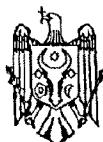




MD/EP 3548091 T2 2022.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3548091 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 47/69 (2017.01.01)
A61K 9/10 (2006.01.01)
A61K 31/4184 (2006.01.01)
A61K 31/573 (2006.01.01)
A61K 47/40 (2006.01.01)
A61P 27/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 1148	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2022, 2022.03.31
(22) Data de depozit: 2017.11.29	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 48/2021, 2021.12.01
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17851871.8, 2017.11.29	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2019, 2019.11.30
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3548091, 2019.10.09	
(31) Numărul cererii prioritare: 201662427737 P	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.11.29	
(33) Țara cererii prioritare: US	
(71) Solicitant: OCULIS SA, CH	
(72) Inventatori: LOFTSSON Thorsteinn, IS; FULOP Zoltan, IS	
(73) Titular: OCULIS SA, CH	
(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Prepararea complexelor solide de ciclodextrină pentru livrarea ingredientelor farmaceutice active oftalmice

(57) Rezumat:

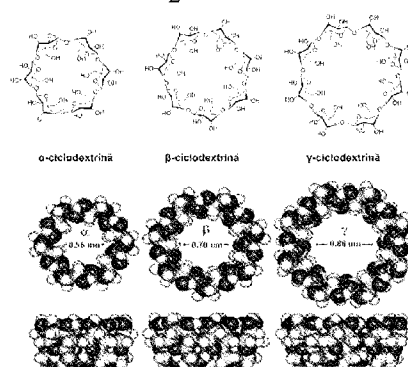
1

Prezenta descriere se referă la compoziții oftalmice care conțin complexe solide de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină, la metoda lor de preparare și la utilizările lor. Compozițiile pot include un agent activ medicament/complex de ciclodextrină substanțial dizolvat într-un vehicul apos de picături pentru ochi. Compoziția oftalmică este în general sub forma unei microsuspensii care include un complex de agent activ având un diametru mai mic de aproximativ 100 μm.

Revendicări: 15

Figuri: 2

2



MD/EP 3548091 T2 2022.03.31

(54) Preparation of solid cyclodextrin complexes for ophthalmic active pharmaceutical ingredient delivery

(57) Abstract:

1

The present disclosure relates to ophthalmic compositions containing solid complexes of active pharmaceutical ingredient and cyclodextrin, to their method of preparation and their uses. The compositions can include an active agent drug/cyclodextrin complex substantially dissolved in an aqueous eye drop vehicle. The ophthalmic composition

2

is generally in the form of a microsuspension including an active agent complex having a diameter of less than about 100 μm .

Claims: 15

Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIU**

5 Prezentă dezvoltare se referă la compoziții oftalmice care conțin complexe solide de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină, la metoda lor de preparare și la utilizările lor. Prezentă dezvoltare se referă, de asemenea, la prepararea de jos în sus a unor noi compoziții apoase de picături pentru ochi care conțin nanoparticule de medicament/ciclodextrină.

Cadrul invenției

10 În această specificație, când se face referire sau se discută un document, act sau element de cunoștințe, această referință sau discuție nu reprezintă o admitere că documentul, actul sau elementul de cunoștințe sau orice combinație a acestora a fost la data de prioritate, disponibilă public, cunoscută de public, parte a cunoștințelor generale comune sau, în alt mod, constituie stadiul tehnicii în conformitate cu prevederile legale aplicabile; sau este cunoscut ca fiind relevant pentru o încercare de a rezolva orice problemă la care se referă această specificație.

15 Potrivit Institutului național al ochiului / National Eye Institute, o divizie a Institutului național al sănătății / National Institutes of Health, afecțiunile oculare cauzează o povară economică estimată la 139 de miliarde de dolari numai în America. Acest număr nu este surprinzător având în vedere că 2,1 milioane de americani sunt diagnosticați cu degenerescență maculară legată de vârstă (AMD), 2,7 milioane de americani sunt diagnosticați cu glaucom, 7,7 milioane de americani sunt diagnosticați cu retinopatie diabetică și 24 de milioane de americani sunt diagnosticați cu cataractă. Afecțiunile oculare nu sunt doar o problemă în Statele Unite. De fapt, se estimează că aproximativ 285 de milioane de oameni din întreaga lume au deficiențe de vedere.

25 Majoritatea afecțiunilor oculare pot fi tratate și/sau gestionate pentru a reduce efectele negative, inclusiv orbirea totală. Pentru a combate această problemă semnificativă, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a aprobat un plan de acțiune cu scopul de a reduce 25% din deficiențele de vedere evitabile din lume până în 2019. În eforturile sale, OMS intenționează să reducă efectele afecțiunilor oculare precum retinopatia diabetică, glaucomul și retinita pigmentară, care reprezintă majoritatea cazurilor de orbire ireversibilă la nivel mondial. Cu toate acestea, tratamentele actuale pentru afecțiunile oculare sunt limitate de dificultatea de a furniza doze eficiente de medicamente pentru a ținti țesuturile din ochi.

30 În tratamentele curente, administrarea topică a picăturilor oftalmice este mijlocul preferat de administrare a medicamentului la ochi datorită confortului și siguranței picăturilor pentru ochi, în comparație cu alte căi de administrare a medicamentelor oftalmice, cum ar fi injecțiile intravitreale și implanturile (Le Boulrais, C., Acar, L., Zia, H., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R., 1998. Ophthalmic drug delivery systems—Recent advances. Progress in Retinal and Eye Research 17, 33-58). Medicamentele sunt transportate în principal prin difuzie pasivă de la suprafața ochiului în ochi și țesuturile înconjurătoare unde, conform legii lui Fick, medicamentul este condus în ochi de gradientul moleculelor de medicament dizolvate. Difuzia pasivă a medicamentului în ochi este împiedicată de trei obstacole majore (Gan, L., Wang, J., Jiang, M., Bartlett, H., Ouyang, D., Eperjesi, F., Liu, J., Gan, Y., 2013. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. Drug Discov. Today 18, 290-297; Loftsson, T., Sigurdsson, H.H., Konradsdottir, F., Gísladottir, S., Jansook, P., Stefánsson, E., 2008. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: anatomical and physiological considerations. Pharmazie 63, 171-179; Urtti, A., 2006. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv. Drug Del. Rev. 58, 1131-1135).

45 Primul obstacol major este solubilitatea medicamentului în apă. În compozițiile oftalmice cunoscute anterior, numai moleculele de medicament dizolvate pot pătrunde prin membranele biologice în ochi. În consecință, medicamentele oftalmice trebuie să aibă suficientă solubilitate în lichidul lacrimal apos pentru a pătrunde în ochi. Jansook și colab., "γCD/HPyCD mixtures as solubilizer: solid-state characterization and sample dexamethasone eye drop suspension", Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, vol. 13, nr. 3, paginile 336-350, dezvoltă prepararea complexelor dexametazonă/γ-ciclodextrină prin autoclavarea unei compoziții care cuprinde ambele componente.

50 Al doilea obstacol major este viteza de rotație rapidă a lichidului lacrimal și scăderea consecutivă a concentrației moleculelor de medicament dizolvate. După instilarea unei picături pentru ochi (25-50 μl) pe zona pre-corneană, cea mai mare parte a soluției de medicament este drenată rapid de la suprafața ochiului și volumul lacrimal revine la volumul rezident normal de aproximativ 7 μl. Ulterior, volumul lacrimal rămâne constant, dar concentrația medicamentului scade datorită diluției prin circuitul lacrimal și absorbției corneene și non-corneene a medicamentului. Valoarea constantei vitezei de ordinul întâi pentru drenarea picăturilor oftalmice din zona suprafeței este de obicei de aproximativ 1,5 min⁻¹ la om după drenajul rapid inițial. Circuitul lacrimal normal este de aproximativ 1,2 μl/min la om, iar timpul

de înjumătățire pre-cornean al medicamentelor aplicate local este între 1 și 3 minute (Sugrue, M.F., 1989. The pharmacology of antiglaucoma drugs. Pharmacology & Therapeutics 43, 91-138).

Al treilea obstacol major este pătrunderea lentă a medicamentului prin bariera membranară, adică corneea și/sau conjunctiva/sclera. Moleculele de medicament trebuie să se despartă din exteriorul apos în membrană înainte de a putea pătrunde pasiv în bariera membranei. Rezultatul este că, în general, doar câteva procente din doza de medicament aplicată sunt livrate în țesuturile oculare. Cea mai mare parte (50-100%) din doza administrată va fi absorbită din cavitatea nazală în circulația sistemică a medicamentului, ceea ce poate provoca diferite efecte secundare.

Prezența dezvoltării urmărește să ajute planul OMS pentru reducerea deficiențelor vizuale evitabile prin furnizarea unei compoziții oftalmice și a unei metode de fabricare a unei compoziții oftalmice care depășește obstacolele difuzării pasive a medicamentelor în ochi. În aceste eforturi, solicitanții furnizează o metodă pentru prepararea unei compoziții oftalmice, care depășește obstacolele majore ale difuzării pasive a medicamentelor prin (1) creșterea solubilității medicamentelor slab solubile, (2) creșterea timpului de înjumătățire pre-cornean al medicamentelor aplicate local și (3) împărțirea moleculelor de medicament din exteriorul apos în membrană pentru a facilita permeabilitatea pasivă a barierei membranei. În exemplele de realizare, sunt furnizate compoziții oftalmice cuprinzând o combinație de astfel de caracteristici.

REZUMAT

Invenția este definită în revendicări. Ciclodextrinele sunt bine-cunoscute pentru a îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea compușilor hidrofobi. În soluții apoase, ciclodextrinele formează complexe de incluziune cu multe ingrediente farmaceutice active. Prepararea de jos în sus a complexelor ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină implică suspendarea unui ingredient farmaceutic activ și a ciclodextrinei într-un mediu apos și încălzirea suspensiei rezultate. La dizolvarea ingredientului farmaceutic activ și a ciclodextrinei, se formează complexe de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină. Soluția fierbinte este apoi răcită pentru a precipita complexe solide ale ingredientului farmaceutic activ și ciclodextrinei.

Solicitanții au constatat în mod surprinzător că diametrul particulelor și vâscozitatea compoziției pot fi adaptate prin etapele de încălzire și răcire și prezența polimerilor stabilizatori în mediul apos. Pentru a preveni sau a inhiba sau a reduce substanțial formarea de impurități, cum ar fi produsul de degradare derivat din ingredientul farmaceutic activ și/sau excipienții, solicitanții au constatat că trebuie evitată încălzirea excesivă a mediului și că soluția fierbinte trebuie răcită rapid la temperatura camerei.

Mai mult, compoziția dezvoltării prezintă o vâscozitate sporită care previne sedimentarea microparticulelor în timpul depozitării și, de asemenea, mărește în mod avantajos timpul de contact al particulelor pe suprafața ochiului, îmbunătățind astfel biodisponibilitatea ingredientului farmaceutic activ.

Solicitanții au realizat o compoziție oftalmică exemplificativă și o metodă de fabricare a compoziției, care depășește obstacolele majore cunoscute ale difuzării pasive a medicamentelor.

Un prim obiect al prezentei dezvoltării este o compoziție oftalmică care cuprinde, într-un mediu oftalmic acceptabil, un complex solid cuprinzând un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină, în care compoziția cuprinde mai puțin de 2%, în special mai puțin de 1%, și mai precis, mai puțin de 0,8% în greutate impurități, raportat la greutatea ingredientului farmaceutic activ.

Un al doilea obiect al prezentei dezvoltării este o compoziție oftalmică care cuprinde, într-un mediu oftalmic acceptabil, un complex solid cuprinzând un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină; și un polimer; în care vâscozitatea compoziției este de la 4 la 14 cP, de preferință de la 5 la 13 cP, mai preferabil, de la 6 la 12 cP.

Un al treilea obiect al prezentei dezvoltării este o compoziție oftalmică care cuprinde, într-un mediu oftalmic acceptabil, un complex solid care cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină, în care compoziția cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular, mai puțin de 0,2%. %, în greutate 16,17-dexametazonă nesaturată sau un amestec de enol aldehide raportat la greutatea dexametazonei.

Un al patrulea obiect al prezentei dezvoltării este o compoziție oftalmică care cuprinde, într-un mediu oftalmic acceptabil, un complex solid care cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină; și un polimer; în care vâscozitatea compoziției este de la 4 la 14 cP, de preferință de la 5 la 13 cP, mai preferabil, de la 6 la 12 cP.

