



(51) МПК

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/573 (2018.08); A61K 33/30 (2018.08); A61K 9/107 (2018.08); A61P 37/08 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2015139129, 14.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.02.2014Дата регистрации:
25.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.02.2013 US 61/765,307(43) Дата публикации заявки: 21.03.2017 Бюл. №
9

(45) Опубликовано: 25.12.2018 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.09.2015(86) Заявка РСТ:
JP 2014/054097 (14.02.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/126266 (21.08.2014)Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ИЭМОТО Судзука (JP),
ЯМАГУТИ Масадзуми (JP),
ЯСУЭДА Синити (JP)

(73) Патентообладатель(и):

СЭНДЗЮ ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2012009696, 19.01.2012. US
2007212420 A1, 13.09.2007.

(54) ЭМУЛЬСИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДИФЛУПРЕДНАТА, СОДЕРЖАЩАЯ ЦИНК

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат и цинк. А также относится к способу стабилизации эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат, включающему добавление образующего ион

цинка соединения на стадии приготовления композиции. Осуществление изобретения позволяет получить стабильную эмульсионную композицию, содержащую дифлупреднат. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 6 табл., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/573 (2006.01)*A61K 33/30* (2006.01)*A61K 9/107* (2006.01)*A61P 37/08* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/573 (2018.08); A61K 33/30 (2018.08); A61K 9/107 (2018.08); A61P 37/08 (2018.08)(21)(22) Application: **2015139129, 14.02.2014**(24) Effective date for property rights:
14.02.2014Registration date:
25.12.2018

Priority:

(30) Convention priority:
15.02.2013 US 61/765,307(43) Application published: **21.03.2017 Bull. № 9**(45) Date of publication: **25.12.2018 Bull. № 36**(85) Commencement of national phase: **15.09.2015**(86) PCT application:
JP 2014/054097 (14.02.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/126266 (21.08.2014)Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

**IEMOTO Sudzuka (JP),
YAMAGUTI Masadzumi (JP),
YASUEDA Siniti (JP)**

(73) Proprietor(s):

**SENDZYU FARMATSEVTIKAL KO., LTD.
(JP)**(54) **DIFLUPREDNATE EMULSION COMPOSITION CONTAINING ZINC**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to medicine, in particular to an emulsion composition containing difluprednate and zinc. Invention also relates to a method for stabilising an emulsion composition containing difluprednate, comprising adding a

compound that forms a zinc ion at the stage of preparing the composition.

EFFECT: use of the invention allows to obtain a stable emulsion composition containing difluprednate.

6 cl, 6 tbl, 5 ex

Уровень техники

Дифлупреднат является сильным стероидным противовоспалительным лекарственным средством, и патент США №6114319 описывает эмульсионную композицию, содержащую дифлупреднат, которую можно применять в качестве глазных капель, каплей для носа и ушных капель. Эмульсионная композиция, содержащая дифлупреднат, демонстрирует отличную проницаемость лекарства в месте поражения, и его предпочтительно можно применять в качестве глазных капель, вызывающих гораздо более низкое ощущение дискомфорта, и существенно сниженное ощущение инородного тела при применении.

Поскольку глазные капли, капли для носа и ушные капли являются препаратами для повторного применения, за исключением рецептов для однократного применения, даже если они стерилизованы до открывания, риск контаминации открытого раствора лекарства микроорганизмами, такими как бактерии и тому подобные, является крайне высоким. Таким образом, для предотвращения такой вторичной контаминации бензалкония хлорид, хлоргексидина глюконат и тому подобное обычно добавляют в качестве консервантов для водных жидкостей. Эти консерванты, обычно применяемые для водных жидкостей, не могут обеспечить удовлетворительной эффективности консервирования для эмульсий, и таким образом, необходимы консерванты в более высоких концентрациях. Однако, поскольку предполагается, что консерванты вызывают проблемы для роговицы и тому подобное, применение консервантов в высоких концентрациях обычно является нежелательным.

Кроме, того приложение для утверждения лекарств требует представления различных данных, которые гарантируют качество, и одним из них является анализ стабильности. В качестве анализа стабильности проводят долгосрочные испытания стабильности, ускоренные испытания и испытания фотостабильности, в соответствии с руководством по анализу стабильности и тому подобным (ЮН: Международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических средств для применения человеком, Q1A и Q1B). Эти данные важны для установки условий хранения и срока годности лекарственных продуктов.

С другой стороны, WO 2008/036847 и WO 2005/097067 описывают водные офтальмологические композиции, содержащие ион цинка.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение направлено на обеспечение стабильной эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат, обладающей отличной консервирующей активностью.

Авторы настоящего изобретения установили, что стабильная эмульсионная композиция, содержащая дифлупреднат, обладающая отличной консервирующей активностью, может быть приготовлена путем добавления цинка.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает следующее:

[1] Эмульсионную композицию, содержащую дифлупреднат и цинк.

[2] Эмульсионную композицию, в которой цинк является солью цинка или комплексом цинка.

[3] Эмульсионную композицию, в которой цинка или комплекс цинка является по меньшей мере одним, выбранным из группы из сульфата цинка и хлорида цинка.

[4] Эмульсионную композицию, в которой соль цинка или комплекс цинка имеет концентрацию иона цинка не менее 0,00001 (м/о)% и не более 0,1 (м/о)%.

[5] Эмульсионную композицию, которая дополнительно содержит сорбиновую кислоту и борную кислоту.

[6] Эмульсионную композицию, которая является офтальмологической композицией.

[7] Способ стабилизации эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат, включающий приготовление эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат и цинк.

5 [8] Способ из вышеуказанного пункта [7], где цинк является солью цинка или комплексом цинка.

[9] Способ, где соль цинка или комплекс цинка является по меньшей мере одним, выбранным из группы из сульфата цинка и хлорида цинка.

10 [10] Способ, где соль цинка или комплекс цинка добавляют в эмульсионную композицию в концентрации не менее 0,00001 (м/о)% и не более 0,1 (м/о)% иона цинка.

[11] Способ, дополнительно включающий добавление сорбиновой кислоты и борной кислоты в эмульсионную композицию.

[12] Способ, где эмульсионная композиция является офтальмологической композицией.

15 В соответствии с настоящим изобретением можно обеспечить эмульсионную композицию, содержащую дифлупреднат, обладающую отличной консервирующей активностью и отличной стабильностью (фотостабильностью и устойчивостью к нагреванию).

20 Кроме того, снижение числа жизнеспособных клеток за 24 часа, а именно, устранение заселяющих микроорганизмов в течение короткого времени, является важным для анализа консервирующей активности по Европейской Фармакопее. В соответствии с настоящим изобретением эмульсионная композиция, содержащая дифлупреднат, которая демонстрирует немедленную эффективность консервирующей активности, может быть обеспечена путем добавления сорбиновой кислоты и борной кислоты в дополнение к

25 цинку.

