



(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/08 (2006.01); *A61K 31/436* (2006.01); *A61K 47/36* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01); *A61P 27/02* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015154022, 27.05.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.05.2014

Дата регистрации:
12.10.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.06.2013 JP 2013-119946

(43) Дата публикации заявки: 14.07.2017 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 12.10.2018 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.01.2016

(86) Заявка РСТ:
JP 2014/063961 (27.05.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/196412 (11.12.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, 4А,
Деловой комплекс VolloevCenter, 2-й этаж,
фирма "Бейкер и Макензи - Си-Ай-Эс,
Лимитед", Белкову В.М.

(72) Автор(ы):

НАКАМУРА Рицуро (JP)

(73) Патентообладатель(и):

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

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20090176737 A1, 09.07.2009. JP 2005247795 A, 15.09.2005. JP 2006232822 A, 07.09.2006. JP 2013010754 A, 17.01.2013. JP 2011098960 A, 19.05.2011.

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЦВИТТЕРИОННЫХ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и предназначена для подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на мягких контактных линзах, содержащих цвиттерионный материал. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный

материал, включает пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль. При этом рН указанной композиции составляет 5,5 или выше. Также обеспечиваются способы подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на мягких контактных линзах,

содержащих цвиттерионный материал, и применение указанной композиции. Использование группы изобретений позволяет получить прозрачную офтальмологическую композицию и эффективно ингибировать

адсорбцию пранопрófена и/или его соли на мягких контактных линзах, содержащих цвиттерионный материал. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 3 табл., 3 пр.

R U 2 6 6 9 5 5 8 C 2

R U 2 6 6 9 5 5 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/08 (2006.01); *A61K 31/436* (2006.01); *A61K 47/36* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01); *A61P 27/02* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015154022, 27.05.2014**(24) Effective date for property rights:
27.05.2014Registration date:
12.10.2018

Priority:

(30) Convention priority:
06.06.2013 JP 2013-119946(43) Application published: **14.07.2017 Bull. № 20**(45) Date of publication: **12.10.2018 Bull. № 29**(85) Commencement of national phase: **11.01.2016**(86) PCT application:
JP 2014/063961 (27.05.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/196412 (11.12.2014)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, per. Grivtsova, 4A,
Delovoj kompleks BolloevCenter, 2-j etazh, firma
"Bejker i Makenzi - Si-Aj-Es, Limited", Belkovu
V.M.**

(72) Inventor(s):

NAKAMURA Ritsuko (JP)

(73) Proprietor(s):

**SENDZYU FARMASYUTIKAL KO., LTD.
(JP)**(54) **OPHTHALMIC COMPOSITION FOR ZWITTERIONIC SOFT CONTACT LENSES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine, namely, ophthalmology, and is intended to suppress the adsorption of pranoprofen and/or its pharmaceutically acceptable salt on soft contact lenses containing zwitterionic material. Ophthalmic composition for soft contact lenses containing a zwitterionic material includes pranoprofen and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and chondroitin sulfate and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof. pH of said composition is 5.5 or higher. Also provided

are methods for suppressing the adsorption of pranoprofen and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof on soft contact lenses containing a zwitterionic material and the use of said composition.

EFFECT: use of a group of inventions makes it possible to obtain a transparent ophthalmic composition and effectively inhibit the adsorption of pranoprofen and/or its salt on soft contact lenses containing zwitterionic material.

9 cl, 3 tbl, 3 ex

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции для цвиттерионных мягких контактных линз, которая является прозрачной и способна к подавлению адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных мягких контактных линзах. Настоящее изобретение также относится к способу подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных мягких контактных линзах.

Предшествующий уровень техники

Пранопрофен и/или его соль подавляют биосинтез простагландина, ответственного за воспаление или боль. В области офтальмологии их широко применяют для облегчения таких симптомов, как покраснение и жжение в глазах, и для профилактики или лечения блефарита, конъюнктивита, склерита, включая эписклерит, послеоперационного воспаления, переднего увеита, и тому подобного. Описаны различные фармацевтические рецептуры офтальмологических композиций, содержащих пранопрофен и/или его соль. Например, в Патентном документе 1 показано, что офтальмологический агент, содержащий пранопрофен и хондроитинсульфат или его соль, может ослаблять стимуляцию, индуцированную пранопрофеном. Отмечается, что офтальмологические композиции, которые могут применяться при ношении контактных линз, необходимо составлять таким образом, чтобы подавлялась адсорбция лекарств на контактных линзах. Методика получения рецептуры, раскрытая в Патентном документе 1, не рассматривает влияние лекарств на контактные линзы и не раскрывает фармацевтическую рецептуру для офтальмологических композиций, которые можно применять при ношении контактных линз.

