



(19) **UA** (11) **74 563** (13) **C2**
(51) МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002064760, 14.10.2000

(24) Дата начала действия патента: 16.01.2006

(30) Приоритет: 12.11.1999 DE 199 54 516.2

(46) Дата публикации: 15.01.2006 A61K 31/55
20060101CFI20051220RHUA A61P
37/08 20060101ALI20051220RHUA
A61K 9/08
20060101CLI20051220RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP00/10122, 20001014

(72) Изобретатель:

Душлер Герольд, DE,
Трах Волькер, DE

(73) Патентовладелец:

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(54) ВОДНЫЙ РАСТВОР ЭПИНАСТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ РЕАКЦИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ
РИНИТЕ ИЛИ КОНЪЮНКТИВИТЕ

(57) Реферат:

В заявке описаны предназначенные для
местного применения водные растворы, которые
содержат эпинастин, который может
присутствовать в виде рацемата, его
энантиомеров или виде его фармакологически
приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Официальный бюлетьень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2006, N 1, 15.01.2006. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **74 563** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002064760, 14.10.2000

(24) Effective date for property rights: 16.01.2006

(30) Priority: 12.11.1999 DE 199 54 516.2

(46) Publication date: 15.01.2006A61K 31/55
20060101CFI20051220RHUA A61P
37/08 20060101ALI20051220RHUA
A61K 9/08
20060101CLI20051220RHUA

(86) PCT application:
PCT/EP00/10122, 20001014

(72) Inventor:
DUSCHLER GEROLD, DE,
TRACH VOLKER, DE

(73) Proprietor:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH, DE

(54) **AQUEOUS SOLUTIONS CONTAINING EPINASTINE FOR TREATING LATE PHASE OF ALLERGIC
REACTION IN ALLERGIC RHINITIS OR CONJUNCTIVITIS**

(57) Abstract:

The invention relates to topically applied aqueous solutions containing epinastine, optionally in the form of its racemate, its enantiomers or its pharmacologically suitable acid addition salts.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 1, 15.01.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **74 563** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002064760, 14.10.2000

(24) Дата набуття чинності: 16.01.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 12.11.1999 DE 199 54 516.2

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.01.2006A61K 31/55
20060101CFI20051220RHUA A61P
37/08 20060101ALI20051220RHUA
A61K 9/08
20060101CLI20051220RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP00/10122, 20001014

(72) Винахідник(и):
Душлер Герольд , DE,
Трах Волькер , DE

(73) Власник(и):
БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(54) ВОДНИЙ РОЗЧИН ЕПІНАСТИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПІЗНЬОЇ ФАЗИ РЕАКЦІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ
АБО КОН'ЮКТИВІТІ

(57) Реферат:

У заявці описується призначені для місцевого
застосування водні розчини, які містять
епінастин, необов'язково у вигляді його рацемату,

його енантіомерів, а також необов'язково у
вигляді його фармакологічно прийнятних
кисотно-адитивних солей.

Опис винаходу

Даний винахід стосується призначених для місцевого застосування водних розчинів, які містять епінастин, необов'язково у вигляді його рацемата; його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей.

Під алергійними реакціями ока (далі очні алергійні реакції) мається на увазі ряд обумовлених по-різному клінічних картин. Як приклад очних алергійних реакцій варто назвати сезонний алергійний кон'юнктивіт, цілорічний алергійний кон'юнктивіт, кон'юнктивіт клітин із гігантським ядром, вернальний кератокон'юнктивіт, а також атопічний кератокон'юнктивіт. Як приклади алергійних реакцій носа (далі назальні алергійні реакції) варто назвати сезонний алергійний риніт, а також цілорічний алергійний риніт.

Імунологічний механізм, який лежить в основі очних і назальних алергійних реакцій, включає, зокрема, запальні процеси, обумовлені дією гістаміну. Алергійні реакції, обумовлені вивільненням гістаміну, виявляються вже на ранній стадії вищезгаданих очних і назальних алергійних реакцій.