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает эмульсионную композицию, содержащую дифлупреднат и цинк. В частности, настоящее изобретение обеспечивает эмульсионную композицию масло-в-воде, содержащую дифлупреднат, масло, воду, эмульгатор и цинк

30 (далее обозначаемую как композиция по настоящему изобретению). Композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать сорбиновую кислоту и борную кислоту.

Дифлупреднат (6 α ,9 α -дифторпреднизолон 17-бутират 21-ацетат), который можно применять для композиции по настоящему изобретению, является стероидным

35 противовоспалительным лекарственным средством, которое обладает отличной противовоспалительной активностью и отличной антиаллергической активностью при трансдермальном применении или при окулярной инсталляции. Дифлупреднат можно получить, например, на основе способов, описанных в патентах США №№3780177 и 3784692.

40 Масло, которое можно применять в композиции по настоящему изобретению, может быть любым, с условием, что оно является низко токсичным, низко раздражающим и пригодным к применению в глазу. Предпочтительные примеры включают масла, содержащие жирнокислотные эфиры глицерина, такие как касторовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло, соевое масло, оливковое масло, триглицерид со средней цепью

45 (например, Miglyol (торговая марка Mitsuba Trading Co., Ltd.)), и тому подобные. Более предпочтительными являются, например, касторовое масло, триглицерид со средней цепью (например, Miglyol) и тому подобные, которые могут хорошо растворять дифлупреднат, и особо предпочтительным является касторовое масло.

Вода, которую можно применять для композиции по настоящему изобретению, не ограничивается конкретно, с тем условием, что такую обычно добавляют к фармацевтическим композициям, и можно упомянуть очищенную воду, дистиллированную воду для инъекций, и тому подобное.

В качестве разновидности эмульгатора, который можно применять для композиций по настоящему изобретению, можно упомянуть неионный сурфактант и тому подобное. Его примеры включают полиоксиэтилен-сорбитановый эфир жирных кислот, полиоксиэтилен-гидрогенизированные касторовые масла, полимеры алкил-арил-полиэфир-спиртового типа, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтилен-полиоксипропилен-гликоли и сложные эфиры сахарозы и жирных кислот. Предпочтительными являются полиоксиэтилен-сорбитан-моноолеат, полиоксиэтилен-сорбитан-монолаурат, полиоксиэтилен-сорбитан-монопальмитат, полиоксиэтилен-сорбитан-моностеарат, полиоксиэтилен-сорбитан-тристеарат, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 10, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 40, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 50, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 60, тилоксапол, полиоксил-стеарат, и тому подобные; и особо предпочтительными являются полисорбат 80, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 60, тилоксапол и полиоксил-40-стеарат. Их можно применять в комбинации.

Цинк в композиции по настоящему изобретению предпочтительно является соединением, которое может быть ионом цинка в эмульсионной композиции. Он может быть в форме соли цинка или комплекса цинка.

Примеры соединения, которое может быть ионом цинка, включают металлический цинк, соль цинка, комплекс цинка, и тому подобное.

Металлический цинк может быть цинком в виде наночастиц или коллоидным цинком.

Примеры соли цинка включают сульфат цинка, хлорид цинка, оксид цинка, ацетат цинка, карбонат цинка, гидроксид цинка, цитрат цинка, лактат цинка, фосфат цинка, глюконат цинка, и тому подобное. Соль цинка может быть ее гидратом.

Примеры комплекса цинка включают цинк-этаноламин, цинк-диметалдитиокарбамат, цинк-сульфат, цинк-2-этилгексаноат, цинк-четвертичный алкиламмоний, цинк-нитрат, цинк-8-хинолинолат, комплекс цинка-аминокислоты, и тому подобное.

Предпочтительный пример соли цинка или комплекса цинка включает по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из сульфата цинка и хлорида цинка.

Предпочтительный пример композиции по настоящему изобретению включает композицию, не содержащую иного антимикробного металла, чем цинк.

Количество дифлупредната, содержащееся в композиции по настоящему изобретению, составляет не меньше 0,001 (м/о)%, предпочтительно не меньше 0,005 (м/о)%, более предпочтительно не меньше 0,1 (м/о)%, и не больше 0,4 (м/о)%, предпочтительно не больше 0,3 (м/о)%, более предпочтительно не больше 0,2 (м/о)% от композиции.

Наиболее предпочтительно, количество добавленного дифлупредната составляет 0,05 (м/о)%.

Количество масла, содержащегося в композиции по настоящему изобретению, не ограничивается конкретно, с тем условием, что оно может обеспечить эмульсию масловводе. Количество масла в композиции составляет не меньше 0,1 (м/о)%, предпочтительно не меньше 0,5 (м/о)%, более предпочтительно не меньше 1 (м/о)%, и не больше 30 (м/о)%, предпочтительно не больше 20 (м/о)%, более предпочтительно не больше 10 (м/о)%.

Количество воды, содержащееся в композиции по настоящему изобретению, не

ограничивается конкретно; оно составляет не меньше 20 (м/о)%, предпочтительно не меньше 50 (м/о)%, более предпочтительно не меньше 60 (м/о)%, и не больше 99,8 (м/о)%, предпочтительно не больше 99 (м/о)%, более предпочтительно не больше 98 (м/о)% от композиции.

5 Количество эмульгатора, содержащегося в композиции по настоящему изобретению, не ограничивается конкретно, с тем условием, что оно обеспечивает эмульсию масло-
вводе. Количество эмульгатора в композиции составляет не меньше 0,1 (м/о)%,
предпочтительно не меньше 0,5 (м/о)%, более предпочтительно не меньше 1 (м/о)%, и
не больше 40 (м/о)%, предпочтительно не больше 30 (м/о)%, более предпочтительно
10 не больше 20 (м/о)%.

Количество цинка, содержащегося в композиции по настоящему изобретению, когда
он является солью цинка или комплексом цинка, предпочтительно составляет не меньше
примерно 0,00001 (м/о)% и не больше примерно 0,1 (м/о)%, предпочтительно не меньше
примерно 0,0005 (м/о)% и не больше примерно 0,1 (м/о)%, более предпочтительно не
15 меньше примерно 0,001 (м/о)% и не больше примерно 0,1 (м/о)%, в виде концентрации
иона цинка в композиции.

В то время как количество сорбиновой кислоты, содержащейся в композиции по
настоящему изобретению, не ограничивается конкретно, оно составляет не меньше
0,01 (м/о)% и не больше 0,5 (м/о)%, предпочтительно не меньше 0,05 (м/о)% и не больше
20 0,2 (м/о)%, более предпочтительно 0,1 (м/о)% в композиции.

В то время как количество борной кислоты, содержащейся в композиции по
настоящему изобретению, не ограничивается конкретно, оно составляет не меньше
0,05 (м/о)% и не больше 0,5 (м/о)%, предпочтительно не меньше 0,1 (м/о)% и не больше
0,5 (м/о)%, более предпочтительно 0,1 (м/о)% в композиции.