В то же время, недавно разработаны одноразовые или предназначенные для длительного ношения мягкие контактные линзы (далее могут обозначаться как МКЛ), и таким образом, увеличилось число людей, носящих мягкие контактные линзы. Многие неионные материалы и анионные материалы стандартно применяют в качестве материалов для МКЛ, но цвиттерионные материалы недавно стали использовать в практических приложениях в качестве материалов для МКЛ, которые могут подавлять накопление, например, белков, липидов и клеточных фрагментов из слезной жидкости на поверхности линз. Для повышения удобства ношения контактных линз существует необходимость в глазных каплях, которые можно применять при ношении цвиттерионных МКЛ (глазные капли для цвиттерионных МКЛ). Необходимо, чтобы глазные капли для МКЛ оказывали необходимые терапевтические эффекты и их рецептуру необходимо составлять так, чтобы не оказывать побочных эффектов на цвиттерионные МКЛ. Необходимо, чтобы глазные капли для цвиттерионных МКЛ оказывали необходимые терапевтические эффекты, а их рецептуры не оказывали влияния на цвиттерионные МКЛ. Адсорбция лекарственных веществ в глазных каплях для цвиттерионных МКЛ мягкими контактными линзами вызывает деформацию линз и снижает комфорт во время их применения и тому подобное, и кроме того, может нарушать необходимые фармакологические эффекты в отношении слизистой оболочки глаз, что позволяет предположить, что подавление адсорбции лекарств на цвиттерионных мягких линзах является важной проблемой глазных капель для цвиттерионных МКЛ.

Для подавления адсорбции лекарств на мягких контактных линзах в глазных каплях для МКЛ стандартно разработаны фармацевтические рецептуры, содержащие избранное лекарство, которое с трудом адсорбируется МКЛ; компонент, подавляющий адсорбцию лекарства МКЛ, и другое. Например, в Патентном документе 2 описана композиция для МКЛ, включающая аминокислоту, ее соль, кислый мукополисахарид, его соль, или

циклодекстрин, вместе с основным лекарством, полученным из аминосоединения, имеющего вторичную или третичную аминогруппу; и имеющая рН от 3,5 до 4,8, в качестве фармацевтической рецептуры, способной к подавлению адсорбции основного лекарства на МКЛ.

5 Документы из предшествующего уровня техники

Патентные документы

Патентный документ 1: Японская выложенная заявка на патент №2005-239682

Патентный документ 2: WO 2007/77783

Изложение сущности настоящего изобретения

10 Проблемы, решаемые настоящим изобретением

Однако в Патентном документе №2 не рассматриваются абсорбирующие свойства в отношении пранопрофена и/или его соли для цвиттерионных МКЛ, хотя документ и имеет отношение к этому веществу. Аминосоединения, содержащие вторичную или третичную аминогруппу, охватывают различные лекарственные средства, и свойства адсорбции лекарственных средств на МКЛ меняются в зависимости от иной структуры, чем аминогруппа. Поскольку поверхность МКЛ обладает множеством различных свойств, например, в зависимости от наличия ионов и типа ионов, свойства адсорбции лекарств на МКЛ нужно рассматривать в зависимости от материалов МКЛ. Фактически, автор настоящего изобретения показал, что цвиттерионные МКЛ сталкиваются со специфической проблемой высокой адсорбции пранопрофена и/или его соли, в отличие от неионных МКЛ или анионных МКЛ (см. Опытный пример 1, описанный ниже).

Хотя рН должен быть установлен на 4,8 или ниже в соответствии с Патентным документом 2, автор настоящего изобретения показал, что существует проблема, заключающаяся в том, что когда в офтальмологических композициях для МКЛ, содержащих пранопрофен и/или его соль, подводят рН примерно до 4,8 или ниже, офтальмологические композиции становятся мутными, и таким образом, не могут иметь практического применения (см. Опытный пример 1, описанный ниже).

В контексте таких обычных методик фармацевтическая рецептура, являющаяся прозрачной, должна быть составлена со значительным учетом свойств адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ для практического применения офтальмологических композиций для цвиттерионных МКЛ, содержащих пранопрофен и/или его соль.

Соответственно, задачей настоящего изобретения является разработка методики обеспечения прозрачной офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, содержащей пранопрофен и/или его соль, и подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ.

Средства решения проблемы

Интенсивные исследования автора настоящего изобретения для решения вышеописанных проблем позволили установить, что прозрачный внешний вид достигается, а адсорбция пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ может эффективно подавляться путем добавления хондроитинсульфата и/или его соли к офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, содержащей пранопрофен и/или его соль, и установления рН офтальмологической композиции на 5,5 или выше. Настоящее изобретение было выполнено посредством дополнительных исследований на основе этих наблюдений.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает следующие аспекты.

Пункт 1. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз, включающая пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль, и

хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеющая рН 5,5 или выше.

5 Пункт 2. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз по п. 1, где хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодная соль являются хондроитинсульфатом натрия.

Пункт 3. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз по п.п. 1 или 2, содержащая 0,05-3 вес./об. % хондроитинсульфата и/или его фармацевтически пригодной соли.