Крім того, причиною очних і назальних алергійних реакцій може бути вивільнення інших медіаторів тучних клітин, а також токсичних еозинофільних гранулопротеїнів і ферментів. Приплив нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока, а також слизової оболонки носа приводить при цьому до настання більш пізньої реакції (реакція в пізній фазі, далі РПФ). РПФ виявляється зазвичай через 3-6 год. після викликаного початково дією гістаміну алергійної реакції. РПФ характеризується, зокрема, виникненням дилатації судин і хемозу, а також набряком кон'юнктиви (сполучної оболонки ока), так само як і слизової оболонки носа.

При використанні протигістамінних засобів можна чинити протидію реакціям, обумовленим дією гістаміну, однак впливати на приплив нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока, а також слизової оболонки носа шляхом введення антигістамінних засобів не вдається.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу було покладено задачу одержати призначені для місцевого застосування водні розчини, які приглушують приплив нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока, а також слизової оболонки носа, і тим самим знизити можливість появи або перешкоджати появі РПФ, і які згідно з цим характеризуються більшою тривалістю своєї дії.

Несподіваним чином було встановлено, що призначені для місцевого застосування водні розчини, які містять епінастин, необов'язково у вигляді його рацемата, його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, можна використовувати для вирішення покладеної в основу даного винаходу задачі, оскільки вони приглушують приплив нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока, а також слизової оболонки носа, а тим самим знижують можливість появи або перешкоджають появі РПФ, і згідно з цим характеризуються більшою тривалістю своєї дії.

Сполуку епінастин (3-аміно-9,13b-дигідро-1H-добенз-[c,f]імідазол[1,5-a]-азетн), а також її кислотно-адитивні солі вперше описано в заявці P3008944.2.

Дію призначених для місцевого застосування розчинів, які містять епінастин, як інгібіторів припливу еозинофілів і нейтрофілів, підтверджено на моделі так званої "пасивної очної анафілаксії" на пацюках.

Опис досліду

Через 72 год. після сенсibiliзації пацюків шляхом ін'єкції антисироватки у повіки піддослідних тварин в останніх індукували повторне провокування шляхом внутрішньовенного введення овальбуміну. Частину піддослідних тварин за 15 хв. до введення овальбуміну піддавали попередній обробці шляхом введення в кон'юнктивальний мішок розчину, що містить епінастин згідно з винаходом. Через 2 год. після введення овальбуміну піддослідних тварин умертвляли й досліджували сполучну оболонку на вміст у ній еозинофілів і нейтрофілів, а також визначали грануляцію тучних клітин.

Результати

Вміст еозинофілів у тварин, підданих попередній обробці розчином, який містить епінастин (0,05-0,5%) згідно з винаходом, виявився значно нижчим.

Вміст лімфоцитів у сполучній оболонці ока у тварин, підданих попередній обробці розчином, який містить епінастин згідно з винаходом, виявився також значно нижчим ($p < 0,01$).

У тварин, підданих попередній обробці розчином, який містить епінастин згідно з винаходом, було встановлено приблизно 35%-ве придушення дегрануляції тучних клітин.

Таким чином, винахід стосується призначених для місцевого застосування водних розчинів, які містять епінастин, необов'язково у вигляді його рацемата, його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, з концентрацією від 0,005 до 0,5, у бажаному варіанті від 0,02 до 0,1, а в оптимальному варіанті від 0,03 до 0,07 мг/мл розчину.

Згідно з винаходом, бажаними є вищезгадані призначені для місцевого застосування водні розчини, що містять епінастин гідрохлорид.

Придатними водними розчинниками є фізіологічно сумісні водні розчинники, особливо бажані фізіологічно сумісні розчини повареної солі.