25 В то время как комбинация количеств вышеуказанных компонентов в композиции
по настоящему изобретению не ограничивается конкретно, применяется комбинация,
например, 0,001-0,4 (м/о)% дифлупредната, 0,1-40 (м/о)% масла, 20-99,8 (м/о)% воды,
0,1-40 (м/о)% эмульгатора, и соли цинка или комплекса цинка при концентрации иона
цинка примерно 0,00001-0,1 (м/о)%, в композиции, предпочтительно, дифлупреднат
30 0,005-0,3 (м/о)%, масло 0,5-30 (м/о)%, вода 50-99 (м/о)%, эмульгатор 0,5-30 (м/о)%, и
соль цинка или комплекса цинка в концентрации иона цинка примерно 0,0005-0,1 (м/
о)% в композиции, особо предпочтительно дифлупреднат 0,01-0,2 (м/о)%, масло 1-20
(м/о)%, вода 60-98 (м/о)%, эмульгатор 1-20 (м/о)%, и соль цинка или комплекса цинка
в концентрации иона цинка примерно 0,001-0,1 (м/о)% в композиции. Наиболее
35 предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит соответствующие
компоненты в количестве: дифлупреднат 0,05 (м/о)%, касторовое масло 5,0 (м/о)%,
полисорбат 80 4,0 (м/о)%, и соль цинка или комплекс цинка в концентрации иона цинка
примерно 0,001-0,1 (м/о)%, и имеет рН около 7. Каждая из вышеупомянутых композиций
может дополнительно содержать сорбиновую кислоту 0,1 (м/о)% и борную кислоту 0,1
40 (м/о)%.

Композиция по настоящему изобретению может содержать водорастворимый полимер
для повышения стабильности частиц эмульсии. Примеры водорастворимого полимера
включают повидон (поливинилпирролидон), поливиниловый спирт,
гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу,
45 гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксивиниловый
полимер, и их соли и тому подобное. Водорастворимый полимер может быть добавлен
в количестве около 0,001-3 (м/о)% от композиции.

Композиция по настоящему изобретению может содержать агент для тоничности.

Примеры агента для тоничности включают борную кислоту, хлорид натрия, хлорид калия, концентрированный глицерин, пропиленгликоль, D-маннит и тому подобное. Вышеупомянутые агенты для тоничности могут быть добавлены с тем условием, чтобы они не снижали в значительной степени устойчивость при хранении дифлупредната, и не нарушали физическую стабильность эмульсии. В частности, агент для тоничности предпочтительно является любым из борной кислоты, хлорида натрия и концентрированного глицерина, которые не оказывают явного влияния на устойчивость дифлупредната при хранении. Они могут применяться в комбинации.

Композиция по настоящему изобретению доводится до осмотического давления примерно 150-1100 мОсм, предпочтительно примерно 150-650 мОсм, более предпочтительно примерно 220-480 мОсм, путем добавления агента для тоничности, как указано выше.

Композиция по настоящему изобретению может содержать буферный агент. Примеры буферного агента включают ацетатные соли, такие как ацетат натрия и тому подобное, фосфатные соли, такие как натрия фосфат однозамещенный, натрия фосфат двузамещенный, калия фосфат однозамещенный, калия фосфат двузамещенный, и тому подобные; соли аминокислот, такие как ϵ -аминокапроновая кислота, глутамат натрия и тому подобные; лимонную кислоту и ее соль, тропетамол, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту и тому подобное.

Буферный агент может быть добавлен с условием, чтобы не снижать устойчивость дифлупредната при хранении, и не нарушать физическую стабильность эмульсии. Буферный агент может быть добавлен в количестве примерно 0,01-2 (м/о)% от композиции.

Также можно добавить противовоспалительные агенты, такие как антифлогистонный агент, нестероидный противовоспалительный агент, противовоспалительный анальгезирующий агент и противовоспалительный ферментный препарат, противовирусный агент, противобактериальный агент, противогрибковый агент, антиаллергический агент, антибиотик, сульфамидное лекарственное средство, терапевтический агент для лечения глаукомы, терапевтический агент для лечения катаракты, миотический агент, мидриатический агент, местное вяжущее средство, вазоконстриктор, агент для профилактики повышения внутриглазного давления, терапевтический агент для лечения окулярной гипертензии, поверхностный анестетик, $\alpha 1$ -блокатор, β -блокатор, $\beta 1$ -блокатор, ингибитор карбоангидразы, местный избирательный Н1-блокатор, адренокортикоидный гормон, витамин В12, кофермент типа витамина В12, антихолинэстеразу, органическое соединений йода и тому подобное, в композицию по настоящему изобретению.

Композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать различные добавки, такие как стабилизатор, антиоксидант, хелатирующий агент, регулятор pH, загуститель и тому подобное. Кроме того, может быть дополнительно добавлен иной консервант, чем цинк. Примеры антиоксидантов включают аскорбиновую кислоту и ее соли, токоферол, тиосульфат натрия, гидросульфит натрия, пировиноградную кислоту и ее соли, и тому подобное. Примеры хелатирующего агента включают эдетат натрия, лимонную кислоту и ее соли, и тому подобное. Примеры регулятора pH включают соляную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, серную кислоту, борную кислоту, тетраборат натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, водный аммиак и тому подобное. В частности, примеры кислого регулятора pH включают соляную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, серную кислоту и борную кислоту. Примеры стабилизатора включают дибутилгидрокситолуол,

тромаметамол, натрия формальдегид сульфоксилат, токоферол, натрия пиросульфит, моноэтаноламин, алюминия моностеарат, глицерин моностеарат, и тому подобное. Примеры загустителя включают карбоксивиниловый полимер, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, альгиновую кислоту, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, макрогол, гиалуронат натрия, и тому подобное. Примеры консервантов, иных, чем цинк, которые можно добавить, включают бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, хлоргексидина глюконат, хлорбутанол, сорбиновую кислоту, сорбат калия, дегидроацетат натрия, метил-п-гидроксibenзоат, этил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат, бутил-п-гидроксibenзоат, и тому подобное.

Композиция по настоящему изобретению может быть обеспечена в виде водного препарата, такого как эмульсия масло-в-воде (М/В), микроэмульсия, и тому подобного.

Средний размер частиц (медианный размер) капелек масла композиции по настоящему изобретению предпочтительно составляет 10-2000 нм, более предпочтительно 20-1000 нм, особо предпочтительно 20-500 нм. Средний размер частиц можно измерить посредством аппарата для измерения распределения частиц по размеру.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно имеет рН 4-8, более предпочтительно рН 5-8, еще более предпочтительно рН 6,0-8,0, наиболее предпочтительно рН около 7.

В настоящем описании, если не указано иное, наличие немедленной эффективности консервирующей активности означает снижение числа жизнеспособных клеток бактерий и грибов за короткое время, например, при анализе консервирующей активности.

Например, это означает, что число жизнеспособных клеток бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) снижается на 1 log или больше спустя 24 часа после инокуляции, снижается на 3 log или больше спустя 7 суток после

инокуляции, и не повышается спустя 28 суток после инокуляции от уровня 7 суток после инокуляции, а число жизнеспособных клеток грибов (*Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis* (niger)) снижается на 1 log или больше спустя 14 суток после инокуляции, и не повышается спустя 28 суток после инокуляции от уровня 14 суток после инокуляции.

