

ÖZET

**KURU GÖZ SENDROMUNUN TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN OFTALMİK
BİLEŞİMLER**

Bu buluş, kuru göz sendromunun tedavisinde kullanım için yeni oftalmik farmasötik
5 bileşimlere ilişkindir.

İSTEMLER

1. Kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için ağırlıkça %0.0005'e eşit veya bundan fazla ve ağırlıkça %0.003'ten az bir miktarda hidrokortizon veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu ve bir lakrimal ikamesi içeren bir oftalmik farmasötik bileşim.
- 5 2. İstem 1'e göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada hidrokortizonun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzu, sodyum fosfat, asetat, sodyum süksinat, butirat ve valerat içeren gruptan seçilir.
3. İstem 1 veya 2'ye göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada hidrokortizon veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen 10 tuzu, ağırlıkça %0.0008'e eşit veya bundan fazla, ve ağırlıkça %0.002'ye eşit veya bundan az, tercihen ağırlıkça %0.001'e eşit bir miktarda mevcuttur.
4. İstem 1 ila 3'ün herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada lakrimal ikamesi, glikosaminoglikanlar, selüloz 15 türevleri, poliakrilik asit türevleri, gözle fizyolojik olarak uyumlu suda çözünür polimerler, ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.
5. İstem 4'e göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada glikosaminoglikan, sodyum hiyaluronattır.
6. İstem 1 ila 5'in herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada lakrimal ikamesi, ağırlıkça %0.1 ve %0.5 arasında 20 bir miktarda, tercihen ağırlıkça %0.2 oranında mevcuttur.
7. İstem 1 ila 6'nın herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada lakrimal ikamesi, 500 ve 1200 kDa arasında oluşan bir moleküler ağırlığa sahiptir.
8. İstem 1 ila 7'nin herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir 25 oftalmik farmasötik bileşim olup, 5.5 ve 7.5 arasında bir pH'a sahiptir.

9. İstem 1 ila 8'in herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, tercihen 240 ve 330 mOsm/kg arasında bir fizyolojik olarak kabul edilebilen ozmolariteye sahiptir.
10. İstem 1 ila 9'un herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, ayrıca tamponlayıcı maddeler, ozmolarite düzenleyiciler, ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir bileşen içerir.
11. İstem 1 ila 10'un herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, ayrıca koruyucu maddeler, antimikrobiyal maddeler, ayırma maddeleri, ve bunların karışımlarını içerir.
- 10 12. İstem 1 ila 11'in herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, farmasötik olarak kabul edilebilen bir oftalmik taşıyıcı içinde bir sulu çözelti veya süspansiyon formundadır.
13. İstem 12'ye göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, göz damlaları, jel veya krem formundadır.
- 15 14. İstem 1 ila 13'ün herhangi birine göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşim olup, burada kuru göz sendromu, kronik tiptedir.

TARİFNAME**KURU GÖZ SENDROMUNUN TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN OFTALMİK
BİLEŞİMLER****Buluşun alanı**

- 5 Bu buluş, kuru göz sendromunun tedavisinde kullanım için yeni oftalmik farmasötik bileşimlere ilişkindir.

Buluşla ilgili bilinen hususlar

Kuru göz sendromu, oftalmolojide en sık görülen patolojik durumlar arasındadır. 40 yaşının üzerinde yetişkinlerin %20 kadarı kuru göz semptomlarına sahiptir.

- 10 Bu tür sendrom, hem sayısal hem niteliksel bir bakış açısından, ilgili bezlerle göz yüzeyinin çoğunlukla bir nemlendirme fonksiyonuna sahip olan - lakrimal filmin yetersiz bir üretiminden meydana gelen bir göz hastalığıdır. Bu tür patoloji, gözün dış yapılarında lezyonlara neden olabileceğinden hasar verici olabilir. Aslında lakrimal film, anterior korneal epitelyumun ve palpebral konjunktivanın dehidrasyonuna birbirini izleyen maruziyetle
- 15 parçalanmaya eğilimlidir.

Kuru göz sendromundan zarar gören hasta, konjunktival kızarma, yanma, gözde yabancı cisim hissetme, fotofobi, uyandıktan sonra göz kapağını açmada zorlanma, ve en ciddi vakalarda, ağrı ve görsel bulanıklık veya karartma gibi rahatsızlıklara sahiptir.

- 20 Bu tür göz hastalığı, mukomimetik ve psödoplastik özelliklere sahip lakrimal ikamelerle (suni gözyaşları veya nemlendirici jeller) hastanın tedavisini gerektirmektedir.

İlgili alan

- Çoğu kez, yetersiz lakrimal üretimin kronik durumu, korneal yüzeyi, konjunktiva üzerinde ve korneal epitelyum üzerinde rahatsız edici enflamatuar süreçleri tetikleyebilen ortamda mevcut dış maddelerin saldırısına maruz bırakır. Bu tür durumlarda, sadece lakrimal
- 25 ikamelerin kullanımı, fizyolojik durumları onarmak için artık yeterli değildir. Dolayısıyla oftalmolojist ayrıca enflamasyonu kontrol altında tutmada önemli bir rol gerçekleştiren kortikosteroidleri baz alan bir terapi uygulamaya mecbur kalır.