10 Пункт 4. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз по п.п. 1 или 3, где рН офтальмологической композиции составляет от 5,5 до 9.

Пункт 5. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз по любому из п.п. 1-4, содержащая 0,001-0,5 вес./об. % пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли.

15 Пункт 6. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных мягких контактных линз по любому из п.п. 1-5, являющаяся глазными каплями для цвиттерионных мягких контактных линз.

Пункт 7. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на цвиттерионных мягких контактных линзах, включающий: добавление хондроитинсульфата и/или его фармацевтически пригодной соли к офтальмологической 20 композиции для цвиттерионных мягких контактных линз, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль, и доведение рН офтальмологической композиции до 5,5 или выше.

Пункт 8. Применение жидкости, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и 25 имеющей рН 5,5 или выше, для получения офтальмологической композиции для цвиттерионных мягких контактных линз.

Пункт 9. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на цвиттерионных мягких контактных линзах, включающий этап 30 обеспечения контакта цвиттерионных мягких контактных линз с жидкостью, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеющей рН 5,5 или выше.

Технические результаты настоящего изобретения

Поскольку офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно 35 настоящему изобретению обеспечивает подавление адсорбции пранопрофена и/или его соли в офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, терапевтические эффекты пранопрофена и/или его соли могут быть успешно достигнуты без влияния на цвиттерионные МКЛ. В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению хондроитинсульфат и/или его соль позволяет не 40 только подавить адсорбцию пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ, но также увлажнять слизистую оболочку глаза для устранения дискомфорта при ношении цвиттерионных МКЛ.

Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению предупреждает мутность, вызванную установлением рН 45 офтальмологической композиции примерно при 4,8 или ниже, при содержании пранопрофена и/или его соли, с обеспечением прозрачной офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ. Использующийся в настоящей заявке термин «прозрачная» означает состояние офтальмологической композиции, при котором пранопрофен и/или его соль не вызывают мутности, и охватывает не только прозрачное

и бесцветное состояние, но также прозрачное и окрашенное состояние, обусловленное окраской других компонентов.

Варианты осуществления настоящего изобретения

1. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ.

5 Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению содержит пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеет рН 5,5 или выше. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению далее описана подробно. Используемый в настоящей заявке термин
10 «офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ» означает композицию, используемую в контакте с цвиттерионными МКЛ в области офтальмологии. Используемый в настоящей заявке термин единицы «вес./об. %» для концентрации каждого компонента означает процентное содержание при отношении массы к объему, и применяется в качестве синонима для г/100 мл.

15 Офтальмологическая композиция для МКЛ согласно настоящему изобретению содержит пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль. Пранопрофен, который также обозначается как α -метил-5Н-[1]-бензопирано[2,3-*b*]пиридин-7-уксусная кислота, является известным соединением с признанным противовоспалительным эффектом в области офтальмологии.

20 Соли пранопрофена могут быть любыми фармацевтически пригодными солями без ограничения, и их примеры включают соли металлов, такие как соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния, и соли алюминия; и соли органических оснований, такие как соль триэтиламина, соль диэтиламина, соль морфолина, и соль пиперазина. Эти соли пранопрофена можно применять по отдельности или в комбинации из двух или
25 более из них.

В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению одно из пранопрофена и его солей можно применять по отдельности, или два или более можно использовать в комбинации. Пранопрофен является предпочтительным из пранопрофена и его солей.

30 В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению концентрация пранопрофена и/или его соли предпочтительно установлена в соответствии с приложениями для офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ или тому подобному. Концентрация составляет, например, от 0,001 до 0,5 вес./об. %, предпочтительно от 0,01 до 0,2 вес./об. %, более предпочтительно от 0,01 до 0,1 вес./
35 об. %.

Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению дополнительно содержит хондроитинсульфат и/или его соль.

Хондроитинсульфат является соединением, известным как кислый мукополисахарид, имеющий структуру сульфатированной сахарной цепи, состоящей из двух чередующихся
40 сахаров, D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина.

Соли хондроитинсульфата могут быть любыми фармацевтически пригодными солями без ограничения, и их примеры включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия. Из этих солей предпочтительной является соль натрия. Соли хондроитинсульфата могут применяться по отдельности или в комбинации из двух или
45 более из них.

Хондроитинсульфат и/или его соль, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены из любого материала без ограничения, и могут быть получены из любых организмов, например, из хряща млекопитающих и рыб (например, хряща лосося и

акулы), микроорганизмов, синтетических материалов, и тому подобного. Из них особо предпочтительным источником является рыбий хрящ.