Compozițiile oftalmice din dezvoltare sunt în general sub formă de microsuspensii cuprinzând un complex solid care poate prezenta un diametru mai mic de aproximativ 100 μ m. Compozițiile care conțin α -ciclodextrină, β -ciclodextrină sau γ -ciclodextrină naturală și metodele furnizate de dezvoltare asigură o creștere de la aproximativ 10 ori până la de aproximativ 100 de ori a concentrației de ingredient farmaceutic activ dizolvat disponibil, în comparație cu compozițiile oftalmice convenționale preparate utilizând metodele anterior cunoscute. Mai mult, metodele exemplificative asigură o compoziție oftalmică cu concentrație scăzută de impurități și/sau vâscozitate crescută.

Dezvăluirea furnizează, de asemenea, metode pentru prepararea compozițiilor oftalmice având o concentrație mare de complex de microparticule ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină. Mai mult, metodele dezvăluirii asigură o compoziție oftalmică cu concentrație scăzută de impurități și/sau vâscozitate crescută.

5 Ca atare, un al cincilea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, în care un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină sunt suspendate într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie. Suspensia este apoi încălzită la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când ingredientul farmaceutic activ și ciclodextrina sunt substanțial dizolvate în mediul acceptabil oftalmic. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a
10 obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

Un al șaselea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice în care o ciclodextrină este suspendată într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie. Suspensia este apoi încălzită până când ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Un
15 ingredient farmaceutic activ este apoi adăugat sub formă solidă în soluția menționată la o temperatură T1 mai mică de 120°C și amestecul este încălzit la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când ingredientul farmaceutic activ este substanțial dizolvat în mediu acceptabil oftalmic. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

20 Un al șaptelea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, în care un ingredient farmaceutic activ este suspendat într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie, și respectiva suspensie este încălzită până când ingredientul farmaceutic activ este substanțial dizolvat în mediul oftalmic acceptabil. Separat, o ciclodextrină este suspendată într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie, și respectiva suspensie este încălzită până când ciclodextrina este
25 substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Ambele compoziții sunt apoi amestecate la o temperatură T1 mai mică de 120°C și amestecul este încălzit la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

Un al optulea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, în care dexametazona și γ -ciclodextrina sunt suspendate într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie. Suspensia este apoi încălzită la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când dexametazona și γ -ciclodextrina sunt substanțial dizolvate în mediul acceptabil oftalmic. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.
30

Un al nouălea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, în care γ -ciclodextrina este suspendată într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie. Suspensia este apoi încălzită până când γ -ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Dexametazona este apoi adăugată sub formă solidă în soluția menționată la o temperatură T1 mai mică de 120°C și amestecul este încălzit la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t
40 până când dexametazona este substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Un al zecelea obiect al dezvăluirii este o metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, în care dexametazona este suspendată într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie și respectiva suspensie este încălzită până când dexametazona este substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Separat, γ -ciclodextrina este suspendată într-un mediu oftalmic acceptabil pentru a forma o suspensie și respectiva suspensie este încălzită până când γ -ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul oftalmic acceptabil. Ambele compoziții sunt apoi amestecate la o temperatură T1 mai mică de 120°C și amestecul este încălzit la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t. Soluția rezultată este apoi răcită la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică care cuprinde un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.
50

Un al unsprezecelea obiect al dezvăluirii este o compoziție oftalmică care poate fi obținută printr-o metodă conform dezvăluirii.

Un al doisprezecelea obiect al dezvăluirii este o compoziție oftalmică conform dezvăluirii sau preparată conform metodei dezvăluirii pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni oculare, în special o afecțiune oculară anterioară sau o afecțiune oculară posterioară, în special uveită, edem macular, degenerescență maculară, dezlipire de retină, tumori oculare, infecții fungice sau virale, coroidită multifocală, retinopatie diabetică, vitreoretinopatie proliferativă (PVR), oftalmie simpatică, sindrom Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmoză, difuzie uveală și ocluzie vasculară.
55

Un al treisprezecelea obiect al dezvoltării este o compoziție oftalmică conform dezvoltării sau preparată conform metodei dezvoltării pentru utilizare în tratamentul edemului macular, în care compoziția este administrată topic la ochi într-o cantitate de 1 picătură de compoziție de trei ori pe zi.

5 Un al paisprezecelea obiect al dezvoltării este utilizarea unei compoziții oftalmice conform dezvoltării sau preparată conform metodei descrierii ca soluție de picături pentru ochi.

În exemplele de realizare, o compoziție oftalmică cuprinde un complex medicament/ciclodextrină cu agent activ dizolvat într-un vehicul apos de picături pentru ochi. Compoziția oftalmică este în general sub forma unei microsuspensii cuprinzând un complex de agent activ având un diametru mai mic de aproximativ 100 μm. Compozițiile și metodele furnizate de exemplele de realizare asigură o creștere de aproximativ 10 până la de 100 de ori a concentrației de agent activ dizolvat (adică medicament) disponibil în compozițiile oftalmice convenționale preparate folosind metode cunoscute anterior. Mai mult, metodele exemplificative asigură o compoziție oftalmică cu concentrație scăzută de produs de degradare.

Termenul „agent activ”, așa cum este utilizat aici, poate de asemenea desemna, de exemplu, un ingredient farmaceutic, un ingredient farmaceutic activ, un ingredient farmaceutic activ oftalmic sau un medicament (sau variații ale acestora). Și, așa cum sunt utilizați aici, acești termeni (și variațiile acestora) pot fi considerați echivalenți și interschimbabili. Exemplele de realizare furnizează metode pentru prepararea compozițiilor oftalmice având o concentrație mare de microparticule de complex agent activ/ciclodextrină și care nu generează sau produce un produs secundar și/sau un produs de degradare timp de cel puțin aproximativ 90 de zile când sunt depozitate la temperatura camerei.

Conform unei metode, un agent activ (sau medicament sau alt termen echivalent) și cel puțin o ciclodextrină sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când medicamentul și ciclodextrina sunt dizolvate în soluția apoasă de picături pentru ochi și nu se formează degradare și/sau produs secundar. Odată ce medicamentul și ciclodextrina sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină.

Într-o altă metodă, un agent activ, cel puțin o ciclodextrină și cel puțin un polimer sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când medicamentul, ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate sau substanțial dizolvate în soluția apoasă de picături pentru ochi și nu se formează nicio degradare sau substanțial nicio degradare și/sau produs secundar. Odată ce medicamentul, ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină/polimer.

Într-o altă metodă, cel puțin o ciclodextrină este suspendată într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când ciclodextrina este dizolvată (sau substanțial dizolvată) în soluția apoasă de picături pentru ochi și nu se formează nicio degradare sau substanțial nicio degradare și/sau produs secundar. Odată ce ciclodextrina este dizolvată, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Se adaugă un agent activ la suspensia apoasă încălzită, în timp ce se agită soluția, până când medicamentul este dizolvat sau substanțial dizolvat în soluție. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină.

Într-o altă metodă, ciclodextrina și cel puțin un polimer sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este încălzită timp suficient la o temperatură suficientă până când ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate sau substanțial dizolvate în soluția apoasă de picături pentru ochi și nu se formează nicio degradare sau substanțial nicio degradare și/sau produs secundar. Odată ce ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Se adaugă un agent activ la suspensia apoasă încălzită, în timp ce se agită soluția, până când medicamentul este dizolvat în soluție. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină/polimer.

În încă o altă metodă, cel puțin o ciclodextrină este suspendată în apă sau într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Separat, medicamentul este suspendat în apă sau într-un vehicul picături pentru ochi fără ciclodextrină pentru a oferi o suspensie având un aspect lăptos. Cele două suspensii sunt sterilizate, de exemplu, prin încălzire într-o autoclavă la 121°C timp de 20 de minute. Apoi cele două suspensii sau soluții fierbinți sunt lăsate să se răcească la aproximativ 95°C înainte de amestecare, pentru a forma o soluție substanțial limpede și nu se formează

nicio degradare sau substanțial nicio degradare și/sau produs secundar. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină.

5 Într-un exemplu de realizare nelimitator, cel puțin o ciclodextrină este suspendată în apă sau într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Separat, ingredientul farmaceutic activ este suspendat în apă sau într-un vehicul de picături pentru ochi fără ciclodextrină pentru a oferi o suspensie având un aspect lăptos. Cele două suspensii sunt încălzite sau sterilizate, de exemplu, prin încălzire într-o autoclavă la 121°C timp de 20 de minute. Apoi cele două suspensii sau soluții fierbinți sunt amestecate împreună și temperatura este ajustată la aproximativ 90°C

10 până la aproximativ 95°C pentru a forma o soluție substanțial limpede, și nu se formează nicio degradare sau substanțial nicio degradare și/sau produs secundar. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex de microparticule de medicament/ciclodextrină.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

15 Acestea și alte caracteristici ale acestei dezvăluiri vor fi acum descrise cu referire la desenele anumitor exemple de realizare care sunt destinate să ilustreze, și nu să limiteze dezvăluirea. Figura 1 ilustrează structurile α -ciclodextrinei, β -ciclodextrinei și γ -ciclodextrinei naturale. Figura 2 ilustrează efectul autoagregării γ -ciclodextrinei asupra solubilizării ingredientului farmaceutic activ (dexametazonă). Profilele de solubilitate de fază ale dexametazonei și ale γ -ciclodextrinei naturale

20 (γ CD) în picături de ochi apoase. Curba solidă este solubilitatea ingredientului farmaceutic activ (\bullet), curba întreruptă este solubilitatea γ CD (\circ), iar linia dreaptă este cantitatea teoretică de γ CD dizolvată în mediul apos de picături pentru ochi. S-a adăugat o cantitate în exces de dexametazonă la o soluție care conține 0 până la 20% (g/v) γ CD într-un mediu oftalmic acceptabil care conține clorură de benzalconiu (0,02% g/v), edetat de sodiu (0,1% g/v) și suficientă clorură de sodiu pentru obține o soluție izotonă.

25 Astfel, cantitatea de medicament dizolvată în soluție este constantă la concentrații γ CD peste 3% (g/v). Cantitatea de γ CD dizolvată în soluție crește mai lent decât cantitatea de γ CD care este adăugată în mediu, modificarea devine liniară doar după 10% (g/v). Aceasta arată că la concentrații de γ CD între aproximativ 3-10% (g/v), toate γ CD adăugate la mediu formează complexe solide cu medicamentul și precipită. La concentrații de γ CD peste 10% (g/v) cantitatea de γ CD dizolvată prezintă din nou o creștere liniară.

DESCRIERE DETALIATĂ

30 Brevetele, cererile publicate și literatura științifică la care se face referire aici stabilesc cunoștințele celor cu experiență în domeniu. Orice conflict între orice referință citată aici și învățăturile specifice ale acestei specificații va fi rezolvat în favoarea acesteia din urmă. De asemenea, orice conflict între o definiție înțeleasă în domeniu a unui cuvânt sau expresii și o definiție a cuvântului sau expresiei așa cum este ilustrată în mod specific în această specificație va fi rezolvată în favoarea acesteia din urmă.

35 Așa cum sunt utilizați aici, fie într-o expresie tranzitorie, fie în corpul unei revendicări, termenii „cuprind(e)” și „cuprinzând” trebuie interpretați ca având un sens deschis. Adică, termenii trebuie interpretați sinonim cu expresiile „având cel puțin” sau „incluzând cel puțin”. Când este utilizat în contextul unei metode, termenul „cuprinzând” înseamnă că metoda include cel puțin etapele descrise, dar poate include etape suplimentare. Când este utilizat în contextul unei compoziții, termenul „cuprinzând” înseamnă că respectiv compoziția include cel puțin caracteristicile sau componentele menționate, dar poate include, de asemenea, caracteristici sau componente suplimentare.

40 Termenii „constă în esență din” sau „constă esențial din” au o semnificație parțial închisă, adică nu permit includerea unor etape sau caracteristici sau componente care ar schimba în mod substanțial caracteristicile esențiale ale unei metode sau compoziții; de exemplu, etapele sau caracteristicile sau componentele care ar interfera semnificativ cu proprietățile dorite ale compușilor sau compozițiilor descrise aici, adică metoda sau compoziția este limitată la etapele sau materialele specificate și cele care nu afectează în mod semnificativ caracteristicile de bază și noi ale metodei sau compoziției.

50 Termenii „constă din” și „constă” sunt terminologii închise și permit numai includerea etapelor sau a caracteristicilor sau componentelor descrise.

Așa cum sunt utilizate aici, formele singulare „un”, „o” și articolul hotărât la singular cuprind în mod specific și formele de plural ale termenilor la care se referă, cu excepția cazului în care conținutul dictează în mod clar altfel.