Згідно з винаходом, у бажаному варіанті одержують призначені для місцевого застосування розчини, які зазвичай містять від 0,005 до 0,5, у бажаному варіанті від 0,02 до 0,1, у найбажанішому варіанті від 0,03 до 0,07 мг/мл епінастину, необов'язково у вигляді його рацемата, його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, а також фізіологічні розчини повареної солі у функції основного носія. рН розчинів згідно з винаходом встановлюють за допомогою придатної для цієї мети буферної системи в діапазоні значень від 6,5 до 7,2. Препарати, крім того, можуть містити звичайні

фармацевтично сумісні допоміжні речовини, консерванти, стабілізатори і/або підсилювачі penetрації.

Бажаним носієм, який можна використовувати в розчинах за винаходом, є очищена вода і бажано фізіологічний розчин повареної солі.

До використовуваних згідно з винаходом допоміжних засобів, не обмежуючи при цьому ніяким чином обсягу винаходу, належать регулятори в'язкості, такі як полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлоза, поллоксамери, карбоксиметилцелюлоза, карбомер і гідроксіетилцелюлоза.

До бажаних консервантів, які можна використовувати в розчинах за винаходом, належать, не обмежуючи при цьому ніяким чином обсягу винаходу, бензалконійхлорид, хлорбутанол, тимерозал, фенілтретъацетат і фенілтретънітрат.

З підсилювачів penetрації можна назвати, наприклад, поверхнево-активні речовини, певні органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид та інші сульфоксиди, диметилацетамід і піролідон, певні аміди гетероциклічних амінів, гліколі, такі як пропіленгліколь, пропіленкарбонат, олеїнову кислоту, алкіламіни та їхні похідні, різноманітні катіонні, аніонні, неіонні та амфотерні поверхнево-активні речовини і тому подібні.

В міру необхідності або доцільності в розчини можуть додаватися засоби для надання їм тоничності. До таких засобів належать, не обмежуючи при цьому ніяким чином обсягу винаходу, солі, і насамперед хлористий натрій, хлористий калій, маніт і гліцерин або інші фізіологічно сумісні засоби, придатні для надання цим розчинам тоничності.

Для встановлення необхідного значення рН можна використовувати різноманітні буфери, оскільки отриманий препарат має фізіологічну сумісність. До відповідних буферів належать ацетатний буфер, цитратний буфер, фосфатний буфер і боратний буфер.

Такою ж мірою до фізіологічно прийнятних антиоксидантів для використання згідно з винаходом, не обмежуючи при цьому ніяким чином обсягу винаходу, належать метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутилований гідроксіанізол і бутилований гідрокситолуол.

Іншими компонентами-носіями, які можна вводити в розчини згідно з винаходом, є хелатоутворювальні засоби. Бажаним хелатоутворювальним засобом є динатрійедетат (Na-ЕДТК), хоча замість або разом із динатрійедетатом можливе також використання й інших хелатоутворювальних засобів.

Вищезгадані призначені для місцевого застосування водні розчини згідно з винаходом можна наносити або на сполучну оболонку ока, або на слизову оболонку носа. За даним винаходом розчини, призначені для лікування очей і для лікування носа, є рівноцінними.

Задачею даного винаходу, крім розроблення запропонованих вищезгаданих розчинів, є також застосування цих призначених для місцевого застосування водних розчинів для придушення припливу нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока або в тканину слизової оболонки носа.

Задачею даного винаходу є також застосування епінастину, необов'язково у вигляді його рацемата, його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, для одержання призначених для місцевого застосування запропонованих водних розчинів для лікування ушкоджень сполучної оболонки ока або слизової оболонки носа, терапевтичний вплив яких включає придушення припливу нейтрофілів та еозинофілів у тканину сполучної оболонки ока або слизової оболонки носа при алергічних реакціях.

Бажаним є застосування для придушення РПФ, особливо бажаним - для лікування вищезгаданих захворювань.

Нижче винахід докладніше пояснюється на наведених у таблиці 1 прикладах, які ніяким чином не обмежують його обсягу.