Средняя молекулярная масса хондроитинсульфата и/или его соли, используемых в настоящем изобретении, не ограничивается конкретным значением. Средняя молекулярная масса составляет, например, от 1,000 до 50,000, предпочтительно от 5,000 до 50,000, более предпочтительно от 5,000 до 20,000. Средняя молекулярная масса является средневязкостной молекулярной массой, полученной из предельной вязкости, измеренной с помощью Общей процедуры анализа, Определение вязкости, Способ 1; при этом вязкость определяли посредством вискозиметра с капиллярной трубкой, в соответствии с Японской Фармакопеей, 16 издание.

В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению одно из хондроитинсульфата и его солей можно применять отдельно, или два или более из них можно применять в комбинации. Из хондроитинсульфата и его солей предпочтительными являются соли хондроитинсульфата, и более предпочтительным является хондроитинсульфат натрия.

В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению концентрация хондроитинсульфата и/или его соли не ограничивается конкретными значениями, и составляет, например, от 0,05 до 3 вес./об. %. Для дополнительного улучшения эффекта супрессии адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ, концентрация хондроитинсульфата и/или его соли в офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет от 0,05 до 1 вес./об. %, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 вес./об. %.

Значение рН офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению устанавливают на 5,5 или выше. В офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению, хондроитинсульфат и/или его соль присутствует вместе с пранопрофеном и/или его солью, и значение рН установлено в таком диапазоне, который предупреждает развитие мутности в офтальмологической композиции, и таким образом, обеспечивает прозрачный внешний вид при подавлении адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ.

Для более эффективного подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ и для получения прозрачной офтальмологической композиции, рН офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет от 5,5 до 9, более предпочтительно от 6 до 8, еще более предпочтительно от 6,5 до 8.

Для доведения рН офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению в вышеуказанном диапазоне обычно используют регулятор рН, обычно применяемый в офтальмологических композициях. Примеры регуляторов рН включают щелочи, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия; и кислоты, такие как уксусная кислота, лимонная кислота, соляная кислота, фосфорная кислота, и виннокаменная кислота. Эти регуляторы рН можно применять по отдельности или в комбинации из двух или более из них. Примеры буферов включают фосфатные буферы, боратные буферы, цитратные буферы, тартратные буферы, ацетатные буферы, аминокислоты и треметамол. Эти буферы могут применяться по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению может факультативно содержать иные фармакологические компоненты,

чем пранопрофен и/или его соль, в дополнение к вышеуказанным компонентам.

Примеры таких фармакологических компонентов включают противовоспалительные агенты, такие как глицирризинат калия двузамещенный, аллантоин, эпсилон-аминокапроновая кислота, бромфенак, кеторолака трометамин, непафенак, берберина хлорид, берберина сульфат, натрия азулен сульфонат, цинка сульфат, цинка лактат и лизоцима хлорид; антигистаминные средства, такие как хлорфенирамина малеат и дифенгидрамина гидрохлорид; противоаллергические агенты, такие как натрия кромогликат, кетотифена фумарат, ацитазанолас, амлексанокс, пемироласт калия, траниласт и ибудиласт; антибиотики, такие как норфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, гентамицин и гатифлоксацин; витамины, такие как аскорбиновая кислота, флавин-аденин-динуклеотид натрия, цианокобаламин, пиридоксина гидрохлорид, токоферола ацетат, ретинола ацетат, ретинола пальмитат, пантенол, кальция пантотенат и натрия пантотенат; аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота, таурин и натрия хондроитинсульфат; антихолинэстеразы, такие как неостигмина метилсульфат; вазоконстрикторы, такие как нафазолин, тетрагидрозолин, эпинефрин, эфедрин, фенилэфрин и dl-метилэфедрин; терапевтические агенты для заболеваний конъюнктивального эпителия, такие как гиалуронат натрия; и сульфамидные препараты, такие как сульфадиазин, сульфизоксазол, сульфизоимидин, сульфадиметоксин, сульфаметоксипиридазин, сульфаметоксазол, сульфазтиолид, сульфаметомидин, сульфафеназол, сульфагуанидин, фталилсульфатиазол и сукцинилсульфатиазол. Указанные соединения могут быть в форме фармацевтически пригодных солей, или могут быть в форме других солей. Эти фармакологические компоненты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Концентрация этих фармакологических компонентов предпочтительно установлена в соответствии с типами фармакологических компонентов, применением офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, и тому подобным.

Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению может факультативно содержать добавки, такие как агенты для тоничности, солубилизирующие агенты, вязкие агенты, хелатирующие агенты, охлаждающие агенты, консерванты, стабилизаторы и сурфактанты, в дополнение к вышеуказанным компонентам.