Ancak, bu kortikosteroid-bazlı terapiler, kortikosteroidlerin gözde neden olduğu bilinen yan etkiler nedeniyle zamanla sınırlı olabilir. Aslında kortikosteroidler korneal bariyerden birkez geçtikten ve göz içine nüfuz ettikten sonra, bunlar kataraktın başlamasına ve bir intraoküler basınç artışına neden olabilir.

- 5 Bunlar çok zararlı etkilerdir, bu da, bu ilaçların kullanımını çok sınırlı, dolayısıyla çözüm olmayan zaman zarfına sınırlar. Cortivis® (Medivis S.r.l.) adıyla piyasada satılan %0.33'te hidrokortizon sodyum fosfatı baz alan göz damlalarının kullanımı bilinmektedir.

10 Bu tür bir ilacın hasta bilgilendirme broşüründe, intraoküler basınç ve beklenmedik enfeksiyonların başlamasını veya katarakt oluşumunu önlemek için, kortikosteroidlerle tedavinin, uygun tıbbi kontroller olmadan tekrarlanmaması veya uzatılmaması gerektiği bildirilmektedir.

15 Aslında bir kortikosteroidin tekrarlanan veya uzatılan kullanımı durumunda en sık görülen yan etkiler arasında şunla belirtilir: glokomun olası gelişimiyle intraoküler basıncın yükselmesi, arka subkapsüler katarakt oluşumu, skleranın kalınlaşması, midriyaz, göz kapaklarının olumsuz çalışması.

Kortikosteroidlerin topikal kullanımının bir sonucu olarak bir sistemik absorpsiyonu değiştirilebileceğinden, ayrıca sefali, hipotansiyon, rinit ve faranjit gibi olumsuz sistemik etkiler meydana gelebilir.

20 Son zamanlarda, kortikosteroidleri siklosporinle kombinasyon halinde kullanmaya yönelik bir eğilim olmuştur. Bu birleşik tedavi için olan mantığın altında, göz yüzeyinin enflamasyonu üzerinde çabuk ve yoğun bir uygulama ortaya koyan kortikosteroide karşı, siklosporinin, bunun azami etkisine (birkaç haftadan birkaç aya) ulaşması için daha fazla zaman gerektirdiği gerçeği yatmaktadır.

25 Uluslararası patent başvurusu WO 2006/073786'da, bir kortikosteroid ve bir siklosporin içeren oftalmik farmasötik bileşimler açıklanmaktadır. Tercihen, kortikosteroid, loteprednol etabonattır.

Uluslararası patent başvurusu WO 03/011249'da göz damlalarına uygulama için adapte edilen bir mukolitik etkiye sahip ve 320 mOsm/kg'dan az bir fizyolojik olarak kabul edilebilen ozmolariteye sahip olan N-asetilsistein içeren bir oftalmik preparasyon

açıklanmaktadır, burada N-asetilsistein, pH seviyelerinin tercihen 6.0 ve 7.5 arasına ulaşması amacıyla baz DEAE-dekstranla nötralize edilir.

GB patent No. 1 386 864'te bir farmakolojik olarak aktif oftalmik madde ve bileşimin toplam ağırlığı baz alınarak ağırlıkça %0.1 ila %5.0 oranında mikrokristalize kollajen içeren bir güçlü ilaç etkisi ve/veya uzatılmış etki süresine sahip göze topikal uygulama için oftalmik 5 farmasötik bileşimler açıklanmaktadır. Oftalmik madde kloramfenikol, karbomisin, polimiksin, eritromisin, dihidrostreptomisin, neomisin, aureomisin, terramisin, basitrasin, penisilin, ampisilin, atropin, homatropin, skopolamin, siklopentalat, tropikamid, oksifenonyum, tetrakain, proparakain, benoksinat, kokain, prokain, lidokain, epinefrin, 10 izoniazid, nitrofurans, sülfonamidler, örneğin sülfanilamid, sülfapiridin, sülfadiazin, sülfatiazol, sülfaseamid, fenilefrin, efedrin, jansiyan viyole, akriflavin, gümüş nitrat, asetilkolin, karbakol, pilokarpin, esedrin, ekotiyofat iyodür, demerkaryum, dihidroergokornin, tolazolin, çinko sülfat, klorobutanol, fenil butazon, tetraetilamonyum klorür, heksametonyum, noradrenalin, fisostigmin, kortizon, hidrokortizon, prednisolon, 15 deksametason, triamisinolon, metil prednisolon, argirol, fenilmerkürük nitrat, klorazen, merkürokrom, iyot veya bir kuaterner amonyum germisid, veya bunların karışımları olabilir.

GB patent No. 1 149 648'de deksametason veya bunun fosfat, asetat veya tert-butil-asetatı, hidrokortizon, metil prednisolon asetat, betametason asetat, ve triamsinolon asetonid gibi steroidlerin sterilize edilmesi için bir işlem, aynı zamanda bir veya daha fazla yukarıda 20 bahsedilen bileşen, bir veya daha fazla süspansiyon halinde tutucu madde, örneğin sodyum karboksimetilselüloz, hidroksietil selüloz veya sorbitole ilaveten parenteral kullanım veya oftalmik uygulama için steril bileşimler; şelatlayıcı maddeler, örneğin N-etilen-diamin-tetra-asetat; koruyucular, örneğin Na-bisülfid veya benzalkonyum klorür; lesitin; kreatinin; alkoller; benzil alkol; ve lidokain açıklanmaktadır.