Вышеупомянутые критерии являются критериями В, которые являются одними из выполняемых критериев анализа консервирующей активности, описанного в Европейской фармакопее 7.0 (Европейская фармакопея 7.0, Эффективность антимикробной консервации) (далее обозначаемых как «критерии ЕФ-В»), а значение наличия немедленной эффективности означает соответствие критериям ЕФ-В.

Способ выполнения анализа немедленной эффективности, описанный в Европейской фармакопее 7.0, включает применение бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и грибов (*Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis* (niger)) в качестве опытных микроорганизмов, и следующих операций (i)-(iv). При необходимости такие микроорганизмы, как *Escherichia coli* и тому подобные, могут быть добавлены к опытным микроорганизмам.

(i) Штаммы 5 вышеупомянутых разновидностей микроорганизмов для применения в анализе инокулируют на поверхность скошенной агаровой среды и предварительно культивируют. В качестве агаровой среды для предварительной культуры используют соево-казеиновую агаровую среду для бактерий и глюкозную агаровую среду Сабуро для грибов. Бактерии предварительно культивируют при 30-35°C в течение 18-24 часов, *Candida albicans* предварительно культивируют при 20-25°C в течение 40-48 часов, а *Aspergillus brasiliensis* (niger) предварительно культивируют при 20-25°C в течение 1 недели до достижения хорошей споруляции.

(ii) Водную жидкую композицию, подлежащую анализу, используют в качестве

образца, и образец диспергируют в 5 стерилизованных аналитических пробирках с пробками по 10 мл каждая. Опытный микроорганизм из (i) инокулируют по 10^5 - 10^6 клеток/мл для получения смешанного образца, и образец сохраняют при 20-25 °С, защищая от света. Опытные микроорганизмы инокулируют по отдельности на образец без перемешивания.

(iii) Спустя 24 часа от начала консервации, 1 мл каждого смешанного образца отбирают, и раствор разбавляют физиологическим раствором (9 мл). Подобные разведения выполняют 2-3 раза, и каждый разбавленный раствор (1 мл) переносят на стерилизованную чашку Петри.

(iv) Затем соево-казеиновую агаровую среду с добавлением лецитина 0,1 (м/о)%, полисорбата 80 0,7 (м/о)% добавляют для бактерий, глюкозную агаровую среду Сабуро с добавлением лецитина 0,1 (м/о)%, полисорбата 80 0,7 (м/о)% добавляют для грибов, и смеси культивируют в следующих условиях. Определяют колониеобразующие единицы, и рассчитывают теоретическое число жизнеспособных клеток на мл смешанного образца.

Условия культивирования для бактерий: 30-35 °С, около 3 суток.

Условия культивирования для грибов: 20-25 °С, около 5 суток.

После выполнения вышеупомянутых операций (i)-(iv), если число жизнеспособных клеток для всех бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) в смешанном растворе снижалось на 1 log или больше спустя 24 часа после инокуляции, снижалось на 3 log или больше спустя 7 суток после инокуляции, и не повышалось спустя 28 суток после инокуляции от уровня 7 суток после инокуляции; а число жизнеспособных клеток для грибов (*Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis* (niger)) снижалось на 1 log или больше спустя 14 суток после инокуляции, и не повышалось спустя 28 суток после инокуляции от уровня 7 суток после инокуляции, то признавалось наличие немедленной эффективности для консервирующей активности.

В настоящем описании, если не указано иное, композиция с отличной стабильностью означает композицию, демонстрирующую отсутствие изменений внешнего вида от начала анализа фотостабильности и анализа стабильности при нагревании.

Анализ фотостабильности можно проводить, например, следующим способом. Образец (10 мл) вносят в бесцветную прозрачную стеклянную ампулу, и ампулу хранят в камере анализа фотостабильности. После выдерживания устойчивость образца к свету оценивают под лампой для осмотра или при флюоресцентном освещении.

В камере анализа фотостабильности устанавливают следующие условия.

Температура: 25,0 °С

Освещение: 3,0 клк

Общее освещение: 600 клк·ч

Анализ устойчивости к нагреванию можно проводить, например, следующим способом. Образец (10 мл) вносят в бесцветную прозрачную стеклянную ампулу, и ампулу хранят, защищая от света, в термогигростате при 40 °С в течение 4 месяцев или 6 месяцев. После хранения качество образца после нагревания оценивают под лампой для осмотра или при флюоресцентном освещении.

Отсутствие изменений внешнего вида означает, что внешний вид эмульсии является белым, и она имеет цвет, эквивалентный нейтральному белому (N, 9.5), определенному в Японском промышленном стандарте наименований цветов (в соответствии с JIS Z 8102, Японская ассоциация по вопросам стандартизации, 2-е издание, 2-й выпуск).

Композицию по настоящему изобретению готовят путем получения водной фазы, содержащей эмульгатор, и масляной фазы, содержащей дифлупреднат, и смешивания и эмульгирования этих фаз. Для однородного эмульгирования можно применять

известные средства, такие как смеситель-гомогенизатор, гомогенизатор, гомогенизатор высокого давления, гомогенизатор сверхвысокого давления (микрофлюидизатор), и тому подобное. Другие добавки, такие как агент для тоничности, буферный агент и тому подобное, включая цинк, могут быть растворены в водной фазе эмульгатора или добавлены в эмульсию после эмульгирования.

В частности, предпочтительно выполнить этап приготовления водной фазы путем добавления цинка, эмульгатора, агента для тоничности и буферного агента в воду, этап приготовления масляной фазы дифлупредната путем растворения дифлупредната в масле, этап приготовления крупнозернистой эмульсии путем смешивания водной фазы и масляной фазы дифлупредната и грубого эмульгирования смеси гомогенизатором и тому подобным, и этап приготовления эмульсии масло-в-воде путем микронизации крупнозернистой эмульсии гомогенизатором. Для подавления снижения стабильности дифлупредната на этапе получения, рН водной фазы предпочтительно подводят до 5-7 путем добавления регулятора рН, перед смешиванием с масляной фазой дифлупредната.

В настоящем описании «эмульгирование» означает обработку масляной фазы с получением ряда ультрамелких капелек и диспергирование и сохранение их в водной фазе. «Грубое эмульгирование» означает форму эмульгирования, при которой масляную фазу обрабатывают в мелкие капельки определенного уровня и диспергируют и сохраняют в водной фазе. В этом случае размер капелек не является однородным. «Микронизация» означает форму эмульгирования, при которой крупнозернистую эмульсию дополнительно обрабатывают с применением такого устройства, как микрофлюидизатор и тому подобное, для дополнительной микронизации капелек масляной фазы с достижением размера, однородного до некоторой степени.

На этапе приготовления композиции по настоящему изобретению цинк и добавки, такие как агент для тоничности, буферный агент и тому подобное, могут быть растворены в водной фазе или добавлены в эмульсию после эмульгирования.