55 Termenul „aproximativ” este utilizat aici pentru a însemna aproximativ, în regiunea, circa sau în jur de. Când termenul „aproximativ” este folosit împreună cu un interval numeric, acesta modifică acel interval prin extinderea limitelor peste și sub valorile numerice stabilite. În general, termenul „aproximativ” sau „circa” este utilizat aici pentru a modifica o valoare numerică peste și sub valoarea declarată cu o variație de 20%.

Termenul „dizolvat” sau „substanțial dizolvat” este utilizat aici pentru a semnifica solubilizarea unui solid într-o soluție. Se poate considera că un solid este „dizolvat” sau „substanțial dizolvat” într-o soluție atunci când soluția rezultată este limpede sau substanțial limpede.

5 Termenul „limpede” este utilizat aici pentru a semnifica o soluție translucidă sau subtranslucidă. Astfel, o soluție „limpede” are o turbiditate măsurată conform standardelor ISO de ≤ 100 de unități de turbiditate nefelometrică (NTU), de preferință ≤ 50 NTU.

Termenul „substanțial limpede” este utilizat aici pentru a semnifica o soluție translucidă sau subtranslucidă. Astfel, o soluție „substanțial limpede” are o turbiditate măsurată conform standardelor ISO de ≤ 100 de unități de turbiditate nefelometrică (NTU).

10 Așa cum este utilizat aici, termenul „tulbure” sau „substanțial tulbure” se referă la o soluție având o turbiditate măsurată conform standardelor ISO mai mare de 100 NTU.

Așa cum este utilizat aici, termenul „lăptos” sau „substanțial lăptos” se referă la o soluție având o turbiditate măsurată conform standardelor ISO mai mare de 100 NTU, de preferință mai mare de 200 NTU.

15 Așa cum este utilizat aici, citarea unui interval numeric pentru o variabilă are scopul de a transmite că variabila poate fi egală cu orice valoare din acel interval. Astfel, pentru o variabilă care este în mod inerent distinctă, variabila poate fi egală cu orice valoare întreagă a intervalului numeric, inclusiv punctele finale ale intervalului. În mod similar, pentru o variabilă care este în mod inerent continuă, variabila poate fi egală cu orice valoare reală a intervalului numeric, inclusiv punctele finale ale intervalului. De exemplu, o variabilă care este descrisă ca având valori între 0 și 2 poate fi 0, 1 sau 2

20 pentru variabilele care sunt în mod inerent distincte și poate fi 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 sau orice altă valoare reală pentru variabilele care sunt în mod inerent continue.

În descriere și revendicări, formele singulare includ referințe la plural, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. Așa cum este utilizat aici, dacă nu se indică altfel în mod specific, cuvântul „sau” este folosit în sensul „inclusiv” de „și/sau” și nu în sensul „exclusiv” de „fie/sau”.

25 Termenii tehnici și științifici utilizați aici au semnificația înțeleasă în mod obișnuit de către un specialist în domeniu la care se referă prezenta descriere, dacă nu este definit altfel. Aici se face referire la diverse metodologii și materiale cunoscute specialiștilor în domeniu. Lucrările de referință standard care stabilesc principiile generale ale farmacologiei și farmaceutice includ Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. a 10-a, McGraw Hill Companies Inc., New York (2001) și Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Ed. a 22-a, Philadelphia (2013).

Așa cum este utilizat aici, termenul „% în greutate dintr-un compus X raportat la volumul compoziției”, abreviat și ca „% g/v”, corespunde cantității de compus X în grame care este introdusă în 100 ml de compoziție.

35 Așa cum este utilizat aici, termenul „microparticulă” se referă la o particulă având un diametru D_{50} de 1 μm sau mai mare până la aproximativ 200 μm . Termenul „nanoparticulă” se referă la o particulă având un diametru D_{50} mai mic de 1 μm .

În exemplele de realizare, diametrul, care poate fi D_{50} , este de 1 μm sau mai mare până la aproximativ 200 μm ; iar termenul „nanoparticulă” se referă la o particulă având un D_{50} de mai puțin de aproximativ 1 μm .

40 Așa cum este utilizată aici, o „afecțiune oculară” este o boală, o tulburare sau altă afecțiune care afectează sau implică ochiul, una dintre părțile sau regiunile ochiului sau țesuturile înconjurătoare cum ar fi glandele lacrimale. În linii mari, ochiul include globul ocular și țesuturile și fluidele care constituie globul ocular, mușchii perioculari (cum ar fi mușchii oblici și rectus), porțiunea nervului optic care se află în interiorul sau adiacent globului ocular și țesuturile înconjurătoare, cum ar fi glandele lacrimale și pleoapele ochilor.

45 Așa cum este utilizată aici, o „afecțiune oculară anterioară” este o boală, o tulburare sau o afecțiune care afectează sau care implică o regiune sau un situs ocular anterior (adică din fața ochiului), cum ar fi un mușchi periocular, o pleopă, o glandă lacrimală sau un țesut al globului ocular sau lichid care este situat anterior peretelui posterior al capsulei cristalinului sau mușchilor ciliari.

50 Astfel, o afecțiune oculară anterioară afectează sau implică în primul rând unul sau mai multe dintre următoarele: conjunctiva, corneea, camera anterioară, irisul, cristalinul sau capsula cristalinului și vasele de sânge și nervii care vascularizează sau inervează o regiune oculară anterioară sau un situs ocular anterior. O afecțiune oculară anterioară este de asemenea considerată aici ca extinzându-se la aparatul lacrimal. În special, glandele lacrimale care secretă lacrimi și canalele lor excretoare care transportă lichidul lacrimal la suprafața ochiului.

Mai mult, o afecțiune oculară anterioară afectează sau implică camera posterioară, care se află în spatele retinei, dar în fața peretelui posterior al capsulei cristalinului.

60 O „afecțiune oculară posterioară” este o boală, o tulburare sau afecțiune care afectează sau implică în primul rând o regiune sau un situs ocular posterior, cum ar fi coroida sau sclera (în poziție posterioară față de un plan prin peretele posterior al capsulei cristalinului), corpul vitros, camera vitroasă,

retina, nervul optic (adică discul optic) și vasele de sânge și nervii care vascularizează sau inervează o regiune oculară posterioară sau un situs ocular posterior.

Astfel, o afecțiune oculară posterioară poate include o boală, o tulburare sau o afecțiune cum ar fi, de exemplu, degenerescenta maculară (cum ar fi degenerescenta maculară non-exudativă legată de vârstă și degenerescenta maculară exudativă legată de vârstă); neovascularizare coroidiană; neuroretinopatie maculară acută; edem macular (cum ar fi edem macular cistoid și edem macular diabetic); boala Behcet, afecțiuni retiniene, retinopatie diabetică (inclusiv retinopatie diabetică proliferativă); boala arterială ocluzivă a retinei; ocluzia venei centrale a retinei; boală uveitică a retinei; dezlipire de retină; traumatism ocular care afectează un situs ocular posterior sau o locație oculară posterioară; o afecțiune oculară posterioară cauzată de sau, influențată de un tratament ocular cu laser; afecțiuni oculare posterioare cauzate sau influențate de o terapie fotodinamică; fotocoagulare; retinopatie prin radiații; tulburări ale membranei epiretiniene; ocluzie a venei retiniene de ramură; neuropatie optică ischemică anterioară; disfuncție retiniană diabetică non-retinopatică, retinită pigmentară și glaucom. Glaucomul poate fi considerat o afecțiune oculară posterioară, deoarece scopul terapeutic este de a preveni pierderea sau de a reduce apariția pierderii vederii din cauza leziunii sau pierderii celulelor retiniene sau a celulelor nervului optic (adică neuroprotecția).

O afecțiune oculară anterioară include o boală, o tulburare sau o afecțiune cum ar fi, de exemplu, afachie; pseudofachie; astigmatism; blefarospasm; cataractă; boli conjunctivale; conjunctivită; boli ale corneei; ulcer corneean; sindroame de ochi uscat; boli ale pleoapelor; boli ale aparatului lacrimal; obstrucția canalului lacrimal; miopie; prezbiopie; tulburări ale pupilei; tulburări de refracție și strabism. Glaucomul poate fi considerat, de asemenea, o afecțiune oculară anterioară, deoarece un obiectiv clinic al tratamentului glaucomului poate fi reducerea hipertensiunii de lichid apos în camera anterioară a ochiului (adică reducerea presiunii intraoculare).

Prezenta descriere se referă și se referă la compoziții oftalmice pentru administrarea topică a medicamentului la ochi și la metode pentru tratamentul unei afecțiuni oculare, cum ar fi o afecțiune oculară anterioară sau o afecțiune oculară posterioară, sau o afecțiune oculară care poate fi caracterizată atât ca o afecțiune oculară anterioară, cât și ca o afecțiune oculară posterioară.

Complex solid de ciclodextrină și ingredient activ farmaceutic

Compoziția descrierii cuprinde un complex solid care cuprinde un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină. Complexul care cuprinde un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină poate fi denumit „complex ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină” sau „complex medicament/ciclodextrină”. Când ingredientul farmaceutic activ este dexametazonă, iar ciclodextrina este γ -ciclodextrină, complexul care cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină poate fi denumit „complex dexametazonă/ γ -ciclodextrină”.

Complexul solid al compoziției dezvoltării poate fi un agregat complex. Agregatul complex poate corespunde unui agregat dintr-o multitudine de complexe, în special o multitudine de complexe de incluziune cuprinzând un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

Conform unui exemplu de realizare, compoziția oftalmică a dezvoltării este o microsuspensie. Termenul „microsuspensie” este destinat să însemne o compoziție cuprinzând microparticule de complexe solide suspendate într-o fază lichidă.

În special, compoziția oftalmică a dezvoltării cuprinde un complex solid care are un diametru D_{50} de mai puțin de aproximativ 100 μm , în special de aproximativ 1 μm până la aproximativ 100 μm . Într-o variantă de realizare, diametrul D_{50} poate fi în intervalul de la circa 1 μm la circa 25 μm , în special de la circa 1 μm la circa 20 μm , mai particular de la circa 1 μm la circa 10 μm , chiar mai particular de la circa 2 μm la circa 10 μm , mai particular încă, de la circa 2 μm până la aproximativ 5 μm sau aproximativ 3 μm până la aproximativ 8 μm . Diametrul D_{50} poate fi măsurat conform metodei de testare descrise aici.

Farmacopeea Europeană (01/2008:1163) învață că picăturile oftalmice sub formă de suspensie trebuie să respecte următoarele: pentru fiecare 10 μg de substanță activă solidă, nu mai mult de aproximativ 20 de particule au o dimensiune maximă mai mare de aproximativ 25 μm , și nu mai mult de aproximativ 2 dintre aceste particule au o dimensiune maximă mai mare de aproximativ 50 μm . Niciuna dintre particule nu poate avea o dimensiune maximă mai mare de aproximativ 90 μm . Compozițiile dezvoltării sunt în conformitate cu cerințele Farmacopeei Europene (01/2008:1163).

În general, se recomandă ca dimensiunile particulelor din suspensiile apoase de picături pentru ochi să fie menținute la un nivel minim, de preferat sub aproximativ 10 μm , pentru a preveni iritarea ochilor. În plus, viteza de sedimentare în suspensiile apoase este proporțională cu diametrul particulelor, viteza de sedimentare a particulelor mari este mai rapidă decât cea a particulelor mici, presupunând că toți ceilalți factori rămân constanți.

Ciclodextrină

Compoziția descrierii cuprinde o ciclodextrină. Compoziția dezvoltării poate cuprinde un amestec de ciclodextrine.

Ciclodextrinele, care sunt cunoscute și sub numele de cicloamiloze, sunt produse din conversia enzimatică a amidonului. Au o structură ciclică care este hidrofobă la interior și hidrofilă la exterior.

Datorită naturii amfifile a inelului, se știe că ciclodextrinele îmbunătățesc solubilitatea și biodisponibilitatea compușilor hidrofobi.

După cum se arată în Fig. 1, ciclodextrinele sunt oligozaharide ciclice care conțin monomeri de 6 (α -ciclodextrină), 7 (β -ciclodextrină) și 8 (γ -ciclodextrină) glucopiranoză legați prin legături α -1,4-glicozidă, α -Ciclodextrina, β -ciclodextrina și γ -ciclodextrina sunt produse naturale formate prin degradarea microbiană a amidonului. Suprafața exterioară a moleculelor de ciclodextrină în formă de gogoasă este hidrofilă, purtând numeroase grupări hidroxil, dar cavitatea lor centrală este oarecum lipofilă (Kurkov, S.V., Loftsson, T., 2013. Cyclodextrins. *Int J Pharm* 453, 167-180; Loftsson, T., Brewster, M.E., 1996. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85, 1017-1025). Pe lângă cele trei ciclodextrine naturale, numeroși derivați de ciclodextrine solubili în apă au fost sintetizați și testați ca purtători de medicamente, inclusiv polimeri de ciclodextrină (Stella, V.J., He, Q., 2008. *Cyclodextrins. Tox. Pathol.* 36, 30-42).