25 US patent başvurusu No. 2005/0196370'de bir suda çözünür polimer, örneğin sodyum hiyaluronatla oluşturulan kuru göz tedavisi için bir yumuşatıcı içeren stabil su içinde yağ emülsiyonları açıklanmaktadır.

Bir düzenlemede, bu tür bileşimler, suda çözünür polimere ilaveten bir ikinci terapötik madde içerebilir. Bu tür ikinci terapötik madde örneği, anti-enfektif ve anti-mikrobiyal 30 maddeler, anti-alerji maddeler, antihistaminikler, anti-hipertansif maddeler ve dekonjestanlar, anti-enflamatuarlar, örneğin kortizon, hidrokortizon, hidrokortizon asetat, betametason,

deksametason, deksametason sodyum fosfat, prednison, metilprednisolon, medrison, florometolon, fluokortolon, prednisolon, prednisolon sodyum fosfat, triamsinolon, sulindak, tuzlar ve bunların kaşılık gelen sülfürleri, ve benzerleri ve bunların karışımları, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), miyotikler ve antikolinerjikler, midriyatikler, 5 antiglokoma ilaçlar, antiparazitik bileşikler ve/veya anti-protozoal bileşikler, antiviral bileşikler, karbonik anhidraz inhibitörler, anti-fungal maddeler, ağrı giderici ve anestetik maddeler, oftalmik tanı maddeleri, cerrahide tamamlayıcılar olarak kullanılan oftalmik maddeler, şelatlayıcı maddeler, immünoşüpresif maddeler ve anti-metabolitler, anjiostatik maddeler, muko-sekretogog maddeler, proteinler ve büyüme faktörleri, vitaminler ve vitamin 10 türevler, ve antibiyotik/anti-enflamatuar (neomisin sülfat-deksametason sodyum fosfat), kuinolonlar-NSAIDler ve benzerleri gibi bu tür terapötik maddelerin kombinasyonlarıdır.

Buluşun özeti

Başvuru sahibi özellikle bir uzatılmış tedavi süresi durumunda, ancak kortikosteroidlerin gözde neden olabileceği yan etkileri (örneğin, katarakt başlangıcı ve intraoküler basıncın 15 yükselmesi) tetiklemeden göz yüzeyi üzerinde uygun bir anti-enflamatuar aktiviteye sahip olan bir kortikosteroid içeren kuru göz sendromunun tedavisi için oftalmik bileşimler sunmaya yönelik sorunla ilgilenmektedir. Başvuru sahibi, göz yüzeyi üzerinde hem arzu edilen anti-enflamatuar etkiyi elde etmenin, ve kombinasyon halinde, aşağıdakileri içeren kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için bir oftalmik farmasötik bileşimin formüle 20 edilmesiyle, kortikosteroidin - bir uzatılmış tedavi süresi durumunda dahi - bir absorpsiyonunu önlemenin şaşırtıcı şekilde ve deneysel olarak mümkün olabileceğini buldu:

i) ağırlıkça %0.0005'e eşit veya bundan daha fazla ve ağırlıkça %0.003'ten az bir miktarda hidrokortizon veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen bir tuzu, ve

ii) bir lakrimal ikame.

25 Aşağıdaki tarifnamede ve müteakip istemlerde, lakrimal ikame terimi, bir bileşiği veya ağdalaştırıcı özelliklere sahip ve bileşime psödoplastik karakteristik özellikler verebilen bileşiklerin bir birleşimini göstermek için kullanılır. Buluşa göre oftalmik farmasötik bileşim kapsamında, lakrimal ikame, lakrimal filmin stabilitesini geliştirme, göz yüzeyini dış maddelerin saldırısından koruma ve aynı zamanda bileşime korneayla temas halinde

kortikosteroidi "mekanik olarak" tutabilen viskozite karakteristik özelliklerini verebilme fonksiyonlarını gerçekleştirir.

Başvuru sahibi beklenmedik şekilde yukarıda açıklandığı gibi formüle edilen bir oftalmik farmasötik bileşimle, kortikosteroidin, gözün anterior bölmesine hiç penetrasyonu olmadığını 5 bulmuştur, böylelikle esas itibarıyla, bir lakrimal ikamenin bir kortikosteroidle birleşimiyle ilgili, glokom ve katarakt gibi yukarıda belirtilen yan etkilerin bir başlangıç riskini elimine eder.