Композицию по настоящему изобретению предпочтительно применяют в качестве препарата для местного применения в глазу, носе, ухе или на коже, и дополнительно в качестве офтальмологической композиции, такой как глазные капли и тому подобное, капель для носа, ушных капель или лосьона.

Композиция по настоящему изобретению обладает отличной противовоспалительной активностью, отличной противоаллергической активностью и отличной противомикробной активностью. Соответственно, композиция пригодна для профилактики или лечения различных воспалительных заболеваний или аллергических заболеваний, таких как аллергический конъюнктивит, весенняя простуда, краевой блефарит, катаральный конъюнктивит, увеит; воспаление или боль, вызванные офтальмологической операцией, макулярный отек, и тому подобное. Кроме того, композицию можно предпочтительно использовать для местного применения в глазу, носу, ухе, на коже, и тому подобное.

Композицию по настоящему изобретению можно безопасно применять у млекопитающего (человека, собаки, кролика, коровы, лошади, обезьяны, кошки, овцы и т.д.).

В то время как доза композиции по настоящему изобретению варьирует в зависимости от вида и симптома заболевания, возраста и массы тела пациентов, и тому подобного, при ее применении, например, в качестве глазных капель для взрослых, глазные капли, содержащие 0,01-0,2 (м/о)% дифлупредната, предпочтительно вносят по 1-2 капли/дозу в один глаз пациента примерно 2-4 раза в день, в зависимости от симптомов.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ стабилизации эмульсионной

композиции, содержащей дифлупреднат, включающий приготовление эмульсионной композиции, включающей дифлупреднат и цинк. В частности, оно обеспечивает способ стабилизации эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат, включающий смешивание (a) дифлупредната, (b) воды, (c) масла, (d) эмульгатора и (e) цинка до

5 получения эмульсионной композиции масло-в-воде (далее обозначаемый как способ по настоящему изобретению). Кроме того, сорбиновую кислоту и борную кислоту можно дополнительно добавить к эмульсионной композиции.

Дифлупреднат, который можно применять для способа по настоящему изобретению, является таким, как описано выше.

10 Примеры видов масла, пригодного для способа по настоящему изобретению, включают касторовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло, соевое масло, оливковое масло, триглицерид со средней цепью (например, Miglyol (торговая марка Mitsuba Trading Co., Ltd.)) и тому подобное, как описано выше. Более предпочтительными являются касторовое масло, триглицерид со средней цепью (например, Miglyol) и тому

15 подобное, демонстрирующие высокую растворимость дифлупредната, и особо предпочтительным является касторовое масло.

В качестве разновидности эмульгатора, который можно применять в способе по настоящему изобретению, можно упомянуть вышеуказанные неионные сурфактанты и тому подобное. Их примеры включают полиоксиэтилен-сорбитановый эфир жирных

20 кислот, полиоксиэтилен-гидрогенизированные касторовые масла, полимеры алкил-арил-полиэфир-спиртового типа, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтилен-полиоксипропилен-гликоли или сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, предпочтительно полиоксиэтилен-сорбитан-моноолеат, полиоксиэтилен-сорбитан-монолаурат, полиоксиэтилен-сорбитан-монопальмитат, полиоксиэтилен-

25 сорбитан-моностеарат, полиоксиэтилен-сорбитан-тристеарат, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 10, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 40, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 50, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 60, тилоксапол, полиоксил-стеарат, и тому подобные. Особо предпочтительными являются полисорбат 80,

30 полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 60, тилоксапол и полиоксил-40-стеарат. Их можно применять в комбинации.

Цинк в способе по настоящему изобретению предпочтительно является соединением, которое может быть ионом цинка в эмульсионной композиции. Цинк может быть в

форме соли цинка или комплекса цинка.

35 Примеры соединения, которое может быть ионом цинка, включают металлический цинк, соль цинка, комплекс цинка, и тому подобное.

Металлический цинк может быть наночастицами цинка или коллоидным цинком.

Примеры соли цинка включают сульфат цинка, хлорид цинка, оксид цинка, ацетат цинка, карбонат цинка, гидроксид цинка, цитрат цинка, лактат цинка, фосфат цинка,

40 глюконат цинка и тому подобное. Соль цинка может быть ее гидратом.

Примеры комплекса цинка включают цинк-этаноламин, цинк-диметилдитиокарбамат, цинк-сульфат, цинк-2-этилгексаноат, цинк-четвертичный алкиламмоний, цинк-нитрат, цинк-8-хинолинолат, комплекс цинка-аминокислоты, и тому подобное.

Предпочтительный пример соли цинка или комплекса цинка включает по меньшей

45 мере одно, выбранное из группы, состоящей из сульфата цинка и хлорида цинка.

Содержание цинка в способе по настоящему изобретению, когда он является солью цинка или комплексом цинка, как правило, составляет не менее примерно 0,00001 (м/о)% и не более примерно 0,1 (м/о)%, предпочтительно не менее примерно 0,0005 (м/о)%

и не более примерно 0,1 (м/о)%, более предпочтительно не менее примерно 0,001 (м/о)% и не более примерно 0,1 (м/о)% от композиции в виде концентрации иона цинка.

Содержание сорбиновой кислоты в способе по настоящему изобретению не ограничивается конкретно, и составляет не менее 0,01 (м/о)% и не более 0,5 (м/о)%,
5 предпочтительно не менее 0,05 (м/о)% и не более 0,2 (м/о)%, более предпочтительно 0,1 (м/о)% от композиции.

Содержание борной кислоты в способе по настоящему изобретению не ограничивается конкретно, и составляет не менее 0,05 (м/о)% и не более 0,5 (м/о)%,
10 предпочтительно не менее 0,1 (м/о)% и не более 0,5 (м/о)%, более предпочтительно 0,1 (м/о)% от композиции.

В способе по настоящему изобретению можно дополнительно применять различные добавки, такие как вышеупомянутый агент для тоничности, буферный агент, консервант, иной, чем цинк, стабилизатор, антиоксид ант, хелатирующий агент, регулятор pH, загуститель и тому подобное. Подробности таких различных добавок описаны выше.

15 Настоящее изобретение разъяснено более подробно в следующих примерах. Необходимо отметить, что настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

Примеры

Экспериментальный пример 1. Анализ консервирующей активности.

1) Способ приготовления

20 Готовили навеску касторового масла (50 г) и нагревали в стакане (температура водяной бани 85-95°C). Затем добавляли дифлупреднат (0,5 г), и смесь перемешивали до получения раствора А, содержащего растворенный дифлупреднат. Отдельно готовили навеску полисорбата 80 (40 г) и концентрированного глицерина (22 г) в стакане, и добавляли воду (350 мл). Этот раствор нагревали примерно до 65-75°C, добавляли
25 натрия ацетат гидрат (0,5 г) при перемешивании, и смесь перемешивали до получения раствора В. Раствор В, нагретый примерно до 70°C, перемешивали (3000 об./мин) смесителем-гомогенизатором (Т.К. ROBOMIX, PRIMEX Corporation). Раствор А, нагретый примерно до 90°C, добавляли по каплям малыми порциями в перемешиваемый раствор В. При добавлении всего раствора А скорость вращения смесителя-гомогенизатора
30 устанавливали на 8000 об./мин, и смесь перемешивали примерно при 70°C в течение 1 часа. Этот раствор охлаждали до комнатной температуры, и подходящее количество 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия добавляли для подведения pH примерно до 5,5. Очищенную воду добавляли к этому раствору в общем количестве 500 мл до получения крупнодисперсной эмульсии. Затем крупнодисперсную эмульсию
35 микронизировали с применением микрофлюидизатора (М-110ЕН, Microfluidics Corp.) до получения примерно 400 мл эмульсионного маточного раствора (давление примерно 1500 кгс/см², температура 35-45°C, число циклов 20 раз). Приготавливаемое количество меняли подходящим образом при необходимости.