Ciclodextrinele sporesc solubilitatea și biodisponibilitatea compușilor hidrofobi. În soluții apoase, ciclodextrinele formează complexe de incluziune cu multe medicamente prin preluarea unei molecule de medicament sau, mai frecvent, a unei porțiuni lipofile a moleculei, în cavitatea centrală. Această proprietate a fost utilizată pentru formularea medicamentelor și în scopuri de livrare a medicamentelor. Au fost revizuite formarea complexelor de incluziune medicament/ciclodextrină, efectul lor asupra proprietăților fizico-chimice ale medicamentelor, efectul lor asupra capacității medicamentelor de a pătrunde în biomembrane și utilizarea ciclodextrinelor în produsele farmaceutice (Loftsson, T., Brewster, M.E., 2010. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62, 1607-1621; Loftsson, T., Brewster, M.E., 2011. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes." *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1119-1135; Loftsson, T., Järvinen, T., 1999. Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 36, 59-79).

Ciclodextrinele și complexele medicament/ciclodextrină sunt capabile să se auto-asambleze în soluții apoase pentru a forma agregate de dimensiuni nano și micro și structuri micelare care sunt capabile, de asemenea, să solubilizeze ingrediente farmaceutice active slab solubile prin complexare fără incluziune și solubilizare micelară (Messner, M., Kurkov, S.V., Jansook, P., Loftsson, T., 2010. Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. *Int J Pharm* 387, 199-208). În general, tendința ciclodextrinelor de a se auto-asambla și de a forma agregate crește la formarea complexelor medicament/ciclodextrină și agregarea crește odată cu creșterea concentrației de complexe de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină. În general, derivații hidrofilii de ciclodextrină, cum ar fi 2-hidroxipropil- β -ciclodextrină și 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrină, și complexele lor sunt solubile liber în apă. Pe de altă parte, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina și γ -ciclodextrina naturale și complexele lor au solubilitate limitată în apă pură sau $129,5 \pm 0,7$, $18,4 \pm 0,2$ și, respectiv, $249,2 \pm 0,2$ mg/ml, la 25°C (Sabadini E., Cosgrovea T. și do Carmo Egídio F., 2006. Solubility of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) in H₂O and D₂O: a comparative study. *Carbohydr Res* 341, 270-274). Se știe că solubilitatea lor crește oarecum odată cu creșterea temperaturii (Jozwiakowski, M. J., Connors, K. A., 1985. Aqueous solubility behavior of three cyclodextrins. *Carbohydr. Res.*, 143, 51-59). Datorită solubilității limitate a complexelor lor, ciclodextrinele naturale prezintă cel mai adesea diagrame fază-solubilitate de tip B_s sau tip B_i (Brewster M. E., Loftsson T., 2007, Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59, 645-666). S-a observat că solubilitatea ciclodextrinelor naturale poate scădea sub solubilitatea lor în apă pură la formarea complexelor ingredient activ/ciclodextrină (Fig. 2) (Jansook, P., Moya-Ortega, M.D., Loftsson, T., 2010. Effect of self-aggregation of γ -cyclodextrin on drug solubilization. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 68, 229-236). Concentrația scăzută de complexe de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină dizolvate împiedică formarea de nano- și microparticule care conțin complexe de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină. Mai mult, alți excipienți, cum ar fi polimerii solubili în apă utilizați pentru a stabiliza nanosuspensiile și microsuspensiile, pot forma complexe cu ciclodextrinele și, astfel, pot împiedica și mai mult formarea complexelor de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină.

Anterior, solicitanții au descris prepararea și testarea picăturilor oftalmice pe bază de ciclodextrină care conțin dexametazonă (Johannesson, G., Moya-Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of γ -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. *Acta Ophthalmologica* 92, 550-556; Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, US Pat. No. 7,893,040 (Feb. 22, 2011); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, US Pat. No. 8,633,172 (Jan. 21, 2014); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery US Pat. No. 8,999,953 (Apr. 7, 2015)), dorzolamide (Johannesson, G., Moya-Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of γ -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. *Acta Ophthalmologica* 92, 550-556; Gudmundsdottir, B.S., Petursdottir, D., Asgrimsdottir,

G.M., Gottfredsdottir, M.S., Hardarson, S.H., Johannesson, G., Kurkov, S.V., Jansook, P., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. γ -Cyclodextrin nanoparticle eye drops with dorzolamide: effect on intraocular pressure in man. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 30, 35-41), irbesartan (Muankaew, C., Jansook, P., Stefansson, E., Loftsson, T., 2014. Effect of γ -cyclodextrin on solubilization and complexation of irbesartan: influence of pH and excipients. *Int J Pharm* 474, 80-90), telmisartan (C. Muankaew, P. Jansook, H. H. Sigurðsson, T. Loftsson, 2016, Cyclodextrin-based telmisartan ophthalmic suspension: Formulation development for water-insoluble drugs. *Int. J. Pharm.* 507, 21-31) and cyclosporin A (S. Jóhannsdóttir, P. Jansook, E. Stefansson, T. Loftsson, 2015, Development of a cyclodextrin-based aqueous cyclosporin A eye drop formulation. *Int. J. Pharm.* 493(1-2), 86-95) în nanoparticule de ciclodextrină. Studiile arată că nanoparticulele cresc timpul de contact al medicamentului cu suprafața oculară și biodisponibilitatea oculară a medicamentelor. Nanoparticulele și microparticulele de ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină nu sunt doar reținute pe suprafața ochiului, ci și îmbunătățesc solubilitatea medicamentului în lichidul lacrimal apos. Nano- și microparticulele compuse din complexe de ingredient farmaceutic activ/ γ -ciclodextrină s-au dovedit a fi purtători de medicamente deosebit de eficienți pentru livrarea topică a ingredientului farmaceutic activ în ochi.

Există două abordări pentru prepararea nano- și microparticulelor și fabricarea de nano și microstructuri, abordarea de sus în jos și abordarea de jos în sus. Abordarea de sus în jos pentru prepararea nanoparticulelor și microparticulelor de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină implică în mod obișnuit măcinarea complexelor solide de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină pentru a genera nanoparticule și microparticule cu diametrul dorit. Abordarea de sus în jos poate introduce defecte de suprafață și contaminări. Abordarea de jos în sus pentru prepararea nanoparticulelor de ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină implică asamblarea unor molecule individuale sau complexe de ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină unice în microparticule cu diametrul dorit. Abordarea de jos în sus duce frecvent la structuri de microparticule cu mai puține defecte și o compoziție chimică mai omogenă.

Solicitanții au realizat în mod surprinzător un preparat de jos în sus de nanoparticule de medicament/ciclodextrină care poate fi realizat cu sau fără prezența polimerilor stabilizatori. Conform metodei revendicate, un medicament și ciclodextrină sunt suspendate într-un mediu apos, cum ar fi mediu apos de picături pentru ochi, și încălzite. La o temperatură ridicată, compușii activi, precum și ciclodextrina și alți excipienți farmaceutici sunt complet sau aproape complet dizolvați în mediul apos și concentrația complexelor medicament/ciclodextrină și a complexelor excipient/ciclodextrină este mult mai mică decât la temperatura ambiantă. Apoi soluția fierbinte este răcită la o viteză predeterminată pentru a promova formarea particulelor compuse din complexe medicament/ciclodextrină cu diametrul mai mic de aproximativ 100 μm . Diametrul particulelor poate fi controlat, de asemenea, prin ciclul de încălzire și răcire și prin prezența polimerilor stabilizatori în mediul apos. Pentru a preveni sau inhiba substanțial sau reduce degradarea medicamentului și/sau excipienților, este evitată încălzirea excesivă a mediului urmată de răcirea relativ rapidă la temperatura camerei.

În condițiile controlate de încălzire/răcire, soluția apoasă cuprinzând ciclodextrină este încălzită la o temperatură și o durată de timp pentru a limita formarea unui produs de degradare sau sedimentare. Soluția apoasă inițială mai conține opțional un medicament cu agent activ și/sau un polimer stabilizator. În timpul ciclului de încălzire, soluția inițială de ciclodextrină albă lăptoasă este transformată într-o soluție limpede. Încălzirea este realizată prin orice metodă sau mijloace cunoscute de cei cu calificare obișnuită în domeniu. În exemplele de realizare preferate, încălzirea este realizată cu o autoclavă. De exemplu, autoclava poate urma un ciclu de aproximativ 20 până la aproximativ 30 de minute la o temperatură de la aproximativ 90 $^{\circ}\text{C}$ până la aproximativ 120 $^{\circ}\text{C}$.

Într-un exemplu de realizare, în condițiile controlate de încălzire/răcire, soluția apoasă cuprinzând ciclodextrină este încălzită la o temperatură și o durată de timp pentru a limita formarea unui produs de degradare sau sedimentare. Soluția apoasă inițială mai conține opțional un ingredient farmaceutic activ și/sau un polimer stabilizator. În timpul ciclului de încălzire, soluția inițială de ciclodextrină albă lăptoasă este transformată într-o soluție limpede. Încălzirea este realizată prin orice metodă sau mijloace cunoscute de cei cu calificare obișnuită în domeniu. În exemplele de realizare preferate, încălzirea este realizată cu o autoclavă sau reactoare cu manta cu abur. De exemplu, autoclava poate urma un ciclu de aproximativ 10 până la aproximativ 30 de minute la o temperatură de aproximativ 121 $^{\circ}\text{C}$.

Soluția încălzită este apoi răcită la o viteză suficientă pentru a produce un complex medicament/ciclodextrină având un diametru mai mic de aproximativ 100 μm . La răcire, complexul medicament/ciclodextrină precipită pentru a forma microsuspensia dorită. Microsuspensia cuprinde aproximativ 70% până la aproximativ 99% din medicament în microparticule și aproximativ 1% până la aproximativ 30% din medicament în nanoparticule de vehicul de picături pentru ochi. Microparticulele au un diametru mediu de aproximativ 1 μm până la aproximativ 100 μm . Este posibil ca diametrul mediu al microparticulelor să fie în intervalul de la aproximativ 1 μm la aproximativ 20 μm , aproximativ 1 μm la aproximativ 25 μm , aproximativ 1 μm la aproximativ 10 μm sau aproximativ 2 μm la aproximativ 5 μm .

Într-un exemplu de realizare, microsuspensia cuprinde aproximativ 80% din medicament care trebuie să fie în microparticule având un diametru mediu de aproximativ 1 μm până la aproximativ 10 μm , și aproximativ 20% din medicament să fie în nanoparticule.

5 Într-o variantă de realizare, soluția încălzită este apoi răcită la o viteză suficientă pentru a produce agregate de complex medicament/ciclodextrină având un diametru mai mic de aproximativ 100 μm . La răcire, complexul medicament/ciclodextrină precipită pentru a forma microsuspensia dorită. Microsuspensia cuprinde aproximativ 40% până la aproximativ 99% din medicament în microparticule și aproximativ 1% până la aproximativ 60% din medicament în nanoparticule sau complexe medicament/ciclodextrină solubile în apă. Microparticulele au un diametru mediu de aproximativ 1 μm până la aproximativ 100 μm . Este posibil ca diametrul mediu al microparticulelor să fie în intervalul de la aproximativ 1 μm la aproximativ 20 μm , aproximativ 1 μm la aproximativ 25 μm , aproximativ 1 μm la aproximativ 10 μm sau aproximativ 2 μm la aproximativ 5 μm . Într-un exemplu de realizare, microsuspensia cuprinde aproximativ 80% din medicament care trebuie să fie în microparticule având un diametru mediu de aproximativ 1 μm până la aproximativ 10 μm , și aproximativ 20% din medicament să fie în nanoparticule.

15 Microsuspensiile preparate conform procedurii revendicate au o creștere de aproximativ 10 până la 100 de ori a concentrației medicamentului de agent activ dizolvat în comparație cu microsuspensiile preparate conform metodelor cunoscute sub formă de nanoparticule solubile în apă, complexe individuale de medicament/ciclodextrină și molecule de medicament dizolvate. De exemplu, compozițiile cunoscute de dexametazonă cuprind o concentrație de dexametazonă de aproximativ 1 mg/ml în care numai 0,1 mg/ml este în soluție. Cu toate acestea, o compoziție de dexametazonă/ciclodextrină preparată conform metodei revendicate poate cuprinde o concentrație de dexametazonă de aproximativ 15 mg/ml în care aproximativ 4 mg/ml este în soluție.