Bunun hepsi, oftalmik sıvı formülasyonlarda lakrimal ikamelerin kullanımının, taşınan ilaçların oküler biyoyararlanımını arttırabildiğini geniş ölçüde gösteren literatür verileri baz 10 alınarak beklenene kıyasla aksinedir. Literatürde bildirilene rağmen, başvuru sahibi bunun yerine, yukarıda belirtilen spesifik ve sınırlı miktarlarda oftalmik bileşimde hidrokortizon kullanımının, hem göz tarafından hidrokortizonun absorpsiyonunu önleyebildiğini, hem de kuru göz tedavisinde bir etkili anti-enflamatuar topikal etkiyi eşzamanlı olarak sağlayabildiğini beklenmedik şekilde bulmuştur.

15 Tamamen beklenmedik bir şekilde, bu teknik etkiler -uzatılmış tedavi süreleri durumunda dahi, kronik tipte kuru göz sendromunun semptomlarını hafifletmek için gerekenler gibi, kullanılan kortikosteroidin oküler biyoyararlanımının kendi yapısına bağlı olarak artan bir lakrimal ikamenin oftalmik formülasyonunda eşzamanlı varlığına rağmen gerçekleştirilir.

Avantajlı olarak, dolayısıyla, hidrokortizonun yukarıda belirtilen spesifik ve çok sınırlı 20 konsantrasyon aralığı, göz yapısı içinde penetrasyon fenomeni olmadan, böylelikle kullanıcının güvenliği sağlanarak, göz yüzeyi üzerinde enflamatuar süreçle mücadele için etkilidir.

Buluşun halihazırda tercih edilen düzenlemelerinin detaylı açıklaması

Bu tarifnamenin çerçevesi içerisinde ve mütekip istemlerde, başka türlüünün belirtildiği 25 yerler hariç, miktarlar, parametreler, yüzdeler, ve benzerlerini ifade eden tüm sayısal oluşumların, tüm örneklerde, "yaklaşık" teriminin önden geldiği halde anlaşılmalıdır. Ayrıca, sayısal oluşumların tüm aralıkları azami ve asgari değerlerin tüm olası kombinasyonlarını içerir ve burada aşağıda belirtilen spesifik olarak belirtilenlere ilaveten tüm muhtemel ortadaki aralıkları içerir.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşun oftalmik farmasötik bileşimi, kuru göz sendromunun tedavisinde topikal kullanım içindir.

5 Tercih edilen bir düzenlemede, hidrokortizonun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzu sodyum fosfat, asetat, sodyum süksinat, butirat ve valerat içeren gruptan seçilir. Sodyum fosfat en tercih edilen farmasötik olarak kabul edilebilen tuzdur.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, hidrokortizon veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzu, ağırlıkça %0.0008'e eşit veya bundan daha fazla ve ağırlıkça %0.002'ye eşit veya bundan daha az, daha tercih edilen haliyle ağırlıkça %0.001'e eşit bir miktarda mevcuttur.

10 Tercihen, lakrimal ikame ayrıca oftalmik farmasötik bileşimi, mukoz adhezif kılabilen karakteristik özelliklere sahiptir, bu terimle, lakrimal filmed doğal olarak mevcut musine yapışabilme kastedilmektedir.

15 Avantajlı olarak, lakrimal ikame, bu tür bir durumda ayrıca lakrimal filmin mukoz tabakasının bir kuvvetlendirilmesine imkan verir ve bu tür bir filmin fonksiyonunu onarmaya katkıda bulunur.

Tercihen, lakrimal ikame ayrıca oftalmik farmasötik bileşimi mukomimetik kılabilen karakteristik özelliklere sahiptir, bu terimle, musininkine benzer bir davranışa sahip olma kapasitesi kastedilmektedir.

20 Avantajlı olarak, lakrimal ikame ayrıca bu tür bir durumda söz konusu "kuru noktalarda" musin yetmezliklerinin süstitüe edebilen ve göz yüzeyinin bir doğru hidrasyonunu sağlamak amacıyla suyu tutabilen bir oftalmik farmasötik bileşime sahip olmaya imkan verir. Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, lakrimal ikame, oftalmik farmasötik bileşimi, psödoplastik, mukoz adhezif ve mukomimetik kılabilen karakteristik özelliklere sahiptir, böylelikle kortikosteroidi, korneayla "mekanik olmadan" temas halinde tutulur. Tercihen, lakrimal 25 ikame şunları içeren gruptan seçilir: glikosaminoglikanlar, selüloz türevler, poliakrilik asit türevler, gözle fizyolojik olarak uyumlu suda çözünür polimerler, ve bunların karışımları. Tercihen, bu buluşta kullanılabilen glikosaminoglikanlar şunları içeren gruptan seçilir: sodyum hiyaluronat (SH), hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, ve bunların karışımları.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, glikosaminoglikan, sodyum hiyaluronattır (SH).

Avantajlı olarak, gözde doğal olarak bulunan SH - oftalmik bileşimi, psödoplastik, mukoz adhezif ve mukomimetik kılar.

Tercihen, bu buluşta kullanılabilen selüloz türevler, şunları içeren gruptan seçilir: karboksimetilselüloz (CMC), hidroksipropilmetilselüloz (HPMC), metilselüloz (MC),
5 hidroksietilselüloz (HEC) ve hidroksipropilselüloz (HPC) ve bunların karışımları.