40 Эмульсионный маточный раствор (50 мл) вносили в 100 мл стакан, и цинка сульфат гидрат добавляли до итоговой концентрации иона цинка 0,00001 (м/о)%. В этом растворе доводили pH примерно до 5,5, и добавляли очищенную воду до общего количества 100 мл, до получения эмульсии из примера 1. Эмульсии из примера 2 и сравнительных примеров 1-4 готовили так же, как в примере 1.

2) Способ анализа

45 В качестве опытного микроорганизма использовали бактерии (*Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027)). Кроме того, использовали грибки (*Candida albicans* (ATCC 10231) и *Aspergillus brasiliensis* (niger) (ATCC 16404)). Каждый опытный микроорганизм инокулировали на поверхность

скошенной агаровой среды и предварительно культивировали. Три вида бактерий культивировали на соево-казеиновой агаровой среде при 30-35°C в течение 18-24 часов. *Candida albicans* культивировали на глюкозной агаровой среде Сабуро при 20-25°C в течение 40-48 часов. *Aspergillus brasiliensis* (niger) культивировали на глюкозной агаровой среде Сабуро при 20-25°C в течение 1 недели или до достижения хорошей споруляции.

Эмульсию, подлежащую анализу, использовали в качестве образца, и образец диспергировали в 5 стерилизованных аналитических пробирках с пробками по 10 мл каждая. Опытный микроорганизм добавляли в образец так, чтобы количество клеток составило 10^5 - 10^6 клеток/мл для получения смешанного образца. Опытные микроорганизмы по отдельности добавляли в образец. Смешанный образец хранили при 20-25°C, защищая от света.

Спустя 6 часов, 24 часа, 7 суток, 14 суток и 28 суток от начала хранения отбирали 1 мл каждого смешанного образца, и раствор разбавляли физиологическим раствором (9 мл). Подобное разбавление проводили 2-3 раза, и каждый разбавленный образец (1 мл) вносили на стерилизованную чашку Петри. К бактериям добавляли соево-казеиновую агаровую среду с добавлением 0,1 (м/о)% лецитина, 0,7 (м/о)% полисорбата 80, и смесь культивировали при 30-35°C в течение примерно 3 дней. К грибкам добавляли глюкозную агаровую среду Сабуро с добавлением 0,1 (м/о)% лецитина, 0,7 (м/о)% полисорбата 80, и смесь культивировали при 20-25°C в течение примерно 5 дней. После культивирования определяли число колониеобразующих единиц, и рассчитывали число жизнеспособных клеток на 1 мл смешанного образца.

3) Критерии

Заключение проводили в соответствии с критериями Японской фармакопеи (JP), 16 издание, анализы консервирующей эффективности, продукты I категории. То есть, когда число жизнеспособных клеток бактерий в смешанном растворе спустя 14 суток снижалось до 0,1% или меньше от числа инокулированных клеток, а спустя 28 суток уровень был эквивалентным или не превышал уровень 14 суток, то признавалась «консервирующая эффективность». Когда число жизнеспособных клеток грибов в смешанном растворе спустя 14 и 28 суток находилось на уровне, эквивалентном или не превышающем число инокулированных клеток, признавалась «консервирующая активность». Если было установлено, что рецептура обладает консервирующей эффективностью против всех штаммов тестируемых организмов, то она считалась «соответствующей требованиям».

4) Результаты анализа

Как показано в таблице 1, эмульсия, обладающая отличной консервирующей активностью (соответствующей требованиям Японской фармакопеи), может быть приготовлена путем добавления антимикробного металла (цинка, серебра, меди) к эмульсии. Эмульсии с добавлением бензалкония хлорида или хлоргексидина глюконата, обычно используемые для водных жидкостей (глазных капель) не демонстрируют удовлетворительной консервирующей активности.

Таблица 1

Компонент	Количество (г)					
	Пример 1	Пример 2	Сравни- тельный пример 1	Сравни- тельный пример 2	Сравни- тельный пример 3	Сравни- тельный пример 3
	эмульсия	эмульсия	эмульсия	эмульсия	эмульсия	эмульсия
Дифлупреднат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Касторовое масло	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Полисорбат 80	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Концентрированный глицерин	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Цинка сульфат гидрат	0,00001 как Zn^{2+}	0,0005 как Zn^{2+}				
Серебра нитрат			0,005 как Ag^+			
Меди сульфат пентагидрат				0,001 как Cu^{2+}		
Бензалкония хлорид					0,01	
Хлоргексидина глюконат						0,01
Очищенная вода	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Натрия гидроксид	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Общее количество	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл
pH	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Консервирующая активность (JP)	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Не соот- ветствует	Не соот- ветствует

Экспериментальный пример 2. Анализ стабильности 1) Способ приготовления

Каждую эмульсию готовили посредством способа, подобного способу из

Экспериментального примера 1. Каждую суспензию готовили следующим способом.

Готовили навески полисорбата 80 (40 г) и концентрированного глицерина (22 г) в
 стакане, и добавляли воду (400 мл). После растворения добавляли натрия ацетат гидрат
 (0,5 г) и дифлупреднат (0,5 г), и смесь перемешивали до однородного диспергирования
 дифлупредната, и доводили pH примерно до 5,5. Очищенную воду добавляли в раствор
 в указанном количестве до получения маточного раствора суспензии. Маточный раствор
 суспензии (50 мл) отмеряли в стакан, и каждое из металлических соединений добавляли
 до указанной итоговой концентрации. В растворе доводили pH примерно до 5,5, и
 добавляли очищенную воду до общего количества 100 мл до получения необходимой
 суспензии.

2) Способ анализа (анализ фотостабильности)

Приготовленный образец вносили в бесцветную прозрачную ампулу по 10 мл, и
 хранили в камере анализа фотостабильности. После хранения образец отбирали
 подходящим образом, и оценивали внешний вид эмульсии и суспензии дифлупредната
 при освещении. Наблюдение проводили под лампой для осмотра или при
 флюоресцентном освещении.

В камере анализа фотостабильности устанавливали следующие условия.

