5.	0,03% Биматопрост - 0,4% ТПГС (без консервантов)
6.	0,03% Биматопрост - 1,0% ТПГС (без консервантов)

Пример 2

Были проведены исследования с целью определения эффекта бензалкония хлорида и d-альфа-токоферилполиэтиленгликоля 1000 сукцината (ТПГС) на абсорбцию биматопроста в глазу *in vivo*. Для исследования *in vivo* восемнадцати самкам кроликов закапывали одну каплю по 28 мкл билатерально и через 60 мин после дозирования собирали образцы внутриглазной жидкости (n=3 животных с 6 глазами на препарат). Двоих кроликов (4 глаза) оставляли необработанными, чтобы они служили в качестве биоаналитических контролей до дозирования. Биматопрост и его исходную карбоновую кислоту, экстрагированные из внутриглазной жидкости и образцов *in vitro*, анализировали методом жидкосной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) в количественном диапазоне 0,25-60 нг/мл.

Вследствие интенсивного метаболизма биматопроста в глазах кроликов его исходную кислоту использовали в качестве суррогата для определения абсорбции биматопроста в глазу. Концентрация кислоты во внутриглазной жидкости кролика после одной дозы 6 различных препаратов биматопроста суммирована ниже на фиг. 1 и в таблице 2.

Таблица 2	
Препарат	Внутриглазная жидкость ^a (нг/мл)
1. 0,03% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) контроль	51,0±9,4
2. 0,03% Биматопрост - 200 млн ⁻¹ бензалкония хлорида	87,2±19,0 [*]
3. 0,03% Биматопрост - 0,015% ТПГС (без консервантов)	26,1±3,3 [*]
4. 0,03% Биматопрост - 0,2% ТПГС (без консервантов)	22,9±3,2 [*]
5. 0,03% Биматопрост - 0,4% ТПГС (без консервантов)	19,3±5,6 [*]
6. 0,03% Биматопрост - 1,0% ТПГС (без консервантов)	15,4±3,3 [*]

^a Среднее ±CO (стандартное отклонение). На препарат N=3 кролика (6 глаз).

^{*} Статистически достоверно (p<0,05) по сравнению с 0,03% биматопростом.

В результате испытания препаратов, содержащих 0,015%, 0,2%, 0,4% и 1,0% ТПГС, была получена более низкая концентрация карбоновой кислоты во внутриглазной жидкости по сравнению с биматопростом на 52%, 59%, 62% и 72% соответственно. Наоборот, в результате испытания препаратов с 0,03% биматопроста, содержащих 200 млн⁻¹ бензалкония хлорида, была получена более высокая концентрация AGN 191522 во внутриглазной жидкости на 57% по сравнению с биматопростом (50 млн⁻¹ бензалкония хлорида).

Хотя не следует никоим образом ограничивать объем изобретения или быть связанным теорией, по сравнению с контролем биматопроста препараты, содержащие ТПГС, показали снижение проницаемости биматопроста. Наоборот, препараты с более высоким содержанием бензалкония хлорида показывали более высокую проницаемость.

Пример 3

Препараты, содержащие 0,268% гептагидрата двухосновного фосфата натрия, 0,014% лимонной кислоты, 0,83% хлорида натрия, с рН, доведенным до 7,3 в достаточном количестве воды, и количества биматопроста, бензалкония хлорида и ЭДТК, перечисленные ниже в таблице 3, готовили общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники.

Таблица 3

Препарат
A. 0,03% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) - контроль
B. 0,015% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида)
C. 0,015% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,03% ЭДТК
D. 0,015% Биматопрост (200 млн ⁻¹ бензалкония хлорида)
E. 0,015% Биматопрост (200 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,03% ЭДТК
F. 0,015% Биматопрост (50 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,015% ЭДТК
G. 0,015% Биматопрост (200 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,015% ЭДТК
H. 0,015% Биматопрост (125 млн ⁻¹ бензалкония хлорида)
I. 0,015% Биматопрост (125 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,03% ЭДТК
J. 0,015% Биматопрост (125 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,015% ЭДТК
K. 0,015% Биматопрост (150 млн ⁻¹ бензалкония хлорида)
L. 0,015% Биматопрост (150 млн ⁻¹ бензалкония хлорида) 0,1% ЭДТК
M. 0,015% Биматопрост
N. 0,03% Биматопрост

Пример 4.