Tercihen, bu buluşta kullanılabilen poliakrilik asit türevleri şunlardan seçilir: karbopol, polikarbofil ve benzerleri, ve bunların karışımları. Tercihen, bu buluşta kullanılabilen suda çözünür polimerler şunlardan seçilir: polivinil alkol (PVA), dekstran, polivinilpirrolidon (PVP), polisorbitat, ve bunların karışımları.

10 Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, lakrimal ikame, buluşa göre bileşimde, ağırlıkça %0.1 ve 0.5 arasında bir miktarda, tercihen ağırlıkça %0.2 oranında mevcuttur.

Tercihen, buluşa göre oftalmik farmasötik bileşimin lakrimal ikamesi 500 ve 1200 kDa arasında oluşan bir moleküler ağırlığa sahiptir. Avantajlı olarak, bu tür orta-düşük moleküler ağırlık, hasta için, özellikle kronik tipte kuru göz sendromunun tedavisinde kullanım için
15 daha tolere edilebilirdir.

Daha fazla tercih edilen bir düzenlemede, bu buluşa göre oftalmik farmasötik bileşim, 5.5 ve 7.5 arasında oluşan bir pH'a sahiptir.

Tercihen, buluşa göre oftalmik farmasötik bileşim, tercihen 240 ve 330 mOsm/kg arasında oluşan bir fizyolojik olarak kabul edilebilen ozmolariteye sahiptir.

20 Buluşa göre kuru göz sendromunun tedavisinde kullanım için oftalmik bileşimler, oftalmik preparasyonlar için farmasötik sahasında bilinen bir veya daha fazla başka olası bileşen içerebilir.

Özellikle, oftalmik bileşimler ayrıca tamponlayıcı maddeler, ozmolarite düzenleyiciler, ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir bileşen içerebilir.

25 Tamponlayıcı maddeler veya asitlilik düzenleyiciler, oftalmik ürünlerin pH'ını, fizyolojik pH'a mümkün olduğunca yakın tutmaya yardım eder. Bu etki, oftalmik preparasyonların iyi bir tolerabilitesini elde etmek için ve bunun etkisini korumak için önemlidir.

Bu buluşta kullanılabilen tamponlayıcı maddelerin örnekleri asetik asit, sodyum fosfat, sodyum hidroksit, sodyum sitrat, sodyum karbonat, sodyum borat, sodyum bikarbonat, potasyum fosfat, potasyum sitrat, potasyum karbonat, borik asit, hidroklorik asit, asetik asit ve magnezyum klorür, ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

- 5 Ozmolariteyi düzenleyen, oftalmik bileşimleri, göz yaşlarıyla izotonik kılan maddelerin örnekleri, potasyum klorür, propilen glikol, sodyum klorür, gliserin, dekstroza, dekstran 40 ve 70, ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

- 10 Bu sahada geleneksel olduğu üzere, buluşa göre oftalmik bileşimler, koruyucu maddeler, sekastran maddeler, antimikrobiyal maddeler, ve bunların karışımlarını içeren başka adjuvanlar içerebilir.

Bu adjuvanlar, koruyucular olmadan tek-doza ambalajlar kullanıldığında, göz damlaları formunda formüle edilen oftalmik bileşimlerde mevcut olmayabilir.

- 15 Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için oftalmik bileşimler, farmasötik olarak kabul edilebilen bir oftalmik taşıyıcıda bir sulu çözelti veya süspansiyon formunda uygun olarak hazırlanır. Tercihen, buluşa göre bileşimler, göz damlaları, jel veya krem formunda hazırlanır.

Bunun tercih edilen bir düzenlemesine göre, bu buluş, kronik tipte kuru göz sendromu tedavisinde kullanım için yukarıda açıklandığı gibi bir oftalmik farmasötik bileşime ilişkindir.

- 20 Aslında yukarıda belirtildiği gibi, buluşun oftalmik farmasötik bileşimiyle, gözün bir uzatılmış topikal tedavisi durumunda dahi glokom ve katarakt gibi yukarıda belirtilen yan etkilerin bir başlangıç riskinin büyük çapta bir eliminasyonu, kortikosteroidin, gözün anterior bölmesine hiç penetrasyonu oluşmaz.

- 25 Buluşa göre oftalmik bileşimlerin performanslarını doğrulamak amacıyla, çeşitli deneyler gerçekleştirildi, bunların bazı sonuçları aşağıda bildirilmektedir.

DENEYLER

DENEY 1

Buluşa göre göz damlaları formunda bir oftalmik farmasötik bileşim, hidrokortizon sodyum fosfat ve sodyum hiyaluronatın, bu sahada uzman bir kişi tarafından bilinen bir usule göre başka geleneksel bileşenlerle karıştırılmasıyla ve bundan sonra filtrasyon yoluyla sterilizasyona tabi tutulmasıyla hazırlandı. Bu şekilde, aşağıdaki Tablo 1’de bildirilen

5 bileşime sahip bir göz damlası formülasyonu elde edildi.