20 Într-un exemplu de realizare preferat, ciclodextrina este α -ciclodextrină, β -ciclodextrină, γ -ciclodextrină sau combinații ale acestora.

25 Într-o variantă de realizare preferată în mod special, ciclodextrina este γ -ciclodextrină. Într-adevăr, γ -ciclodextrina are o solubilitate mai mare în apă, în comparație cu cea a α -ciclodextrinei și β -ciclodextrinei. Mai mult, γ -ciclodextrina este predispusă la hidroliză în subunități de glucoză și maltoză de către α -amilaza din lichidul lacrimal și tractul gastrointestinal.

30 Cantitatea de ciclodextrină din compoziția oftalmică din dezvoltare poate fi de la 1 până la 25%, în special de la 5 până la 20%, mai particular de la 10 până la 18%, chiar mai particular, de la 12 până la 16%, în greutate, din ciclodextrină raportat la volumul compoziției.

35 În plus față de ciclodextrină, compoziția oftalmică din dezvoltare mai poate cuprinde un derivat de ciclodextrină solubil în apă selectat din grupul constând din 2-hidroxiopropil- α -ciclodextrină, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină, 2-hidroxiopropil- γ -ciclodextrină, sulfobutil eter α -ciclodextrină, sulfobutil eter β -ciclodextrină, sulfobutil eter γ -ciclodextrină, α -ciclodextrină metilată, β -ciclodextrină metilată, γ -ciclodextrină metilată și combinații ale acestora. Derivatul de ciclodextrină solubil în apă poate fi utilizat în special pentru a spori solubilitatea ingredientului farmaceutic activ, adică cantitatea de ingredient farmaceutic activ care este dizolvat în compoziție.

40 **Ingredient farmaceutic activ**

Compoziția dezvoltării cuprinde un ingredient farmaceutic activ.

45 Ingredientul farmaceutic activ poate fi denumit „medicament”. În contextul dezvoltării, ingredientul farmaceutic activ este un medicament oftalmic, adică un compus care prezintă un efect terapeutic atunci când este administrat într-o cantitate suficientă unui pacient care suferă de o afecțiune oculară.

Ingredientul farmaceutic activ este dexametazona.

50 Concentrația ingredientului farmaceutic activ din compoziția oftalmică a descrierii poate fi de la aproximativ 0,1 mg/ml până la aproximativ 100 mg/ml, în special de la aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 100 mg/ml, în special de la aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 50 mg/ml, mai particular de la aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 20 mg/ml, chiar mai particular de la aproximativ 5 mg/ml până la aproximativ 25 mg/ml, și mai particular, de la aproximativ 10 mg/ml până la aproximativ 20 mg/ml.

55 În exemplele de realizare, ingredientul farmaceutic activ (adică medicamentul) este prezent în soluția apoasă inițială la o concentrație de aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 100 mg/ml. În plus, este posibil să se obțină concentrația finală dorită de complex de ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină cu o concentrație inițială de ingredient activ farmaceutic de aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 50 mg/ml și aproximativ 1 mg/ml până la aproximativ 20 mg/ml.

În alte exemple de realizare, ingredientul farmaceutic activ este prezent în soluția apoasă inițială la o concentrație de aproximativ 0,01 mg/ml până la aproximativ 10 mg/ml.

Compozițiile din dezvoltare pot avea o creștere de aproximativ 10 ori până la aproximativ 100 de ori concentrația ingredientului farmaceutic activ dizolvat, în comparație cu compozițiile preparate conform metodelor cunoscute.

5 În special, 60 până la 95% în greutate, mai particular 70 până la 90% în greutate din ingredientul farmaceutic activ din compoziție poate fi sub formă de complex solid de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină.

10 Chiar mai particular, 5 până la 40% în greutate, în special 10 până la 30% în greutate din ingredientul farmaceutic activ din compoziție poate fi sub formă dizolvată. Forma dizolvată include ingredientul farmaceutic activ necomplexat care este dizolvat în faza lichidă și complexe de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină care sunt dizolvate în faza lichidă, precum și nanoparticule solubile în apă constând din agregate de complex medicament/ciclodextrină.

De preferință, 0% până la 0,5% în greutate din ingredientul farmaceutic activ din compoziție poate fi sub formă solidă necomplexată. Ca atare, compoziția dezvoltării poate fi substanțial lipsită de particule solide necomplexate de ingredient farmaceutic activ.

15 Într-o variantă de realizare, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 70% până la aproximativ 99% din ingredientul farmaceutic activ în microparticule și aproximativ 1% până la aproximativ 30% din ingredientul farmaceutic activ în nanoparticule. Mai particular, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 80% din ingredientul farmaceutic activ în microparticule având un diametru de la aproximativ 1 μm până la aproximativ 10 μm, și aproximativ 20% din ingredientul farmaceutic activ din nanoparticule.

20 Într-o altă variantă de realizare, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 40% până la aproximativ 99% din ingredientul farmaceutic activ în microparticule și aproximativ 1% până la aproximativ 60% din ingredientul farmaceutic activ în nanoparticule sau complexe ingredient activ farmaceutic/ciclodextrină solubile în apă. În particular, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 80% până la aproximativ 90% din ingredientul farmaceutic activ în microparticule având un diametru de aproximativ 1 μm până la aproximativ 10 μm și aproximativ 10% până la aproximativ 20% din ingredientul farmaceutic activ în nanoparticule sau complexe de ingredient activ farmaceutic /ciclodextrină solubile în apă.

Polimer

30 Compoziția dezvoltării mai poate cuprinde un polimer.

În particular, polimerul menționat poate fi un polimer solubil în apă. Mai mult, polimerul menționat poate fi un polimer de creștere a vâscozității. Termenul „polimer de creștere a vâscozității” este destinat să însemne un polimer care crește vâscozitatea unui lichid. Polimerul mărește vâscozitatea compoziției din dezvoltare. Rezultatele creșterii vâscozității reprezintă o stabilitate fizică îmbunătățită a compoziției. Ca atare, compoziția este mai puțin predispusă la sedimentarea complexului solid atunci când cuprinde un polimer. Polimerul poate fi astfel considerat ca un agent de stabilizare polimeric.

35 În particular, polimerul poate fi un polimer activ la suprafață. Termenul „polimer activ la suprafață” este destinat să însemne un polimer care prezintă proprietăți de agent tensioactiv. Polimerii activi la suprafață pot cuprinde, de exemplu, lanțuri hidrofobe grefate pe un polimer hidrofil al scheletului; lanțuri hidrofile grefate pe un schelet hidrofob; sau alternând segmente hidrofile și hidrofobe. Primele două tipuri se numesc copolimeri grefați, iar al treilea tip este denumit copolimer bloc.

40 Într-o variantă de realizare, compoziția oftalmică din dezvoltare cuprinde un polimer selectat din grupul constând dintr-un ester de acid gras de polioxietilenă; un alchilfenil eter de polioxietilenă; un alchil eter de polioxietilenă; un derivat de celuloză cum ar fi alchil celuloza, hidroxialchil celuloza și hidroxialchil alchilceluloza; un polimer carboxivinil cum ar fi un carbomer, de exemplu Carbopol 971 și Carbopol 974; un polimer polivinilic; un alcool polivinilic; o polivinilpirolidonă; un copolimer de polioxipropilenă și polioxietilenă; tiloxapol; și combinații ale acestora.

45 Exemple de polimeri adecvați includ, dar fără a se limita la, polietilen glicol monostearat, polietilen glicol distearat, hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropilceluloză, polivinilpirolidonă, lauril eter de polioxietilenă, octildodecil eter de polioxietilenă, stearileter de polioxietilenă, miristil eter de polioxietilenă, oleil eter de polioxietilenă, esterii de sorbitan, hexadecil eter de polioxietilenă (de exemplu, cetomacrogol 1000), derivați de ulei de ricin polioxietilenici, esterii ai acizilor grași de sorbitan polioxietilenic (de exemplu, Tween 20 și Tween 80 (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoli (de exemplu, Carbowax 3550 și 934 (Union Carbide)), stearați de polioxietilenă, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, celuloză, alcool polivinilic (PVA), poloxameri (de exemplu, Pluronic F68 și FI08 care sunt copolimeri ai oxidului de etilenă și oxidului de propilenă); poloxamine (de exemplu, Tetronic 908, cunoscut și sub numele de Poloxamine 908, care este un copolimer bloc tetrafuncțional derivat din adăugarea secvențială de oxid de propilenă și oxid de etilenă la etilendiamină (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508 (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200, care este un alchil aril polieter sulfonat (Rohm și Haas); fosfolipidă derivată de PEG, colesterol derivat de PEG, derivat de

colesterol derivat de PEG, vitamina A derivată de PEG, vitamina E derivată de PEG, copolimeri aleatori de vinil pirolidonă și acetat de vinil, combinații ale acestora și altele asemenea.

Exemple preferate în mod special de polimeri conform dezvăluirii sunt tiloxapolul și un copolimer de polioxipropilenă și polioxietilenă.

5 Mai particular, copolimerul de polioxipropilenă și polioxietilenă poate fi un copolimer tribloc cuprinzând o configurație bloc hidrofil-bloc hidrofob-bloc hidrofil.

Într-o variantă de realizare, compoziția dezvăluirii cuprinde un polimer care este un poloxamer. Poloxamerii pot include orice tip de poloxamer cunoscut în domeniu. Poloxamerii includ poloxamer 101, poloxamer 105, poloxamer 108, poloxamer 122, poloxamer 123, poloxamer 124, poloxamer 181, poloxamer 182, poloxamer 183, poloxamer 184, poloxamer 185, poloxamer 188, poloxamer 212, poloxamer 215, poloxamer 217, poloxamer 231, poloxamer 234, poloxamer 235, poloxamer 237, poloxamer 238, poloxamer 282, poloxamer 284, poloxamer 288, poloxamer 331, poloxamer 333, poloxamer 334, poloxamer 335, poloxamer 338, poloxamer 401, poloxamer 402, poloxamer 403, poloxamer 407, poloxamer 105 benzoat și poloxamer 182 dibenzoat. Poloxamerii sunt, de asemenea, denumiți prin numele lor comercial Pluronic, cum ar fi Pluronic 10R5, Pluronic 17R2, Pluronic 17R4, Pluronic 25R2, Pluronic 25R4, Pluronic 31R1, Pluronic F 108, Pluronic F 108, Pluronic F 108, Pluronic F 108NF, Pluronic F 127, Pluronic F 127 NF, Pluronic F 127, Pluronic F 127, Pluronic F 38, Pluronic F 38, Pluronic F 68, Pluronic F 77, Pluronic F 87, Pluronic F 88, Pluronic F 98, Pluronic L 10, Pluronic L 101, Pluronic L 121, Pluronic L 31, Pluronic L 35, Pluronic L 43, Pluronic L 44, Pluronic L 61, Pluronic L 62, Pluronic L 62 LF, Pluronic L 62D, Pluronic L 64, Pluronic L 81, Pluronic L 92, Pluronic L 44, Pluronic N 3, Pluronic P 103, Pluronic P 104, Pluronic P 105, Pluronic P 123, Pluronic P 65, Pluronic P 84, Pluronic P 85, combinații ale acestora și altele asemenea.

Polimerii utili în special ca stabilizatori sunt poloxamerii. Poloxamerii pot include orice tip de poloxamer cunoscut în domeniu. Poloxamerii includ poloxamer 101, poloxamer 105, poloxamer 108, poloxamer 122, poloxamer 123, poloxamer 124, poloxamer 181, poloxamer 182, poloxamer 183, poloxamer 184, poloxamer 185, poloxamer 188, poloxamer 212, poloxamer 215, poloxamer 217, poloxamer 231, poloxamer 234, poloxamer 235, poloxamer 237, poloxamer 238, poloxamer 282, poloxamer 284, poloxamer 288, poloxamer 331, poloxamer 333, poloxamer 334, poloxamer 335, poloxamer 338, poloxamer 401, poloxamer 402, poloxamer 403, poloxamer 407, poloxamer 105 benzoat și poloxamer 182 dibenzoat. Poloxamerii sunt, de asemenea, denumiți prin numele lor comercial Pluronic, cum ar fi Pluronic 10R5, Pluronic 17R2, Pluronic 17R4, Pluronic 25R2, Pluronic 31R1, Pluronic F 108 Cast Solid Surfacta, Pluronic F 108 NF, Pluronic F 108 Pastille, Pluronic F 108NF Prill Poloxamer 338, Pluronic F 127, Pluronic F 127 NF, Pluronic F 127 NF 500 BHT Prill, Pluronic F 127 NF Prill Poloxamer 407, Pluronic F 38, Pluronic F 38 Pastille, Pluronic F 68, Pluronic F 68 Pastille, Pluronic F 68 LF Pastille, Pluronic F 68 NF, Pluronic F 68 NF Prill Poloxamer 188, Pluronic F 77, Pluronic F 77 Micropastille, Pluronic F 87, Pluronic F 87 NF, Pluronic F 87 NF Prill Poloxamer 237, Pluronic F 88, Pluronic F 88 Pastille, Pluronic F 98, Pluronic L 10, Pluronic L 101, Pluronic L 121, Pluronic L 31, Pluronic L 35, Pluronic L 43, Pluronic L 44 NF Poloxamer 124, Pluronic L 61, Pluronic L 62, Pluronic L 62 LF, Pluronic L 62D, Pluronic L 64, Pluronic L 81, Pluronic L 92, Pluronic L44 NF INH surfactant Poloxamer 124 View, Pluronic N 3, Pluronic P 103, Pluronic P 104, Pluronic P 105, Pluronic P 123 Surfactant, Pluronic P 65, Pluronic P 84, Pluronic P 85, combinații ale acestora și altele asemenea.