Эффект бензалкония хлорида и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК) на проницаемость биматопроста через первичную культуру слоев эпителиальных клеток роговицы кролика (RCECL - rabbit corneal epithelial cell layers). Клетки эпителия роговицы были получены от Новозеландских белых кроликов и культивированы на фильтрах Transwell™ до конfluence (сутки 5). Для эксперимента по транспорту клетки сначала уравнивали в транспортном буфере в течение одного часа при 37°C. Затем наносили дозирующий раствор, содержащий 0,015% или 0,03% биматопроста с варьирующими концентрациями бензалкония хлорида и ЭДТК в апикальный компартмент Transwell™ (2 культуры; n=3-4 на культуру), и клетки инкубировали при 37°C. Через 30, 60, 90 и 120 минут после дозирования отбирали образцы по 200 мкл из базолатеральной камеры для апикально-базолатерального (АБ) транспорта. Образцы анализировали методом жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) в количественном диапазоне 1-600

нг/мл.

Результаты представлены на фиг.2.

Пример 5

Человеку, страдающему глаукомой, вводили каплю препарата J один раз в сутки местным путем в глаз. За несколько часов внутриглазное давление падает в большей степени, а наблюдаемая гиперемия меньше, чем наблюдаемая для препарата A. Сниженное внутриглазное давление сохранялось в течение всего периода лечения.

Формула изобретения

1. Композиция для снижения внутриглазного давления, лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащая от 0,005 до 0,02% мас./мас. биматопроста и от 100 до 250 млн⁻¹ бензалкония хлорида, где указанная композиция представляет собой жидкость на основе воды, имеющую состав, подходящий для введения в глаз.

2. Композиция по п.1, которая дополнительно содержит эффективное количество этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК).

3. Композиция по п.2, в которой концентрация бензалкония хлорида составляет от 150 до 200 млн⁻¹.

4. Композиция по п.3, имеющая рН 7,4, которая состоит по существу из 0,015% биматопроста, 200 млн⁻¹ бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатного буфера, NaCl и воды.

5. Композиция по п.1, в которой концентрация биматопроста составляет от 0,01 до 0,02%.

6. Композиция по п.5, в которой концентрация биматопроста составляет от 0,015 до 0,02%.

7. Композиция по п.6, в которой концентрация бензалкония хлорида составляет от 150 до 200 млн⁻¹.

8. Композиция по п.7, в которой концентрация бензалкония хлорида составляет 200 млн⁻¹.

9. Композиция по п.6, которая дополнительно содержит эффективное количество ЭДТК.

10. Композиция по п.9, имеющая рН 7,4, которая содержит 0,015% биматопроста, 200 млн⁻¹ бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатный буфер и NaCl.

11. Композиция по п.10, имеющая рН 7,4, которая состоит из 0,015% биматопроста, 200 млн⁻¹ бензалкония хлорида, от 0 до 0,03% ЭДТК, фосфатного буфера, NaCl и воды.

12. Способ, при котором млекопитающему, страдающему глаукомой или внутриглазной гипертензией, вводят композицию для снижения внутриглазного давления, лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащую от 0,005 до 0,02% мас./мас. биматопроста и от 100 до 250 млн⁻¹ бензалкония хлорида.

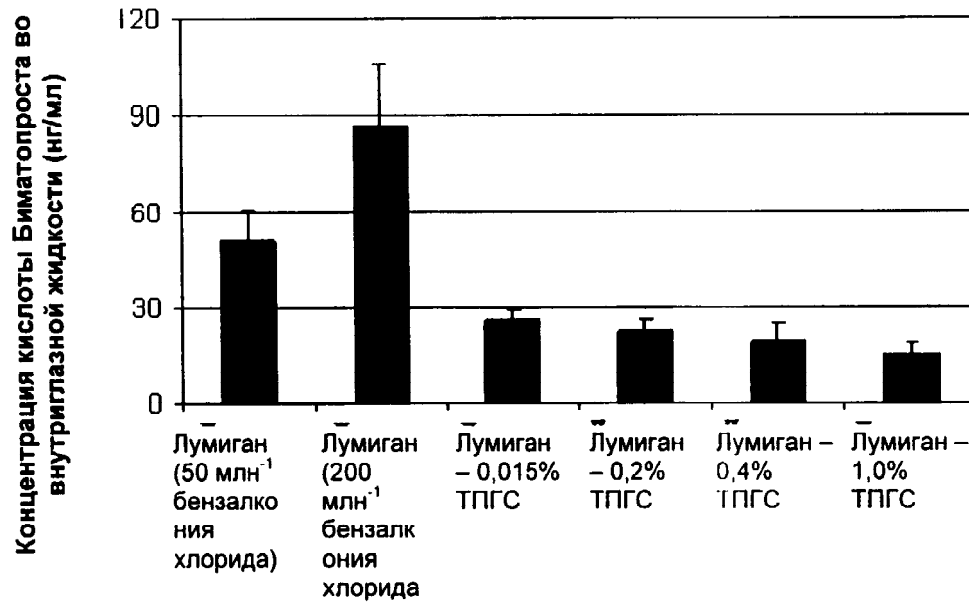
13. Композиция по п.2, содержащая от 0,001 до 0,15% ЭДТК.