Примеры агентов для тоничности включают сахариды, такие как сорбитол, глюкоза и маннитол; многоатомные спирты, такие как глицерин и пропиленгликоль; соли, такие как хлорид натрия; и борную кислоту. Эти агенты для тоничности можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Примеры солубилизирующих агентов включают неионные сурфактанты, такие как полиоксиэтилен-сорбитан-моноолеат, полиоксиэтилен-гидрогенированное касторовое масло, тилоксапол и плуроник; и многоатомные спирты, такие как глицерин и макрогол. Эти солубилизирующие агенты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Примеры вязких агентов включают водорастворимые полимеры, такие как поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, карбоксиповиниловый полимер, ксантановая камедь, натрия хондроитинсульфат и натрия гиалуронат; и целлюлозы, такие как гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропил-метилцеллюлоза, и натрия карбоксиметилцеллюлоза. Эти вязкие основания можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Примеры хелатирующих агентов включают эдетат, лимонную кислоту и ее соли. Эти хелатирующие агенты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

5 Примеры охлаждающих агентов включают 1-ментол, борнеол, камфару, и эвкалиптовое масло. Эти охлаждающие агенты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

10 Примеры консервантов включают сорбиновую кислоту и ее соли, бензойную кислоту и ее соли, метил-парагидроксибензоат, этил-парагидроксибензоат, пропил-парагидроксибензоат, хлорбутанол, хлоргексидина глюконат, борную кислоту, дегидроуксусную кислоту и ее соль, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, хлорид цинка, параклорометаксиленол, хлорокрезол, фенэтиловый спирт, полидрония хлорид, тиомерсал и дибутилгидрокситолуол. Эти консерванты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

15 Примеры стабилизаторов включают поливинилпирролидон, сульфиты, моноэтаноламин, глицерин, пропиленгликоль, циклодекстрин, декстран, аскорбиновую кислоту, эдетаты, таурин, токоферол, и дибутилгидрокситолуол. Эти стабилизаторы можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

20 Примеры сурфактантов включают неионные сурфактанты, такие как тилоксапол, полиоксиэтилен-гидрогенированное касторовое масло, полиоксиэтилен-полиоксипропилен блок-сополимер, полиоксиэтилен-сорбитановые сложные эфиры жирной кислоты, и октоксинол; амфотерные сурфактанты, такие как алкил-диаминоэтилглицин и лаурилдиметил бетаина аминокетат; анионные сурфактанты, такие как алкилсульфаты, N-ацил-таурина соли, полиоксиэтилен-алкилового эфира фосфаты и полиоксиэтилен-алкилового эфира сульфаты; и катионные сурфактанты, такие как алкил-пиридиния соли и алкиламиновые соли. Эти сурфактанты можно применять по отдельности или в комбинации двух или более из них.

Концентрацию этих добавок устанавливают в соответствии с типом добавок, применением офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, и тому подобным.

30 Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению может быть в форме рецептуры, содержащей воду в качестве растворителя, например, водного раствора, эмульсии, и тому подобного, предпочтительно в форме водного раствора.

35 Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению может быть произведена в соответствии с известными способами приготовления, в зависимости от применения, например, с использованием способа, описанного в Общих правилах приготовления в Японской Фармакопее, 16 издание.

40 Офтальмологическую композицию для цвиттерионных МКЛ согласно настоящему изобретению применяют в качестве продуктов для ухода за контактными линзами или тому подобных, таких как глазные капли, которые можно вносить в глаза с цвиттерионными МКЛ (глазные капли для цвиттерионных МКЛ); примочки для глаз, которыми можно промывать глаза с цвиттерионными МКЛ (глазные примочки для цвиттерионных МКЛ); растворы для смачивания цвиттерионных МКЛ, многоцелевые растворы для цвиттерионных МКЛ, растворы для очистки цвиттерионных МКЛ, и жидкости для хранения цвиттерионных МКЛ. Из них предпочтительными являются 45 глазные капли для цвиттерионных МКЛ и глазные примочки для цвиттерионных МКЛ, а более предпочтительными являются глазные капли для цвиттерионных МКЛ.

Цвиттерионные МКЛ, для которых применяется настоящее изобретение, являются

МКЛ, изготовленными из полимеров, полученных из мономеров, содержащих катионные группы, и мономеров, содержащих анионные группы в качестве ионных мономеров. Специфические примеры цвиттерионных МКЛ включают МКЛ, изготовленные из полимеров, содержащих катионные группы, такие как четвертичные аммонийные соли, и анионные группы, такие как карбоксильная группа, сульфонатная группа, и фосфатная группа. Материалы и способы получения цвиттерионных МКЛ описаны, например, в Японской выложенной патентной заявке №10-197831.

Цвиттерионные МКЛ, к которым применяется настоящее изобретение, могут иметь или высокое содержание воды, или низкое содержание воды, и они предпочтительно классифицируются как линзы с высоким содержанием воды, т.е. линзы IV группы (ионный мономер: 1 моль % или больше, содержание воды: 50% или больше), согласно Управлению контроля продуктов питания и лекарственных средств (FDA).

2. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ(П)

Настоящее изобретение также обеспечивает способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на цвиттерионных МКЛ, включающий добавление хондроитинсульфата и/или его соли к офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль, и доведение рН офтальмологической композиции до 5,5 или выше. Способ подавления адсорбции является предпочтительным для обеспечения офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ с эффективностью для подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ.