Un alt agent de stabilizare polimeric compatibil cu compozițiile și metodele descrise aici este tiloxapolul. În exemplele de realizare preferate, stabilizatorul și co-solubilizatorul este tiloxapol, care este un polimer 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol cu formaldehidă și oxiran.

45 Soluțiile și microsuspensiile preparate conform metodei solicitanților cuprind opțional alți aditivi. De exemplu, se prevede ca soluția și/sau microsuspensia mai conține acid etilendiaminotetraacetic (EDTA). EDTA poate fi utilizat, de exemplu, pentru a reduce degradarea sau ca stabilizator. Se prevede, de asemenea, ca soluția și/sau microsuspensia să fie izotonice, de exemplu, cu adăugarea de clorură de sodiu.

50 Într-un exemplu de realizare, EDTA poate fi sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic.

Conform unei metode, medicamentul cu agent activ și cel puțin o ciclodextrină sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este apoi încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când atât medicamentul, cât și ciclodextrina sunt dizolvate în soluția apoasă de picături pentru ochi și nu se formează niciun produs de degradare. Odată ce medicamentul și ciclodextrina sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex medicament/ciclodextrină cu microparticule.

60 Într-un alt exemplu de realizare, un medicament cu agent activ, cel puțin o ciclodextrină și cel puțin un polimer sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia este apoi încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când medicamentul, ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate în soluția apoasă de picături pentru

ochi și nu se formează niciun produs de degradare. Odată ce medicamentul, ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex de microparticule medicament/ciclodextrină/polimer. În această variantă alternativă, complexul

5

medicament/ciclodextrină/polimer cuprinde o acoperire polimerică.

Într-o metodă alternativă, cel puțin o ciclodextrină este suspendată într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia de ciclodextrină este încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când ciclodextrina este dizolvată în soluția apoasă de picături pentru ochi. Se adaugă un medicament ca agent activ la suspensia apoasă încălzită, în timp ce se agită soluția, până când medicamentul este dizolvat în soluție. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex medicament/ciclodextrină cu microparticule.

10

Într-o altă metodă, ciclodextrina și cel puțin un polimer sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Odată ce ciclodextrina și polimerul sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se transformă într-o soluție substanțial limpede. Se adaugă un medicament ca agent activ la suspensia apoasă încălzită, în timp ce se agită soluția, până când medicamentul este dizolvat în soluție. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex de microparticule medicament/ciclodextrină/polimer. Complexul medicament/ciclodextrină/polimer rezultă cuprinde o acoperire polimerică.

15

Într-o altă metodă, cel puțin un polimer și un medicament sunt suspendate într-un vehicul apos de picături pentru ochi pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Într-un alt recipient, cel puțin o ciclodextrină este suspendată în apă pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Ambele suspensii sunt încălzite pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când soluția de ciclodextrină devine transparentă, suspensia de polimer/medicament este încă o suspensie lăptoasă și nu se formează deloc (sau în mod substanțial nu se formează) nici un produs de degradare. Soluția de ciclodextrină este adăugată la faza polimer/medicament și amestecul devine limpede pe măsură ce medicamentul se dizolvă și soluția este amestecată pentru un timp suficient la aceeași temperatură. Soluția rezultată este răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie care cuprinde un complex medicament/ciclodextrină cu microparticule.

20

25

Polimerul care poate fi introdus în compoziția descrierii poate prezenta o greutate moleculară medie în greutate de 2.000 g/mol sau mai mare, în special o greutate moleculară medie în greutate de la 2.000 la 50.000 g/mol, în special 5.000 la 25.000 g/mol, chiar mai ales 9.000 până la 15.000 g/mol.

30

Cantitatea de polimer din compoziția descrisă poate fi de la 0,5 la 5%, în special de la 1 la 4%, mai particular de la 2 la 3%, mai particular de la 2,2 la 2,8%, în greutate de polimer raportat la volumul compoziției.

35

Când compoziția cuprinde un polimer, vâscozitatea compoziției poate fi de la 4 la 14 cP, de preferință 5 la 13 cP, mai preferabil de la 6 la 12 cP.

O parte a polimerului care este introdus în compoziția dezvoltării poate fi conținută în complexe solide ale ingredientului farmaceutic activ și ciclodextrinei. Ca atare, o parte din polimer poate fi preluată în complexul solid și/sau o parte a polimerului poate fi acoperită pe suprafața complexului solid. Microsuspensia poate cuprinde astfel un complex de microparticule medicament/ciclodextrină/polimer. Complexul medicament/ciclodextrină/polimer menționat poate cuprinde o acoperire polimerică.

40

Mediu acceptabil din punct de vedere oftalmic

Compoziția descrierii cuprinde un mediu acceptabil oftalmic.

45

Termenul „mediu acceptabil oftalmic” se intenționează să însemne un mediu adecvat pentru administrarea oftalmică a compoziției. Mediul acceptabil din punct de vedere oftalmic este de preferință un lichid. Mediul acceptabil din punct de vedere oftalmic poate cuprinde în special apă. În special, mediul acceptabil oftalmic nu cuprinde niciun alt solvent decât apă. Mediul acceptabil din punct de vedere oftalmic poate corespunde astfel unui vehicul apos de picături pentru ochi.

50

Conform unui exemplu de realizare preferat, mediul acceptabil oftalmic cuprinde apă și opțional un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora.

În particular, mediul acceptabil oftalmic poate cuprinde un conservant. Un conservant poate fi utilizat pentru a limita proliferarea bacteriană în compoziție.

55

Exemple adecvate de conservant sunt bisulfid de sodiu, bisulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu, clorură de benzalconiu, clorbutanol, timerosal, acetat fenilmercuric, azotat fenilmercuric, metilparaben, alcool feniletic și combinații ale acestora. De preferință, conservantul este clorura de benzalconiu.

Cantitatea de conservant din compoziția descrisă poate fi de la 0 la 1%, în special de la 0,001 la 0,5%, mai particular de la 0,005 la 0,1%, chiar mai particular, de la 0,01 la 0,04%, în greutate de conservant, raportat la volumul compoziției.

60

În particular, mediul acceptabil oftalmic poate cuprinde un agent de stabilizare. Un agent de stabilizare poate fi utilizat pentru a reduce degradarea sau a stabili compoziția în timpul depozitării.

Un exemplu de agent de stabilizare adecvat este edetatul disodic.

5 Cantitatea de agent de stabilizare din compoziția descrisă poate fi de la 0 la 1%, în special de la 0,01 la 0,5%, mai particular de la 0,08 la 0,2% în greutate de agent de stabilizare, raportat la volumul compoziției.

În particular, mediul acceptabil oftalmic poate cuprinde un electrolit. Un electrolit poate fi utilizat în special pentru a face compoziția izotonică.

10 Exemple de electroliti adecvați includ clorură de sodiu, clorură de potasiu și combinații ale acestora. De preferință, electrolitul este clorură de sodiu.

Cantitatea de electrolit din compoziția descrisă poate fi de la 0 până la 2%, în special de la 0,1 până la 1,5%, mai particular de la 0,5 până la 1% în greutate de electrolit, raportat la volumul compoziției.

Impurități

15 Compoziția conform dezvoltării poate prezenta în special o concentrație scăzută de impurități. Cantitatea scăzută de impurități din compoziția descrierii rezultă din procesul de preparare specific descris în continuare, în special etapele specifice de încălzire și răcire implementate în procesul de preparare.

În consecință, compoziția conform dezvoltării poate cuprinde mai puțin de 2%, în special mai puțin de 1%, mai particular mai puțin de 0,8%, în greutate de impurități, raportat la greutatea ingredientului farmaceutic activ.

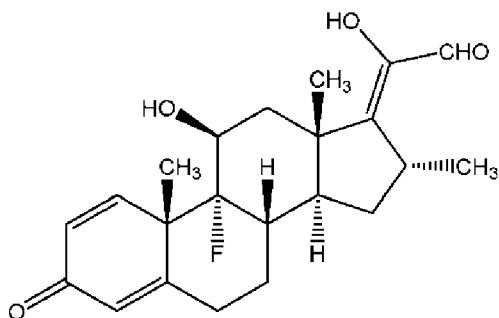
20 Termenul „impurități” înseamnă un produs care nu a fost introdus în mod voluntar în compoziția dezvoltării, dar a fost generat *in situ* în timpul fabricării compoziției. Ca atare, termenul „impurități” cuprinde orice produs, altul decât un ingredient farmaceutic activ, o ciclodextrină, un complex de ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină, un polimer, apă, un conservant, un agent de stabilizare și un electrolit așa cum este definit aici mai sus. Impuritățile corespund de obicei unui produs secundar sau unui produs de degradare al ingredientului farmaceutic activ. Cantitatea de impurități din compoziție poate fi determinată prin tehnici analitice convenționale incluzând, de exemplu, cromatografia lichidă, spectrometria de masă și/sau RMN. Cantitatea de impurități poate fi măsurată la scurt timp după, de exemplu, la mai puțin de 24 de ore după prepararea compoziției sau după depozitarea compoziției, de exemplu până la 2 ani de păstrare a compoziției, la 25°C.

În mod surprinzător, solicitanții au observat că respectiv compozițiile din dezvoltare care conțin ingrediente farmaceutice active specifice au fost în mod deosebit predispuse la generarea de impurități atunci când soluțiile apoase sau suspensiile acestora au fost încălzite în prezența ciclodextrinelor, de exemplu γ -ciclodextrină, la o temperatură peste 120°C. Cu toate acestea, s-au obținut cantități neglijabile de impurități atunci când compozițiile au fost preparate conform metodei descrise în continuare.

În consecință, atunci când ingredientul activ este dexametazonă, compoziția descrierii poate cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, enol aldehyde de dexametazonă (adică un amestec de izomeri Z și E) pe baza greutății de dexametazonă.

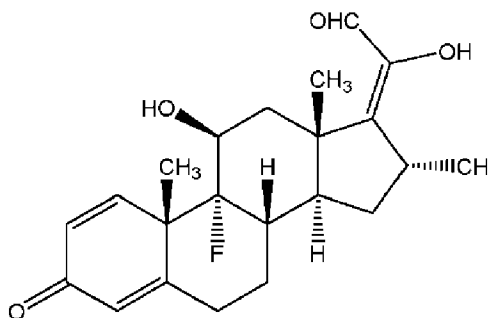
Enol aldehydele de dexametazonă sunt dexametazonă deshidratată care au următoarele structuri:

40



Z isomer of dexamethasone enol aldehyde

Izomer Z de enol aldehydă de dexametazonă



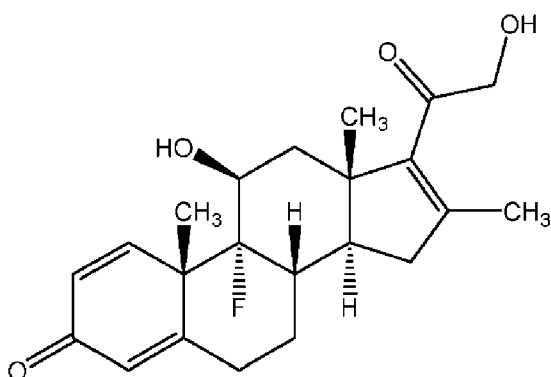
E isomer of dexamethasone enol aldehyde

Izomer E de enol aldehydă de dexametazonă

45

În plus, atunci când ingredientul activ este dexametazonă, compoziția descrierii poate cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, în greutate de dexametazonă 16,17-nesaturată, raportat la greutatea dexametazonei.