TABLO 1

Bileşenler	Miktar [mg]
Hidrokortizon sodyum fosfat	1
Sodyum hiyaluronat (SH)	200
Sodyum klorür	745
Potasyum klorür	180
Trisodyum sitrat dihidrat	38
Magnezyum klorür heksahidrat	13
Na ₂ HPO ₄ dodekahidrat	53
Na ₂ HPO ₄ monohidrat	8
Saflaştırılmış H ₂ O	100 ml’ye kadar

Buluşa göre oftalmik bileşimlerin güvenilirliğini değerlendirmek için farmakokinetik çalışma

Farklı hidrokortizon konsantrasyonları içeren– diğer bileşenler aynıdır – dört farklı göz damlası formülasyonu:

10

Grup 1 - Formülasyon A: ağırlıkça %0.001 hidrokortizon sodyum fosfat (bu buluşa uygun olarak Deney 1);

Grup 2 - Formülasyon B: ağırlıkça %0.003 hidrokortizon sodyum fosfat (referans numunesi);

15 **Grup 3** - Formülasyon C: ağırlıkça %0.005 ağırlıkça hidrokortizon sodyum fosfat (referans numunesi);

Grup 4 - Formülasyon D: ağırlıkça %0.33 hidrokortizon sodyum fosfat (referans numunesi);

erkek Yeni Zelanda Beyaz tavşanların her bir gözüne (8 tavşan/grup), sulu hümoda bunun absorpsiyonunu değerlendirmek için günde 4 kez, göz damlaları formülasyonunun bir damlasının konjunktival forniksine damlatma yoluyla uygulandı.

- 5 Referans formülasyonları B, C ve D, aktif bileşen miktarı dışında, formülasyon A'dakiyle (Deney 1) aynı bileşenleri içerir.

Sulu hümor numuneleri (150 µl), tedavinin birinci gününde, dördüncü dozdan sonra 15., 30., 60. ve 90. dakikada 32 erkek tavşanın herbirinin her iki gözünden uygun bir cihaz aracılığıyla toplandı. Numuneler toplanmadan önce, hayvanlar, 20 mg/kg sodyum tiyopentalin bir intravenöz enjeksiyonuyla, ardından bir Tanax® (Intervet, Milan) uygulamasıyla öldürüldü.

Sulu hümor numuneleri, validasyon protokolü UNIF-2012-01'e göre analiz edildi.

100 µl sulu hümor numuneler, bir 1.5 ml polipropilen mikrosantrifüj tüpüne sıvı bölüntülere ayrıldı, bunu 5 µl 2 µg/ml yeni hazırlanan iç standart çözeltisinin ilavesi takip etti. 30 saniye kuvvetli karıştırıldıktan sonra, numuneler, 1000 µl etil asetat ilavesiyle sıvı bölüntülere ayrıldı, bunu 2 dakika kuvvetli karıştırma ve 12,000 rpm'de +4°C'de 25 dakika santrifügasyon takip etti, 850 µl organik tabakanın sıvı bölüntüleri, bir tek camlı tüpe aktarıldı ve bir Büchi vakum sistemi kullanılarak vakum altında 60 dakika 50°C'de kurutuldu.

20 Kalıntı, 100 µl mobil fazla (su, %0.1 HCOOH ile %0.1 HCOOH/asetonitril ile, 75/25, h/h) sulandırıldı. Tüpler kapatıldı, kuvvetli şekilde karıştırıldı ve 4100 devir/dk + 4°C'de 10 dakika santrifüjlendi.

Nihai ekstraktlar, bir otomatik numune alıcı flakona aktarıldı ve 4 µl, LC-MS / MS sistemine enjekte edildi.

Elde edilen sonuçlar, the aşağıda Tablo 2'de bildirilmektedir.

25 **Tablo 2**

Sulu hümoda hidrokortizon konsantrasyon (ng/ml)

	15'	30'	60'	90'
Grup 1	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00
Grup 2	0.00	7.72	8.81	5.75
	3.60	8.79	7.48	4.55
	5.09	12.63	4.23	4.22
	4.28	13.26	4.99	4.89
Grup 3	8.12	18.29	23.15	21.46
	8.75	17.41	24.81	19.85
	14.46	18.85	24.43	19.22
	12.96	20.54	23.79	19.30
Grup 4	58.38	68.61	54.70	56.19
	60.10	69.01	56.80	56.73
	59.77	68.38	55.06	56.16
	60.70	70.60	55.52	55.00

Tablo 2’de gösterildiği gibi, bu buluşa göre ağırlıkça %0.001’lik bir hidrokortizon konsantrasyonu içeren bileşimin topikal uygulamasından sonra sulu hümorda hiç hidrokortizon seviyesi bulunmadı, bu, avantajlı olarak aktif bileşenin korneal bariyerin ötesine geçmediğini gösterir. Buna karşılık, ağırlıkça %0.003 azami sınıra eşit veya bundan daha fazla, sırasıyla ağırlıkça %0.003, ağırlıkça %0.005 ve ağırlıkça %0.33 oranında hidrokortizonun konsantrasyonlarını içeren karşılaştırmalı bileşimlerle elde edilen sonuçlar, ilacın, korneal bariyerin ötesine geçtiğini göstermiştir ve sulu hümorda biyoyararlanımın doza bağlı olduğunu göstermiştir.