В способе подавления адсорбции в соответствии с настоящим изобретением тип и концентрация пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли, концентрация хондроитинсульфата и/или его соли, рН офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, типы фармакологических компонентов и добавок, вносимых в офтальмологическую композицию для цвиттерионных МКЛ, рецептура и применение офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, тип цвиттерионных МКЛ, для которых применяется способ, и другое описано выше в разделе «1. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ».

3. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ (2).

Настоящее изобретение далее обеспечивает способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на цвиттерионных МКЛ, включающий этап обеспечения контакта цвиттерионных МКЛ с жидкостью, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеющей рН 5,5 или выше.

В способе подавления адсорбции в соответствии с настоящим изобретением, используемые тип и концентрация пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли, тип и концентрация хондроитинсульфата и/или его соли, рН офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, типы фармакологических компонентов и добавок, вносимых в офтальмологическую композицию для цвиттерионных МКЛ, рецептура и применение офтальмологической композиции для цвиттерионных МКЛ, тип цвиттерионных МКЛ, к которым применяется способ, и другое являются теми же самыми, как описано выше в разделе «1. Офтальмологическая композиция для цвиттерионных МКЛ». В способе подавления адсорбции в соответствии с настоящим изобретением, способ контакта жидкости с цвиттерионными МКЛ может быть

установлен подходящим образом в соответствии с применением жидкости. Например, когда жидкость является глазными каплями, жидкость можно вводить в глаза с цвиттерионными МКЛ.

Примеры

5 Настоящее изобретение описано ниже подробно с помощью примеров, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Опытный пример 1.

10 Опытные жидкости готовили путем смешивания компонентов, описанных в Таблице 1, обычным способом. Помутнение полученных опытных жидкостей оценивали путем анализа внешнего вида опытных жидкостей, и определения мутности (поглощения при 660 нм).

15 Каждую опытную жидкость (3 мл) помещали во флакон, и одну МКЛ погружали в жидкость. Флакон встряхивали при 25°C в течение 2 часов или больше. Каждую опытную жидкость (3 мл) помещали во флакон, и флакон встряхивали при 25°C в течение 2 часов или больше, не погружая МКЛ в жидкость. После встряхивания измеряли содержание пранопрофена в каждой опытной жидкости посредством жидкостной хроматографии, и рассчитывали количество пранопрофена, адсорбированного к МКЛ, в соответствии со следующим уравнением. Поскольку встряхивание в условиях, в которых МКЛ
20 погружали в опытную жидкость, обеспечивало равновесие адсорбции пранопрофена на МКЛ за два часа, было подтверждено, что такое встряхивание не оказывало влияния на измеряемое значение количества пранопрофена, адсорбированного на МКЛ за время встряхивания два часа или больше.

[Уравнение 1]

25 Количество пранопрофена, адсорбированное на одной МКЛ (мкг)=(СС-СТ)×V
СС - содержание пранопрофена в опытной жидкости, в которую не погружали МКЛ (мкг/мл); СТ - содержание пранопрофена в опытной жидкости, в которую погружали МКЛ (мкг/мл); V - объем опытной жидкости, используемой в эксперименте (мл)

В этом анализе рассчитывали количество пранопрофена, адсорбированное на каждой МКЛ, с применением следующих трех типов МКЛ.

30 Линзы 1: цвиттерионные, Группа IV, торговая марка «SEED IdayPure UP (moisture plus)» (зарегистрированная торговая марка), поставляемая SEED Co., Ltd., материал линз: 2-гидроксиэтил-метакрилат (ГЭМА); метакрилатное соединение, содержащее четвертичную аммонийную группу; метакрилатное соединение, содержащее карбоксильную группу; метилметакрилат (ММА), этиленгликоль-диметакрилат
35 (ЭГДМА).

Линзы 2: Анионные, Группа IV, торговая марка «Оне-Day Acuvue» (зарегистрированная торговая марка), поставляемая Johnson & Johnson Medical, наименование USAN: этафилкон А.

40 Линзы 3: Контактные линзы из силиконового гидрогеля, Группа I, торговая марка «Air Optix 2 week» (зарегистрированная торговая марка), поставляемая США Vision, наименование USAN: лотрафилкон В.

Полученные результаты показаны в Таблице 1. Эти результаты указывают, что опытные жидкости, имеющие рН 4,5 или ниже (сравнительные примеры 6-9) были мутными из-за пранопрофена, а опытные жидкости, имеющие рН 5,5 или выше (Пример 1-5 и Сравнительные примеры 1-5) были прозрачными и бесцветными, с достижением
45 хорошего внешнего вида. В случае опытных жидкостей, имеющих прозрачный и бесцветный внешний вид, но не содержащих хондроитинсульфат натрия (Сравнительные примеры 1-5), отмечалась сильная адсорбция пранопрофена на цвиттерионных МКЛ.