Температура: 25,0°C

Освещение: 3,0 клк

Общее освещение: 600 клк·ч

3) Способ анализа (анализ устойчивости к нагреванию)

Приготовленный образец вносили в бесцветную прозрачную стеклянную ампулу по 10 мл, и хранили в течение 4 месяцев или 6 месяцев в термогигростате при 40°C, защищая от света. После хранения извлекали образец соответствующим образом и оценивали внешний вид эмульсии и суспензии дифлупредната после нагревания. Наблюдение проводили под лампой для осмотра или при флюоресцентном освещении.

4) Результаты анализа

Как показано в таблице 2, эмульсия, содержащая ион цинка, не показала изменений внешнего вида при анализе фотостабильности и при анализе устойчивости к нагреванию, по сравнению с началом анализа, и была стабильнее, чем эмульсия, содержащая ион другого металла. Отсутствие изменений означает, что эмульсия была белой, ее цвет был эквивалентен нейтральному белому (N, 9.5), определенному в Японском промышленном стандарте наименований цветов (в соответствии с JIS Z 8102, Японская ассоциация по вопросам стандартизации, 2-е издание, 2-й выпуск).

При анализе устойчивости к нагреванию эмульсия, содержащая ионы серебра, не показала изменений свойств и была стабильной. Однако при анализе фотостабильности эмульсия, содержащая ион серебра, формировала черный осадок.

Эмульсия, содержащая ион меди, превращалась из белой с бледно-желтым оттенком в желтовато-белую и при анализе фотостабильности, и при анализе устойчивости к нагреванию. В отличие от эмульсии, суспензия, содержащая ион меди, не демонстрировала изменения свойств при анализе фотостабильности, и была устойчивой (различие стабильности между суспензией и эмульсией).

Таким образом, было установлено что фотостабильность и устойчивость к нагреванию эмульсии, содержащей ион металла, не являются такими же, как для простого водного препарата. То есть, стабильность эмульсии, содержащей ион цинка, является специфическим эффектом, установленным для эмульсии, содержащей дифлупреднат, в отличие от ионов других металлов. Далее, как показано в Таблице 3, стабильность иона цинка может быть подтверждена, даже когда применяют цинка сульфат гидрат и цинка хлорид. Из результатов Экспериментального примера 1 и Экспериментального примера 2 было установлено, что когда применяют рецептуру в виде эмульсии, содержащей дифлупреднат, то эмульсия, содержащая ион цинка в качестве консерванта, демонстрирует как отличную консервирующую активность, так и стабильность.

Таблица 2

Компонент	Количество (г)					
	Пример 3	Сравни- тельный пример 5	Сравни- тельный пример 6	Сравни- тельный пример 7	Сравни- тельный пример 8	Сравни- тельный пример 9
	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия	Суспен- зия	Суспен- зия	Суспен- зия
Дифлупреднат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Касторовое масло	5,0	5,0	5,0			
Полисорбат 80	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Концентрирован- ный глицерин	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Цинка сульфат гидрат	0,001 как Zn^{2+}			0,001 как Zn^{2+}		
Серебра нитрат		0,001 как Ag^+			0,001 как Ag^+	
Серебра сульфат пентагидрат			0,001 как Cu^{2+}			0,001 как Cu^{2+}
Очищенная вода	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Натрия гидроксид	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Общее количество	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл
pH	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Исходно	Белая эмульсия	Белая эмульсия	Белая эмульсия	Белая мутная при встряхи- вании	Белая мутная при встряхи- вании	Белая мутная при встряхи- вании
Внешний вид/ анализ фотостабильности (освещение 600 клк·ч)	Без измене- ний	Черный осадок	Белая эмульсия с бледно- желтым оттенком	Без измене- ний	Черный осадок	Без измене- ний
Внешний вид/ анализ устойчивости к нагреванию (хранение при 40°C в течение 6 месяцев с защитой от света)	Без измене- ний	Без измене- ний	Желтова- тая эмульсия	Без измене- ний	Без измене- ний	Раствор стал бледно- желтым

Таблица 3

Компонент	Количество (г)		
	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия
Дифлупреднат	0,05	0,05	0,05
Касторовое масло	5,0	5,0	5,0
Полисорбат 80	4,0	4,0	4,0
Концентрированный глицерин	2,2	2,2	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05	0,05	0,05
Цинка сульфат гидрат	0,1 как Zn^{2+}		
Цинка хлорид		0,001 как Zn^{2+}	0,1 как Zn^{2+}
Очищенная вода	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Натрия гидроксид	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Общее количество	100 мл	100 мл	100 мл
pH	5,5	5,5	5,5
Исходно	Белая эмульсия	Белая эмульсия	Белая эмульсия
Внешний вид/ анализ фотостабильности (освещение 600 клк·ч)	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Внешний вид/ анализ устойчивости к нагреванию (хранение при 40°C в течение 4 месяцев с защитой от света)	Без изменений	Без изменений	Без изменений

Экспериментальный пример 3. Анализ консервирующей активности

1) Способ приготовления

Каждую эмульсию готовили способом, подобным экспериментальному примеру 1.

2) Способ анализа

Анализ консервирующей активности проводили способом, подобным способу в экспериментальном примере 1.

3) Критерии

Как и в экспериментальном примере 1, оценку проводили в соответствии с критериями Японской фармакопеи, 16 издание, анализы консервирующей активности, продукты категории I.

4) Результаты анализа

Как показано в таблице 4, эмульсии, содержащие 0,001 (м/о)% ионов цинка (примеры 7 и 9), и эмульсия, содержащая 0,1 (м/о)% ионов цинка (пример 8) показали отличную консервирующую активность (соответствующую Японской фармакопее).

Таблица 4

Компонент	Количество (г)		
	Пример 7	Пример 8	Пример 9
	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия
Дифлупреднат	0,05	0,05	0,05
Касторовое масло	5,0	5,0	5,0
Полисорбат 80	4,0	4,0	4,0
Концентрированный глицерин	2,2	2,2	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05	0,05	0,05
Сорбиновая кислота			0,1
Борная кислота			0,1
Цинка сульфат гидрат	0,001 как Zn^{2+}	0,1 как Zn^{2+}	0,001 как Zn^{2+}
Очищенная вода	Дост. кол.	Дост. кол.	Дост. кол.
Натрия гидроксид	Дост. кол.	Дост. кол.	Дост. кол.
Общее количество	100 мл	100 мл	100 мл
pH	5,5	5,5	5,5
Консервирующая активность (JP)	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Экспериментальный пример 4. Анализ консервирующей активности

1) Способ приготовления

Эмульсию из примера 10 готовили способом, как в экспериментальном примере 1.

2) Способ анализа

Анализ консервирующей активности проводили способом, подобным способу из экспериментального примера 1.