14. Композиция по п.13, содержащая от 0,01 до 0,1% ЭДТК.

15. Композиция по п.14, содержащая от 0,01 до 0,05% ЭДТК.

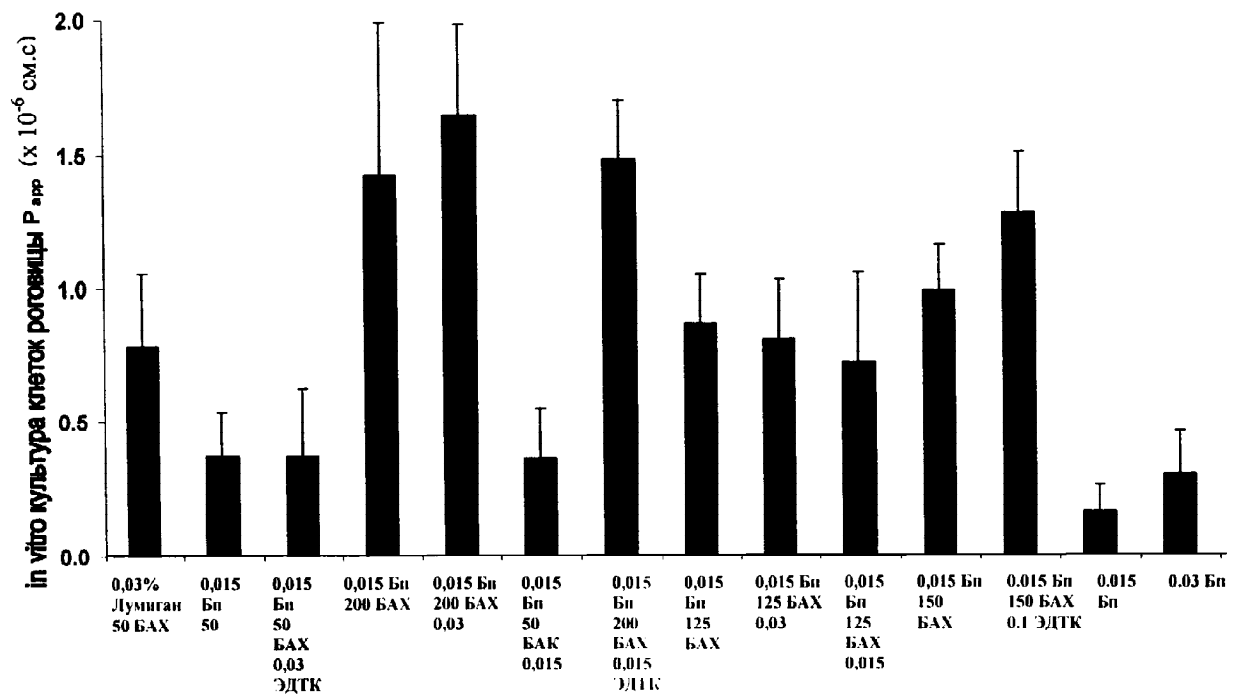
16. Композиция по п.2, содержащая от 150 до 250 млн⁻¹ бензалкония хлорида.

17. Композиция по п.5, содержащая 0,0125% биматопроста, 0,02% бензалкония хлорида, 0,268% двухосновного фосфата натрия гептагидрата, 0,014% лимонной кислоты моногидрата, 0,81% хлорида натрия, достаточное количество гидроксида натрия и/или соляной кислоты для доведения рН до 7,3 и воду.



Фиг. 1

БАХ – Бензалкония хлорид
Бп - Биматопрост



Фиг. 2