Таблиця 1							
	Розчин 1 0,05%-вий [г/100мл]	Розчин 2 0,01%-вий [г/100мл]	Розчин 3 0,05%-вий [г/100мл]	Розчин 4 0,10%-вий [г/100мл]	Розчин 5 0,01%-вий [г/100мл]	Розчин 6 0,05%-вий [г/100мл]	Розчин 7 0,10%-вий [г/100мл]
Епінастин гідрохлорид	0,0500	0,0100	0,0500	0,1000	0,0100	0,0500	0,1000
Na-ЕДТК	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500	-	-	-
Хлористий натрій	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
Дигідрат дигідрофосфату натрію	0,7800	0,7800	0,7800	0,7800	0,4100	0,4100	0,4100
Бензалконійхлорид	0,0101	0,0101	0,0101	0,0101	0,0101	0,0101	0,0101
Гідроксид натрію	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	-	-	-
Дигідрат дигідрофосфату натрію					0,6500	0,6500	0,6500
Гідроксіетилцелюлоза	-	-	-	-	0,1000	0,1000	0,1000
Вода	99,4198	99,4598	99,4198	99,3698	99,0749	99,0349	99,9849
	100,8100	100,8100	100,8100	100,8100	100,7550	100,7550	100,7550

Формула винаходу

1. Водний розчин, призначений для місцевого застосування, для лікування пізньої фази реакції при алергічному риніті або кон'юктивіті, який містить:

а) епінастин як активну речовину, необов'язково у вигляді його рацемату, його енантіомерів, а також необов'язково у вигляді його фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, з концентрацією від 0,0005 до 0,1 мас. %,

б) воду або фізіологічний розчин кухонної солі як розчинник,

в) буфер для встановлення значення рН від 6,5 до 7,2, необов'язково з додаванням гідроксиду натрію,

г) консервант,

та необов'язково

д) хелатоутворювальні засоби,

е) в'язучі засоби,

є) підсилювачі penetрації,

ж) антиоксиданти,

з) і/або фізіологічно сумісні засоби для надання тоничності розчину.

2. Розчин за п. 1, який відрізняється тим, що діючою речовиною є гідрохлорид епінастину.

3. Розчин за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що в'язучий засіб вибирають із групи, яка включає полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, полоксамери, карбоксиметилцелюлозу, карбомер та гідроксіетилцелюлозу.

4. Розчин за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що консервант вибирають із групи, яка включає бензалконійхлорид, хлорбутанол, тимерозал, фенілртутьацетат та фенілртутьнітрат.

5. Розчин за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що підсилювач penetрації вибирають із групи, яка включає диметилсульфоксид, диметилацетамід, піролідон, пропіленгліколь, пропіленкарбонат та олеїнову кислоту.

6. Розчин за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що засіб для надання тоничності вибирають із групи, яка включає хлористий натрій, хлористий калій, маніт та гліцерин.

7. Розчин за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що буфер вибирають із групи, яка включає ацетатний буфер, цитратний буфер, фосфатний буфер та боратний буфер.

8. Розчин за будь-яким з пп. 1-7, який відрізняється тим, що антиоксидантний засіб вибирають із групи, яка включає метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутиловий гідроксіанізол та бутиловий гідрокситолуол.

9. Розчин за будь-яким з пп. 1-8, який відрізняється тим, що хелатоутворювальним засобом є динатрійедетат.

10. Розчин за будь-яким з пп. 1-9 який відрізняється тим, що містить гідрохлорид епінастину як активну речовину в кількості від 0,05 до 0,1 мас. %.

11. Розчин за будь-яким з пп. 1-10, який відрізняється тим, що містить як розчинник воду, гідрохлорид епінастину, хлористий натрій, дигідрат гідрофосфату натрію, бензалконійхлорид, гідроксіетилцелюлозу та необов'язково натрій-ЕДТК і гідроксид натрію.

12. Розчин за будь-яким з пп. 1-11, який відрізняється тим, що його застосовують для виготовлення препаратів для лікування пізньої фази реакції при алергічному риніті або кон'юнктивіті.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 1, 15.01.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 4 5 6 3 C 2

U A 7 4 5 6 3 C 2