Tavşanda kuru göz sendromunun deneysel modellerinde etki çalışmaları

10 **Çalışma I (Konkanavalin A - kaynaklı model)**

Altı erkek yeni Zealand Harlan tavşanı, aşağıdaki şemaya göre 2 grupta (3 hayvan/grup) rastgele dağıtıldı:

Grup I - Kontrol formülasyonu: ağırlıkça %0.2'de sodyum hiyaluronat (SH) içeren taşıyıcı;

Grup II - Formülasyon A: ağırlıkça %0.001 hidrokortizon sodyum fosfat (bu buluşa göre 5 Deney 1) içeren göz damlaları formunda oftalmik farmasötik bileşim.

Tavşanlara, tiletamin HCl ve zolazepam HCl'nin (Zoletil®; Virbac) intravenöz enjeksiyonu yoluyla anestezi yapıldı. Her bir tavşan, lakrimal bezde konkanavalin A'nın (ConA) bir enjeksiyonunu aldı. Enjeksiyonlar, alt göz kapağının hafif retraksiyonu yoluyla ve by inserting iğnenin, göz çukuru boşluğunda gözün köşesinden yaklaşık 1 cm'de yaklaşık 6 10 mm'lik bir derinliğe yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi. Bir tekli 30 µl hacimde salin veya ConA çözeltisi, bir 30-ölçülü iğne ve Hamilton şırınga kullanılarak lakrimal beze enjekte edildi. Tavşanlar daha sonra bir Tanax® intravenöz enjeksiyonuyla (Intervet, Milan) öldürüldü. Tavşan lakrimal bezlerinde 300 µg ConA enjeksiyonu, lakrimal düzensizliklerini ve, göz yüzeyi üzerinde, kuru göz sendromu tipik karakteristik özelliklerini üretir.

15 Her bir tavşana, kontrol formülasyonu veya of formülasyon A damlaları (30 µl), günde 4 kez, üç gün uygulandı.

ConA enjeksiyonundan sonra üçüncü gününde, lakrimal akışkanda TNF- α , MMP-9 ve IL-8 seviyeleri bir ELISA analizi aracılığıyla ölçüldü.

20 Aslında ConA ile endüksiyondan sonra, lakrimal sıvıda MMP-9 ve sitokinler seviyelerinin, kuru gözlü hastalara olana benzer bir şekilde dramatik olarak arttığı iyi bilinmektedir (Luo ve diğerleri IOVS 2004, 45, 4293-4301).

25 Veriler Tablo 3'te gösterilmektedir. Bu buluşa göre ağırlıkça %0.001'de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle topikal tedavi, taşıyıcıyla ilgili (%0.2 SH ile tedavi edilen grup) TNF- α ve IL-8 ($p < 0.05$; $p < 0.001$) seviyelerini anlamlı şekilde azalttı. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde olmasa dahi, taşıyıcıyla ilgili MMP-9 seviyelerinin bir azaltılması ayrıca gözlemlendi.

Tablo 3

Biyomarkörler (lakrimal seviyeler) pg/ml	Taşıyıcı (ortalama±DS)	Hidrokortizon (ortalama±DS)
TNF-alfa	289.2±28.6	281.2±12.3*
IL-8	627±57	221±30**
MMP-9	11±1.8	9.3±2.8

*p<0.05; **p<0.001; istatistiksel analiz t testi aracılığıyla gerçekleştirildi.

- İlaveten, ConA enjeksiyonundan sonra birinci, ikinci ve üçüncü günde, lakrimal hacim, Schirmer testi ve lakrimal film parçalanması (TBUT) aacılığıyla değerlendirildi. Schirmer şeritler, arka inferior (yani temporal) fornixe 60 saniye dikkatli şekilde yerleştirildi, ve ıslak alan, lakrimal hacim indisi olarak milimetre olarak ayrıldı. Lakrimal film parçalanması
- 5 TBUT (Gözyaşı parçalanması süresi), alt göz kapağı üzerinde steril PBS'de 5 µl %2 sodyum floresini damlatmadan sonra belirlendi. Floresin, göz kapaklarının bir elle göz-kırılması aracılığıyla kornea üzerinde dağıtıldı. Göz açma süresi, floresin sinyallerinin geliştirilmesi için kornea üzerinde (floresan kaybeden kuru alanlar) birinci siyah nokta veya şerit görünene kadar kobalt mavi filtreli bir yarı lamba (Sbisà, Floransa, İtalya) altında kaydedildi.
- 10 Veriler, Tablo 4'te gösterilmektedir. Bu buluşa göre ağırlıkça % 0.001'de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle topikal tedavi sırasıyla Schirmer testi ve TBUT yoluyla ölçülen (p<0.05; p<0.01) lakrimal hacim ve lakrimal bütünlüğü anlamlı şekilde koruyabilir.

Tablo 4

Lakrimal hacim (mm)	Taşıyıcı (ortalama±DS)	Hidrokortizon (ortalama±DS)
Gün 1	4.5±1	7.1±2.1*
Gün 2	4.1±0.7	7.5±1.5*
Gün 3	4.5±1.2	7.8±1.2*
TBUT (saniye)	Taşıyıcı (ortalama±DS)	Hidrokortizon (ortalama±DS)
Gün 1	10±1	22±1.7**
Gün 2	9±0.9	20.8±2**

Lakrimal hacim (mm)	Taşıyıcı (ortalama±DS)	Hidrokortizon (ortalama±DS)
Gün 3	8±0.9	20±1**

*p<0.05; **p<0.01; istatistiksel analiz, t testiyle gerçekleştirildi.