В случае опытных жидкостей, содержащих хондроитинсульфат натрия (Примеры 1-5), подавлялась адсорбция пранопрофена на цвиттерионных МКЛ. С хондроитинсульфатом натрия или без него отмечалась незначительная адсорбция пранопрофена на анионных МКЛ или контактных линзах из силиконового гидрогеля.

5 Хотя вышеуказанные результаты демонстрируют, что пранопрофен связан с конкретными проблемами индукции мутности при рН 4,5 или ниже, а также тенденции к адсорбции на цвиттерионных МКЛ среди МКЛ, было установлено, что достигается прозрачный внешний вид, и может эффективно подавляться адсорбция пранопрофена на цвиттерионных МКЛ, благодаря присутствию хондроитинсульфата натрия вместе
10 с пранопрофеном при установке рН 5,5 или выше.

[Таблица 1]

		Сравнительный пример							Пример					Сравнительный пример		
		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	8	9	
Пранопрофен		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Натрия хондроитинсульфат		-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Натрия хлорид		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Борная кислота		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Тетраборат натрия		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Соляная кислота		-	-	-	Подходящее количество	Подходящее количество	Подходящее количество	Подходящее количество	-	-	-	Подходящее количество	Подходящее количество	Подходящее количество	Подходящее количество	Подходящее количество
Гидроксид натрия		Подходящее количество	Подходящее количество	-	-	-	-	-	Подходящее количество	Подходящее количество	-	-	-	-	-	-
Очищенная вода		До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%
рН		9,0	8,0	7,7	6,5	5,5	4,5	3,5	9,0	8,0	7,7	6,5	5,5	4,5	3,5	
Внешний вид		Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Мутный	Мутный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Мутный	Мутный
	Визуальная оценка															

	Мутность (поглощение при 660 нм)	0,0000	0,0000	0,0004	0,0003	0,0004	0,2723	0,2725	0,0000	0,0000	0,0003	0,0014	0,0003	0,1139	0,4126
Количество пранопрофена, адсорбированного на одной МКЛ (мкг)	Линза 1 (цвиттерионная, Группа IV)	150,5	149,4	155,3	157,0	180,5	n.m.	n.m.	141,2	125,8	119,4	129,5	147,8	n.m.	n.m.
	Линза 2 (анионная, Группа IV)	n.m.	n.m.	24,8	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	31,0	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
	Линза 3 (контактная линза из силиконового гидрогеля, Группа I)	n.m.	n.m.	22,9	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.

В таблице доля каждого компонента указана в «вес./об. %».

Использованный хондроитинсульфат натрия является хондроитинсульфатом натрия согласно Японскому фармацевтическому кодексу (поставляемому Maruha Nichiro Food Corporation, средневязкостная молекулярная масса: около 7,000, получен из хряща рыб).

Используемый пранопрофен поставляется API Corporation.

«n.m.» означает «не измерено».

Опытный пример 2

Опытные жидкости готовили путем смешивания компонентов, описанных в Таблице 2, обычным способом. Помутнение полученных опытных жидкостей оценивали путем

анализа внешнего вида опытных жидкостей и измерения мутности (поглощения при 660 нм). Для итоговых опытных жидкостей определяли количество пранопрофена, адсорбированного на цвиттерионных МКЛ (Линза 1, использованная в Опытном примере 1), таким же способом, как в Опытном примере 1, описанном выше.

Полученные результаты показаны в Таблице 2. Эти результаты показывают, что в опытных жидкостях из Сравнительного примера 3 и Примеров 3 и 6-9 было установлено значение рН 7,7, и пранопрофен не вызывал мутности, и линзы имели прозрачный внешний вид. Опытные жидкости, содержащие пранопрофен и хондроитинсульфат натрия (Примеры 3 и 6-9), обеспечивали подавление адсорбции пранопрофена на цвиттерионных МКЛ. Опытные жидкости, содержащие 0,05-1 вес./об. % хондроитинсульфата натрия (Примеры 3 и 6-8), в частности, опытные жидкости, содержащие 0,05-0,5 вес./об. % хондроитинсульфата натрия (Примеры 3 и 6-7), показали существенный эффект подавления адсорбции пранопрофена на цвиттерионных МКЛ.

[Таблица 2]

		Сравнительный пример	Пример				
		3	6	7	3	8	9
Пранопрофен		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Хондроитинсульфат натрия		-	0,05	0,1	0,5	1,0	3,0
Хлорид натрия		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Борная кислота		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Тетраборат натрия		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Очищенная вода		До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%	До 100%
рН		7,7	7,7	7,7	7,7	7,7	7,7
Внешний вид	Визуальная оценка	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
	Мутность (поглощение при 660 нм)	0,0004	0,0000	0,0000	0,0003	0,0000	0,0000

Количество пранопрофена, адсорбированного на одной МКЛ (мкг)	Линза 1 (цвиттерионная, Группа IV)	155,3	121,7	123,5	119,4	124,7	145,6
--	------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

В таблице доля каждого компонента выражена в «вес./об. %».