3) Критерии

Анализ следовал критерию В, который является одним из критериев анализа консервирующей активности в Европейской фармакопее 7.0 (Европейская фармакопея 7.0, Эффективность антимикробной консервации). То есть, когда число жизнеспособных клеток бактерий в смешанном растворе снижается на 1 log или больше спустя 24 часа после инокуляции, снижается на 3 log или больше спустя 7 суток после инокуляции, а на 28 суток после инокуляции остается на уровне, эквивалентом или не превышающем уровень 7 суток после инокуляции, то признается «консервирующая активность». Когда число жизнеспособных клеток грибков в смешанном растворе снижается на 1 log или больше спустя 14 суток после инокуляции, а спустя 28 суток после инокуляции остается на уровне, эквивалентом или не превышающем уровень 14 суток после инокуляции, то признается «консервирующая активность». Если установлено, что рецептура обладает консервирующей активностью против всех тестируемых штаммов микроорганизмов, то она считается «соответствующей ЕР-В». Подобным образом, также выполняется заключение по критериям JP в соответствии с Японской фармакопеей, 16 издание (см. экспериментальный пример 1).

4) Результаты анализа

Как показано в таблице 5, эмульсия, содержащая 0,1 (м/о)% сорбиновой кислоты и 0,1 (м/о)% борной кислоты в дополнение к 0,1 (м/о)% иона цинка (пример 10), продемонстрировала немедленную эффективность для консервирующей активности, и ее консервирующая эффективность соответствовала критериям ЕР-В.

Таблица 5

Компонент	Количество (г)
	Пример 10
	Эмульсия
Дифлупреднат	0,05
Касторовое масло	5,0
Полисорбат 80	4,0
Концентрированный глицерин	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05
Сорбиновая кислота	0,1
Борная кислота	0,1
Цинка сульфат гидрат	0,1 как Zn^{2+}
Очищенная вода	Достат.кол.
Натрия гидроксид	Достат.кол.
Общее количество	100 мл
pH	5,5
Консервирующая активность (EP-B)	Соответствует
Консервирующая активность (JP)	Соответствует

Экспериментальный пример 5. Анализ консервирующей активности и анализ стабильности

1) Способ приготовления

Каждую эмульсию из примера 11, примера 12, сравнительного примера 10 и сравнительного примера 11 готовили способом, подобным Экспериментальному примеру 1.

2) Способ анализа

Анализ консервирующей активности проводили способом, подобным способу из экспериментального примера 1, а анализ фотостабильности и анализ устойчивости к нагреванию проводили способами, подобными способам в экспериментальном примере 2.

3) Критерии (анализ консервирующей активности)

Таким же образом, как в экспериментальном примере 1, выполняли заключение согласно критериям Японской фармакопеи, 16 издание, анализы консервирующей активности, продукты категории I.

4) Результаты анализа

Как показано в таблице 6, эмульсии, содержащие 0,001 (м/о)% иона цинка и с pH, доведенным до 5,5 и 7,0 (примеры 11 и 12) продемонстрировали отличную консервирующую активность (соответствующую требованиям Японской фармакопеи). Эмульсия, содержащая 0,2 (м/о)% сорбиновой кислоты с pH, доведенным до 5,5 (сравнительный пример 10), показала отличную консервирующую активность, но эмульсия с pH, доведенным до 7,0 (сравнительный пример 11), не обладала удовлетворительной консервирующей активностью. В то время как консервирующая активность эмульсии, содержащей сорбиновую кислоту, зависит от pH, эмульсия, содержащая ион цинка, не зависит от pH, и демонстрирует отличную консервирующую активность.

Эмульсия, содержащая ион цинка, не демонстрирует изменения внешнего вида, по сравнению с исходной пробой в начале анализа, как при анализе фотостабильности, так и при анализе устойчивости к нагреванию. Отсутствие изменений означает, как указано в Экспериментальном примере 2, что внешний вид эмульсии является белым,

при окраске, эквивалентной нейтральному белому цвету (N, 9.5), определенному в Японском промышленном стандарте наименований цветов (в соответствии с JIS Z 8102, Японская ассоциация по вопросам стандартизации, 2-е издание, 2-й выпуск).

По результатам анализа консервирующей активности, анализа фотостабильности и анализа устойчивости к нагреванию было установлено, что эмульсия, содержащая ион цинка в качестве консерванта, одновременно обладает рН-независимой отличной консервирующей активностью и отличной устойчивостью к свету и нагреванию.

Таблица 6

Компонент	Количество (г)			
	Пример 11	Пример 12	Сравнительный пример 10	Сравнительный пример 11
	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия
Дифлупреднат	0,05	0,05	0,05	0,05
Касторовое масло	5,0	5,0	5,0	5,0
Полисорбат 80	4,0	4,0	4,0	4,0
Концентрированный глицерин	2,2	2,2	2,2	2,2
Натрия ацетат гидрат	0,05	0,05	0,05	0,05
Цинка сульфат гидрат	0,001 как Zn^{2+}	0,001 как Zn^{2+}		
Сорбиновая кислота			0,2	0,2
Борная кислота			0,1	0,1
Натрия эдетат			0,02	0,02
Очищенная вода	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Натрия гидроксид	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.	Дост.кол.
Общее количество	100 мл	100 мл	100 мл	100 мл
рН	5,5	7,0	5,5	7,0
Консервирующая активность (JP)	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не соответствует
Исходно	Белая эмульсия	Белая эмульсия	Белая эмульсия	Белая эмульсия
Внешний вид/ анализ фотостабильности (освещение 600 клк·ч)	Без изменений	Без изменений		
Внешний вид/ анализ устойчивости к нагреванию (хранение при 40°C в течение 3 месяцев с защитой от света)	Без изменений	Без изменений		

В то время как настоящее изобретение описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления, для специалистов в данной области техники очевидно, что эти предпочтительные варианты осуществления могут быть модифицированы. Подразумевается, что настоящее изобретение может быть осуществлено иными способами, чем те, которые подробно описаны в представленном описании. Соответственно, настоящее изобретение охватывает все модификации, относящиеся к сущности и объему формулы изобретения.

Содержание, раскрытое в любых цитированных публикациях, включая патенты и заявки на патент, настоящим включено посредством ссылки во всей полноте, до степени, раскрытой в настоящей заявке.

Настоящая заявка основана на предварительной заявке на патент США №61/765,307 (поданной 15 февраля 2013), содержание которой включено посредством ссылки во всей полноте.

(57) Формула изобретения

1. Эмульсионная композиция для местного офтальмологического применения в качестве глазных капель, содержащая дифлупреднат и ион цинка, получаемый из офтальмологически приемлемого соединения.

2. Эмульсионная композиция по п. 1, в которой ион цинка происходит из соли цинка или комплекса цинка.

3. Эмульсионная композиция по п. 2, в которой соль цинка или комплекс цинка является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из цинка сульфата и цинка хлорида.

4. Эмульсионная композиция по пп. 2 или 3, в которой соль цинка или комплекс цинка имеет концентрацию иона цинка не менее чем 0,00001 (м/о)% и не более чем 0,1 (м/о)%.

5. Способ стабилизации эмульсионной композиции, содержащей дифлупреднат, как определено в пп. 1-4, включающий добавление соединения, образующего ион цинка в композиции, на стадии приготовления композиции.

6. Способ по п. 5, в котором соединение, образующее ион цинка, представляет собой соль цинка или комплекс цинка, добавляют в эмульсионную композицию до концентрации иона цинка не менее чем 0,00001 (м/о)% и не более чем 0,1 (м/о)%.