Çalışma II (Atropin-kaynaklı model)

Altı erkek Yeni Zelanda Harlan tavşanı aşağıdaki şemaya göre 2 gruba (3 hayvan/grup) rastgele dağıtıldı:

Grup I - Kontrol formülasyonu: ağırlıkça %0.2’de sodyum hiyaluronat (SH) içeren taşıyıcı;

5 **Grup II** - Formülasyon A: ağırlıkça %0.001 hidrokortizon sodyum fosfat (bu buluşa göre Deney 1) içeren göz damlaları formunda oftalmik farmasötik bileşim.

10 %1 atropin sülfatın (30 µl) bir oftalmik çözeltisi, bir deneysel kuru göz durumuna neden olmak için her bir gözün inferior konjunktival kesesine 12 saat boyunca dört kez damlatıldı (Burgalassi ve diğerleri, Oftalmik Res. 31, 229-235, 1999). Atropin sülfatın her bir dozunun uygulanmasından onbeş dakika sonra, her bir göze, 30 µl hidrokortizon veya taşıyıcı verildi.

Atropinin birinci damlatılmasından 24 saat sonra, lakrimal hacim, Schirmer testi aracılığıyla değerlendirildi. Schirmer şeritleri, arka inferior (yani temporal) fornikse 60 saniye dikkatli şekilde yerleştirildi, ve ıslak alan, lakrimal hacim indisi olarak milimetre olarak okundu.

15 Atropinin birinci damlatılmasından 24 saat sonra, lakrimal film parçalanması TBUT (Gözyaşı parçalanması süresi) göz kapağı üzerinde steril PBS’de 5 µl %2 sodyum floresinin damlatılmasından sonra ayrıca belirlendi. Floresin, göz kapaklarının bir elle göz kırılması aracılığıyla kornea üzerinde dağıtıldı. Göz açma süresi, floresin sinyallerinin geliştirilmesi için kornea üzerinde (floresan kaybeden kuru alanlar) birinci siyah nokta veya şerit görünene kadar kobalt mavi filtreli bir yarık lamba (Sbisà, Floransa, İtalya) altında kaydedildi.

20 Veriler, Tablo 5’te gösterilmektedir. Bu buluşa göre ağırlıkça % 0.001’de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle topikal tedavi sırasıyla Schirmer testi ve TBUT yoluyla ölçülen (p<0.01) lakrimal hacim ve lakrimal bütünlüğü anlamlı şekilde koruyabilir.

Tablo 5

Parametre	Taşıyıcı (ortalama±DS)	Hidrokortizon (ortalama±DS)
Lakrimal hacim (mm)	7±1.4	10.3±0.8*
TBUT (saniye)	7.1±1.7	19.3±2.6*

*p<0.01; istatistiksel analiz, t testi aracılığıyla yerine getirildi.

Bu buluşa göre bir oftalmik farmasötik bileşimde bir ağırlıkça %0.001 hidrokortizon konsantrasyonu dolayısıyla, tercihen ağırlıkça % 0.2'lik konsantrasyonda sodyum hiyaluronatın eşzamanlı varlığı, oftalmik bileşime psödoplastik, mukoz adhezif ve mukomimetik karakteristik özellikler sunduğundan- bu ikincisini, göz yüzeyi üzerinde bulunma süresini arttırarak ve bu nedenler ayrıca biyoyararlanımını arttırarak korneayla temas halinde hidrokortizonu "mekanik olmadan" koruyabilir kılar- hayvan üzerinde başlatılan enflamatuar süreçlere karşı olmada etkili olduğunu kanıtladı.

Sonuç olarak, elde edilen veriler, uygun bir miktarda uygun bir lakrimal ikameyle (örneğin, ve tercihen, sodyum hiyaluronat) kombinasyon halinde ağırlıkça %0.001'de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle kuru göz sendromu tedavisinin, hem ConA-kaynaklı hem atropin-kaynaklı kuru göz hayvan modelinde etkili olduğunu gösterir.

Özellikle, Çalışma I'de, uygun bir miktarda uygun bir lakrimal ikameyle (örneğin, ve tercihen, sodyum hiyaluronat) kombinasyon halinde ağırlıkça %0.001'de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle tedavi, göz yaşlarında MMP-9, TNF- α ve IL-8 seviyelerini azaltabildiğini ve bir fizyolojik seviyede lakrimal hacim, aynı zamanda lakrimal bütünlüğü koruyabildiğini kanıtlamıştır.

Uygun bir miktarda uygun bir lakrimal ikameyle (örneğin, ve tercihen, sodyum hiyaluronat) kombinasyon halinde ağırlıkça %0.001'de hidrokortizon içeren bir oftalmik farmasötik bileşimle topikal tedavi, atropin-kaynaklı kuru göz hayvan modelinde dahi, fizyolojik seviyelerde lakrimal fonksiyonu koruyabildi.