Использованный хондроитинсульфат натрия является хондроитинсульфатом натрия в соответствии с Японским Фармацевтическим Кодексом (поставляемым Maruha Nichiro Food Corporation, средневязкостная молекулярная масса около 7,000, полученным из

хряща рыб).

Использовали пранопрофен, поставляемый API Corporation.

«n.m.» означает «не измеренный».

Опытный пример 3

5 Опытные жидкости готовили путем смешивания компонентов, описанных в Таблице 3, обычным способом. Помутнение полученных опытных жидкостей оценивали путем анализа внешнего вида опытных жидкостей и измерения мутности (поглощения при 660 нм). Для итоговых опытных жидкостей определяли количество пранопрофена, адсорбированного на цвиттерионных МКЛ (Линза 1, использованная в Опытном

10 примере 1) и анионных МКЛ (Линза 2, использованная в Опытном примере 1), таким же способом, как в Опытном примере 1, описанном выше.

Полученные результаты показаны в Таблице 3. В Таблице 3 ясно показано, что применение других гликозаминогликанов и аминокислот (гиалуроната натрия и калия L-аспартата) вместо хондроитинсульфата натрия не позволяло существенно снизить

15 количество пранопрофена, адсорбированного на цвиттерионных МКЛ. Таким образом, результаты этого анализа позволили установить, что подавление адсорбции пранопрофена и/или его соли на цвиттерионных МКЛ является специфическим преимуществом, достигаемым путем выбора хондроитинсульфата и/или его соли в качестве компонента и установки pH 5,5 или выше.

20

25

30

35

40

45

[Таблица 3]

		Сравнительный пример	Пример	Сравнительный пример	
		3	3	10	11
Пранопрофен		0,05	0,05	0,05	0,05
Хондроитинсульфат натрия		-	0,5	-	-
Гиалуронат натрия		-	-	0,1	-
Калия L-аспаргат		-	-	-	1,0
Хлорид натрия		0,3	0,3	0,3	0,3
Борная кислота		1,5	1,5	1,5	1,5
Тетраборат натрия		0,8	0,8	0,8	0,8
Очищенная вода		До 100%	До 100%	До 100%	До 100%
рН		7,7	7,7	7,7	7,7
Внешний вид	Визуальная оценка	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
	Мутность (поглощение при 660 нм)	0,0004	0,0003	0,0000	0,0000
Количество пранопрофена, адсорбированного на одной МКЛ (мкг)	Линза 1 (цвиттерионная, Группа IV)	155,3	119,4	161,6	153,7
	Линза 2 (анионная, Группа IV)	24,8	31,0	n.m.	31,9

В таблице доля каждого компонента выражена в «вес./об. %».

Использованный хондроитинсульфат натрия является хондроитинсульфатом натрия в соответствии с Японским Фармацевтическим Кодексом (поставляемым Maruha Nichiro Food Corporation, средневязкостная молекулярная масса около 7,000, полученным из хряща рыб).

Использовали пранопрофен, поставляемый API Corporation.

«n.m.» означает «не измеренный».

(57) Формула изобретения

1. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, включающая пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеющая рН 5,5 или выше.

2. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, по п. 1, где хондроитинсульфат натрия и/или его фармацевтически пригодная соль является хондроитинсульфатом натрия.

3. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих

цвиттерионный материал, по п. 1 или 2, содержащая 0,05-3 вес./об. % хондроитинсульфата и/или его фармацевтически пригодной соли.

5 4. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, по п. 1 или 2, где рН офтальмологической композиции составляет от 5,5 до 9.

5. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, по п. 1 или 2, содержащая 0,001-0,5 вес./об. % пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли.

10 6. Офтальмологическая композиция для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, по п. 1 или 2, которая является глазными каплями для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал.

7. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на мягких контактных линзах, содержащих цвиттерионный материал, включающий: добавление хондроитинсульфата и/или его фармацевтически пригодной соли к 15 офтальмологической композиции для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль, и доведение рН офтальмологической композиции до 5,5 или выше.

8. Применение жидкости, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль и 20 имеющей рН 5,5 или выше для получения офтальмологической композиции для мягких контактных линз, содержащих цвиттерионный материал.

9. Способ подавления адсорбции пранопрофена и/или его фармацевтически пригодной соли на мягких контактных линзах, содержащих цвиттерионный материал, включающий 25 этап контакта с мягкими контактными линзами, содержащими цвиттерионный материал, жидкости, содержащей пранопрофен и/или его фармацевтически пригодную соль и хондроитинсульфат и/или его фармацевтически пригодную соль, и имеющей рН 5,5 или выше.

30

35

40

45