Dexametazona 16,17-nesaturată este o dexametazonă deshidratată care are următoarea structură:



16,17-unsaturated dexamethasone

dexametazonă 16,17-nesaturată

5

În special atunci când ingredientul activ este dexametazonă, compoziția descrierii poate cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, în greutate dexametazonă deshidratată, adică enol aldehyde de dexametazonă (adică un amestec de izomeri Z și E) și dexametazonă 16,17-nesaturată, în funcție de greutatea dexametazonei.

10

Se știe că dexametazona poate suferi degradare fotochimică și catalizată de bază în soluții apoase (E. M. Cohen, 1973, Dexamethasone. Analytical Profiles of Drug Substances, 2, 163-197) și că ingredientul farmaceutic activ este supus la descompunere oxidativă (R. E. Conrow, G. W. Dillow, L. Bian, L. Xue, O. Papadopoulou, J. K. Baker, B. S. Scott, 2002, Corticosteroid decomposition via a mixed anhydride. J. Org. Chem. 67, 6835-6836). Monografia cu dexametazonă din Farmacopeea Europeană (01/2014:0388) enumeră 11 impurități și produși de degradare și descrie o metodă de detectare a acestora. Farmacopeea Britanică (2015, versiunea 19.0) are o monografie despre suspensia de picături oftalmice de dexametazonă și enumeră 5 impurități și produse de degradare și o metodă de detectare a acestora. Pentru o stabilitate chimică maximă în soluții apoase, pH-ul suspensiilor de picături oftalmice de dexametazonă trebuie menținut între aproximativ 5,0 și aproximativ 6,0. Produsul major de degradare format în timpul preparării suspensiei apoase de picături oculare de dexametazonă care conține ciclodextrină și sterilizarea picăturilor oculare într-o autoclavă se crede că cuprinde o dexametazonă 16,17-nesaturată și un amestec de izomeri E și Z ai enol alidelor de dexametazonă, format prin rearanjare Mattox prin deshidratarea dexametazonei (B. Chen, M. Li, M. Lin, G. Tumambac, A. Rustum, 2009, A comparative study of enol aldehyde formation from betamethasone, dexamethasone, beclomethasone and related compound under acidic and alkaline conditions. Steroids, 74, 30-41). Datorită obstacolelor sterice în cazul dexametazonei, produsul principal este considerat a fi izomerul Z al enol aldehydei de dexametazonă. Acest produs de degradare nu este listat în farmacopee. Anterior, dexametazona 16,17-nesaturată a fost detectată în soluții de dexametazonă parenterală care au fost încălzite la aproximativ 75°C timp de aproximativ 10 zile (M. Spangler, E. Mularz, 2001, A validated, stability-indicating method for the assay of dexamethasone in drug substance and drug product analyses, and the assay of preservatives in drug product. Chromatographia, 54, 329-334), care este, de asemenea, un produs de degradare deshidratat al dexametazonei și, deoarece autorii nu au analizat produsul, autorii probabil au detectat enol aldehydele. Anterior, un grup japonez a descris cele două enol aldehyde și produșii de degradare 16-17-nesaturați ai betametazonei, ambele prin cataliză acidă (T. Hidaka, S. Huruumi, S. Tamaki, M. Shiraishi, H. Minato, 1980, Studies on betamethasone: behavior of betamethasone in acid or alkaline medium, photolysis and oxidation. Yakugaku Zasshi, 100, 72-80). Energia de activare aparentă pentru viteza de degradare a dexametazonei pentru a forma dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehyde de dexametazonă în soluție apoasă de γ -ciclodextrină este neobișnuit de mare și, astfel, acești produși de degradare nu se formează în esență la temperatura ambiantă. Prezența ciclodextrinei în picăturile de ochi apoase pare să promoveze deshidratarea dexametazonei în timpul autoclavării pentru a forma dexametazonă 16,17-nesaturată și un amestec de izomeri E și Z ai enol alidelor de dexametazonă.

15

20

25

30

35

40

45

În soluții apoase, diclofenacul este relativ stabil la temperatura camerei atunci când este protejat de lumină și oxigen (R. Chadaha, N. Kashid, D. V. S. Jain, 2003, Kinetics of degradation of diclofenac sodium in aqueous solution determined by a calorimetric method. Pharmazie, 58, 631-635). Deși s-a demonstrat că β -ciclodextrina stabilizează diclofenacul în soluții apoase la aproximativ pH 7, s-a observat

că γ -ciclodextrina poate accelera degradarea în timpul autoclavării provocând colorarea intensă a soluțiilor apoase de diclofenac.

Aici, solicitanții au constatat în mod surprinzător că metoda revendicată furnizează soluții și microsuspensii cuprinzând complexe de ingredient farmaceutic activ/ciclodextrină care sunt stabile în soluția apoasă. De exemplu, metoda revendicată furnizează o soluție de picături oftalmice de dexametazonă/ γ -ciclodextrină în care se formează cantități foarte mici de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehyde de dexametazonă. Mai mult, această dezvoltare furnizează o soluție de diclofenac/ γ -ciclodextrină în care nu se observă niciun produs de degradare sau sedimentare timp de cel puțin aproximativ 12 luni. Aceste picături de ochi apoase care conțin γ -ciclodextrină au, de asemenea, avantajul de a avea o creștere de 10 până la 100 de ori, în cazul dexametazonei, o creștere de aproximativ 30 de ori, a concentrației de ingredient farmaceutic activ dizolvat, și au dimensiunea dorită a particulelor pentru a se atinge difuzie maximă a medicamentului.

Compoziție de dexametazonă

Conform unui exemplu de realizare preferat în mod special, prezenta dezvoltare furnizează o compoziție oftalmică de dexametazonă care cuprinde, într-un mediu acceptabil oftalmic, un complex solid care cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Într-o variantă de realizare, compoziția oftalmică de dexametazonă din dezvoltare cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, în greutate de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehyde de dexametazonă pe baza greutății dexametazonei.

Într-o altă variantă de realizare, compoziția oftalmică de dexametazonă din dezvoltare cuprinde un polimer așa cum este definit aici mai sus. Vâscozitatea respectivei compoziții oftalmice de dexametazonă poate fi de la 4 la 14 cP, de preferință 5 la 13 cP, mai preferabil de la 6 la 12 cP.

Într-un alt exemplu de realizare, compoziția oftalmică de dexametazonă din dezvoltare cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, în greutate, dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehyde de dexametazonă, raportat la greutatea de dexametazonă; compoziția oftalmică de dexametazonă din dezvoltare cuprinde un polimer; și vâscozitatea compoziției oftalmice de dexametazonă este de la 4 la 14 cP, de preferință 5 la 13 cP, mai preferabil de la 6 la 12 cP.

Concentrația de dexametazonă în compoziția oftalmică a descrierii poate fi de la 10 mg/ml până la 20 mg/ml. Ca atare, cantitatea de dexametazonă din compoziția descrisă este mult mai mare decât în compozițiile cunoscute de dexametazonă care cuprind o concentrație de dexametazonă de aproximativ 1 mg/ml unde aproximativ 0,1 mg/ml este în soluție. În particular, concentrația de dexametazonă în compoziția oftalmică din dezvoltare poate fi de aproximativ 15 mg/ml în care aproximativ 4 mg/ml este în soluție.

În particular, 60 până la 95% în greutate, mai particular 70 până la 90% în greutate, din dexametazona din compoziție poate fi sub formă de complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Mai particular, 5 până la 40% în greutate, în special 10 până la 30% în greutate, din dexametazona din compoziție poate fi sub formă dizolvată. Forma dizolvată include dexametazonă necomplexată care este dizolvată în faza lichidă, complexe de dexametazonă și ciclodextrină care sunt dizolvate în faza lichidă și nanoparticule solubile în apă constând din agregate complexe de dexametazonă/ciclodextrină.

De preferință, 0% până la 0,5% în greutate din dexametazona din compoziție poate fi sub formă solidă necomplexată. Ca atare, compoziția dezvoltării poate fi substanțial lipsită de particule solide necomplexate de dexametazonă.

Într-o variantă de realizare, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 70% până la aproximativ 99% dexametazonă în microparticule, și aproximativ 1% până la aproximativ 30% dexametazonă în nanoparticule. Mai particular, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 80% din dexametazonă în microparticule având un diametru de aproximativ 1 μ m până la aproximativ 10 μ m, și aproximativ 20% din dexametazonă în nanoparticule.

Într-un alt exemplu de realizare, microsuspensia poate cuprinde 40% până la 99% dexametazonă în microparticule, și aproximativ 1% până la aproximativ 60% dexametazonă în nanoparticule sau complexe dexametazonă/ γ -ciclodextrină solubile în apă. În particular, microsuspensia poate cuprinde aproximativ 80 până la 90% dexametazonă în microparticule având un diametru de aproximativ 1 μ m până la aproximativ 10 μ m, și aproximativ 10 până la 20% dexametazonă în nanoparticule sau complexe dexametazonă/ γ -ciclodextrină solubile în apă.

Cantitatea de γ -ciclodextrină din compoziția oftalmică de dexametazonă poate fi de la 1 până la 25%, în special de la 5 până la 20%, mai particular de la 10 până la 18%, chiar mai particular de la 12 până la 16%, în greutate de γ -ciclodextrină pe baza volumul compoziției.

În plus față de γ -ciclodextrină, compoziția oftalmică a descrierii mai poate cuprinde α -ciclodextrină, β -ciclodextrină și/sau un derivat de ciclodextrină solubil în apă, așa cum a fost definit mai sus.

Compoziția oftalmică de dexametazonă din dezvoltare cuprinde un mediu acceptabil oftalmic așa cum a fost definit mai sus.

Conform unui exemplu de realizare preferat, mediul acceptabil oftalmic cuprinde apă și opțional un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora, așa cum s-a definit mai sus.

Într-o variantă de realizare preferată în mod special, compoziția oftalmică de dexametazonă cuprinde:

- 1 la 2% dexametazonă, de exemplu 1,5% dexametazonă;
- 12 la 16% γ -ciclodextrină, de exemplu 14% γ -ciclodextrină;
- 2,2 la 2,8% polimer, de exemplu 2,5% poloxamer;
- 0 la 0,2% agent de stabilizare, de exemplu 0,1% edetat disodic;
- 0 la 1% electrolit, de exemplu 0,57% clorură de sodiu; și
- apă;

în care procentele sunt % în greutate raportat la volumul compoziției.

Metodă de preparare a compozițiilor oftalmice conform dezvoltării

Compozițiile dezvoltării pot fi obținute prin sau sunt obținute prin următoarele metode. Toate exemplele de realizare, recităriile preferate și exemplele particulare citate în secțiunile anterioare se aplică în mod egal metodelor dezvoltării și compozițiilor obținute cu metodele dezvoltării.

Într-o primă variantă de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice cuprinde etapele de:

- a) suspendare a unui ingredient farmaceutic activ și a ciclodextrinei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie;
- b) încălzire a suspensiei la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când ingredientul farmaceutic activ și ciclodextrina sunt substanțial dizolvate în mediul acceptabil oftalmic; și
- c) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

În metoda primului exemplu de realizare, ingredientul farmaceutic activ și ciclodextrina pot fi suspendate într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia poate fi apoi încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când atât ingredientul farmaceutic activ, cât și ciclodextrina sunt dizolvate în mediul acceptabil oftalmic, și nu se formează niciun produs de degradare. Odată ce ingredientul farmaceutic activ și ciclodextrina sunt dizolvate, suspensia lăptoasă se poate transforma într-o soluție substanțial limpede. Soluția rezultată poate fi apoi răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex ingredient farmaceutic activ solid/ciclodextrină.

Într-un al doilea exemplu de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice cuprinde etapele de:

- a) suspendare a unei ciclodextrine într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie;
- b) încălzire a suspensiei până când ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;
- c) adăugare a unui ingredient farmaceutic activ sub formă solidă în soluția din etapa b) la o temperatură T1 mai mică de 120°C și încălzirea amestecului la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când ingredientul farmaceutic activ este substanțial dizolvat în mediul acceptabil oftalmic; și
- d) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

În metoda celui de-al doilea exemplu de realizare, o ciclodextrină poate fi suspendată într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a furniza o suspensie având un aspect lăptos. Suspensia de ciclodextrină poate fi încălzită pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când ciclodextrina este dizolvată în mediul acceptabil oftalmic. Un ingredient farmaceutic activ poate fi adăugat sub formă solidă la soluția apoasă încălzită, în timp ce soluția se agită. Încălzirea poate fi efectuată pentru un timp suficient la o temperatură suficientă până când ingredientul farmaceutic activ este dizolvat în mediul acceptabil oftalmic și nu se formează niciun produs de degradare. Soluția rezultată poate fi răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex solid ingredient farmaceutic activ /ciclodextrină.

Într-o a treia variantă de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice cuprinde etapele de:

- a) suspendare a unui ingredient farmaceutic activ într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când ingredientul farmaceutic activ este substanțial dizolvat în mediul acceptabil oftalmic;
- b) suspendare a unei ciclodextrine într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;

c) amestecare a compozițiilor din etapa a) și b) la o temperatură T1 mai mică de 120°C și încălzirea amestecului la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t; și
 d) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid dintr-un ingredient farmaceutic activ și o ciclodextrină.

5 În metoda celui de-al treilea exemplu de realizare, un ingredient farmaceutic activ poate fi suspendat într-un mediu acceptabil oftalmic fără ciclodextrină. Suspensia rezultată poate avea un aspect lăptos. Separat, o ciclodextrină poate fi suspendată într-un mediu acceptabil oftalmic fără ingredient farmaceutic activ. Suspensia rezultată poate avea un aspect lăptos. Cele două suspensii pot fi încălzite sau
 10 sterilizate, de exemplu, prin încălzire într-o autoclavă la 121°C timp de 20 de minute. Apoi cele două suspensii sau soluții fierbinți pot fi amestecate împreună și amestecul poate fi încălzit până când se formează complexul de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină și nu se formează niciun produs de degradare. Soluția rezultată poate fi răcită la o viteză suficientă pentru a produce o microsuspensie cuprinzând un complex solid ingredient farmaceutic activ /ciclodextrină.

15 Compoziția oftalmică obținută prin metodele din primul, al doilea și al treilea exemplu de realizare poate cuprinde mai puțin de 2%, în special mai puțin de 1%, mai particular, mai puțin de 0,8%, în greutate de impurități, raportat la greutatea ingredientului farmaceutic activ.

Prezenta dezvoltare furnizează de asemenea metode pentru prepararea compozițiilor oftalmice de dexametazonă conform dezvoltării.

20 În consecință, într-un al patrulea exemplu de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice, cuprinde etapele de:

- a) suspendare a dexametazonei și γ -ciclodextrinei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie;
- b) încălzire a suspensiei la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când dexametazona și γ -ciclodextrina sunt substanțial dizolvate în mediul acceptabil oftalmic; și
- 25 c) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Într-o a cincea variantă de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice cuprinde etapele de:

- a) suspendare a γ -ciclodextrinei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie;
- 30 b) încălzire a suspensiei până când γ -ciclodextrina este dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;
- c) adăugare a dexametazonei în formă solidă în soluția din etapa b) la o temperatură T1 mai mică de 120°C și încălzirea amestecului la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t până când dexametazona este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic; și
- 35 d) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Într-un al șaselea exemplu de realizare, metoda de preparare a unei compoziții oftalmice cuprinde etapele de:

- a) suspendare a dexametazonei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când dexametazona este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;
- 40 b) suspendare a γ -ciclodextrinei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când γ -ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;
- c) amestecare a compozițiilor din etapele a) și b) la o temperatură T1 mai mică de 120°C și încălzirea amestecului la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t; și
- 45 d) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

Compozițiile oftalmice obținute prin metodele celei de-a treia, a patra și a cincea variante pot cuprinde mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2% în greutate dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă pe baza greutății dexametazonei.

50 Etapa de încălzire a metodelor din dezvoltare este efectuată la o temperatură T1 mai mică de 120°C, astfel încât să se evite generarea de impurități. În particular, temperatura T1 poate fi de la 80 la 110°C, mai particular de la 85 la 105°C, chiar mai particular, de la 90 la 100°C.

55 Etapa de încălzire a metodelor din dezvoltare este efectuată pentru un timp t. În particular, timpul de încălzire t este de la 5 minute la 2 ore, mai particular de la 10 minute la 1 oră, chiar mai particular de la 15 la 30 de minute.

În timpul ciclului de încălzire, ingredientul farmaceutic activ și/sau ciclodextrina sunt dizolvate și se formează complexul de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină. Încălzirea este realizată prin orice metodă sau mijloace cunoscute de cei cu calificare obișnuită în domeniu. În exemplele de realizare preferate, încălzirea este realizată cu o autoclavă sau un reactor cu manta cu abur.

60 Etapa de răcire a metodelor din dezvoltare scade temperatura compoziției de la temperatura T1 la temperatura T2 pentru a precipita complexul solid de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină. În

particular, temperatura T2 poate fi de la 10 la 40°C, mai particular de la 15 la 35°C, chiar mai particular de la 20 la 30°C.

Viteza de răcire a metodelor din dezvoltare poate fi efectuată prin scăderea temperaturii T1 la temperatura T2 cu o viteză de la 1 la 25°C/min, în special de la 2 la 20°C/min, mai ales de la 5 la 18°C/min.

Răcirea poate fi realizată prin orice metodă sau mijloace cunoscute de specialiștii în domeniu. În exemplele de realizare preferate, răcirea este realizată cu o baie de gheață sau cu un reactor învelit cu un agent de răcire.

În metodele unor exemple de realizare, de exemplu, prima, a doua, a treia, a patra, a cincea și a șasea variantă, suspensia din etapa a) poate cuprinde în plus un polimer așa cum a fost definit mai sus. În metodele celei de-a treia și a șasea variante, suspensia din etapa b) mai poate cuprinde un polimer așa cum a fost definit mai sus. Când suspensia inițială cuprinde un polimer, o parte a polimerului poate fi preluată în complexul solid și/sau o parte a polimerului poate fi acoperită pe suprafața complexului solid. Microsuspensia obținută prin metoda descrisă poate cuprinde astfel un complex de microparticule medicament/ciclodextrină/polimer. Complexul medicament/ciclodextrină/polimer menționat poate cuprinde o acoperire polimerică.

Când un polimer este introdus în suspensia inițială a metodelor din dezvoltare, compoziția oftalmică obținută cu metodele menționate poate prezenta o vâscozitate de 4 până la 14 cP, de preferință de 5 până la 13 cP, mai preferabil de 6 până la 12 cP.

Vâscozitatea compozițiilor obținute prin metodele descrise este mai mare decât cea a compozițiilor obținute prin metodele de fabricație cunoscute. Fără a dori să fie legați de teorie, solicitanții consideră că implementarea etapei de răcire controlată a metodei, în special cu o viteză de răcire de la 1 la 25°C/min, după etapa de încălzire, permite includerea de mai puțin polimer în complexul solid și, prin urmare, se găsește mai mult polimer în soluție, crescând astfel vâscozitatea formulării. Prin urmare, procedeu de fabricație original dezvoltat în prezenta cerere permite obținerea de noi formulări cu vâscozitate crescută cu cantități similare de polimer, ciclodextrină și ingredient farmaceutic activ, ca și formulările din stadiul tehnicii.

În metodele exemplare de realizare, de exemplu, prima, a doua, a treia, a patra, a cincea și a șasea variantă, mediul acceptabil oftalmic poate cuprinde apă și, opțional, un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora.

În metodele exemplificative, de exemplu, prima, a doua, a patra și a cincea variantă de realizare, mediul acceptabil oftalmic din etapa a) poate cuprinde apă și opțional un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora.

În alte metode exemplificative, de exemplu, al treilea și al șaselea exemplu de realizare, mediul acceptabil oftalmic din etapa a) poate cuprinde numai apă și mediul acceptabil oftalmic din etapa b) poate cuprinde apă și, opțional, un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora.

În variante de realizare alternative, de exemplu, metodele celei de-a treia și a șasea variante de realizare, mediul acceptabil oftalmic din etapa b) poate cuprinde numai apă și mediul acceptabil oftalmic din etapa a) poate cuprinde apă și, opțional, un aditiv selectat din grupul constând dintr-un conservant, un agent de stabilizare, un electrolit, un agent de tamponare și combinații ale acestora.

Utilizări ale compoziției dezvoltării

Compozițiile oftalmice din dezvoltare pot fi utilizate în tratamentul unei afecțiuni oculare, în special a unei afecțiuni oculare anterioare sau a unei afecțiuni oculare posterioare, în special uveită, edem macular, degenerescență maculară, dezlipire de retină, tumori oculare, infecții fungice sau virale, coroidită multifocală, retinopatie diabetică, vitreoretinopatie proliferativă (PVR), oftalmie simpatică, sindrom Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmoză, difuzie uveală și ocluzie vasculară. Compozițiile dezvoltării pot fi deosebit de utile în tratarea uveitei, edemului macular, retinopatiei diabetice, vitreoretinopatiei proliferative (PVR) și ocluziilor vasculare.

Compoziția oftalmică de dexametazonă conform dezvoltării poate fi utilizată în special pentru tratamentul edemului macular. În acest caz, compoziția oftalmică de dexametazonă conform dezvoltării poate fi administrată topic la ochi într-o cantitate de 1 picătură de compoziție de trei ori pe zi. Cantitatea de dexametazonă din respectiva compoziție poate fi de la 1 la 2%, în special 1,5% în greutate dexametazonă, raportat la volumul compoziției.

Compozițiile din dezvoltare nu trebuie să fie administrate la fel de frecvent ca și compozițiile topice cunoscute de dexametazonă, adică 1 picătură de compoziție de șase ori pe zi. Într-adevăr, datorită vâscozității sporite a compoziției, complexe solide ale compoziției din dezvoltare prezintă un timp de contact mai mare pe suprafața ochiului, în comparație cu compozițiile cunoscute, ceea ce crește biodisponibilitatea ingredientului farmaceutic activ.

Prezenta dezvoltare acoperă, de asemenea, utilizarea compoziției oftalmice a dezvoltării ca soluție de picături pentru ochi.

METODE DE MĂSURARE

Diametru

5 Diametrul unei particule, cum ar fi un complex solid de ingredient farmaceutic activ și ciclodextrină, poate corespunde cu diametrul D_{50} al particulei. Diametrul D_{50} este cunoscut și ca diametru mediu sau valoarea medie a distribuției mărimii particulelor. Diametrul D_{50} corespunde valorii diametrului particulei la 50% în distribuția cumulată. De exemplu, dacă D_{50} este de 5 μm , atunci 50% dintre particulele din probă sunt mai mari de 5 μm și 50% mai mici de 5 μm . Diametrul D_{50} este de obicei folosit pentru a reprezenta dimensiunea particulelor unui grup de particule.

10 Diametrul și/sau dimensiunea unei particule sau a unui complex poate fi măsurată conform oricărei metode cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, diametrul D_{50} este măsurat prin analiza mărimii particulelor prin difracție cu laser. În general, există un număr limitat de tehnici pentru măsurarea/evaluarea diametrului particulei de ciclodextrină/ medicament sau diametrului și/sau mărimii complexului. În special, persoanele cu calificare obișnuită în acest domeniu știu că proprietățile fizice (de exemplu, dimensiunea particulelor, diametrul, diametrul mediu, dimensiunea medie a particulei etc.) sunt în mod obișnuit evaluate/măsurate utilizând astfel de tehnici limitate, tipice cunoscute. De exemplu, astfel de tehnici cunoscute sunt descrise în Int. J. Pharm. 493(2015), 86-95, citat mai sus la paragraful În plus, astfel de tehnici de măsurare/evaluare cunoscute și limitate erau cunoscute în domeniu, așa cum

15 20 evedențiază alte referințe tehnice, cum ar fi, de exemplu, Farmacopeea Europeană (2.9.31 Particle size analysis by laser diffraction, Jan 2010), și Saurabh Bhatia, Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications, Capitolul 2, Natural Polymer Drug Delivery Systems, pag. 33-94, Springer, 2016.

25 Pentru dimensiunea particulelor de complexe care cuprind un ingredient farmaceutic activ, altul decât dexametazona, dimensiunea particulelor este măsurată prin analiza mărimii particulelor cu difracție laser conform Pharm. Euro. 2.9.31.

Pentru dimensiunea particulelor complexelor care cuprind dexametazonă, dimensiunea particulelor este măsurată prin analiza mărimii particulelor cu difracție laser conform Pharm. Euro. 2.9.31 cu următorii parametri:

- 30 • Sistem: Malvern Mastersizer 3000 cu dispersor hidro MV
- aproximarea Fraunhofer
- Dispersant: apă
- Indicele de refracție al dispersantului: 1,33
- Timp de măsurare: 1 secundă
- 35 • Timpul de măsurare a fundalului: 10 secunde
- Viteza agitatorului: 1200 rpm
- Interval de obscurare: 1-20%
- Model: standard
- Prepararea probei: Se omogenizează picăturile pentru ochi prin agitare
- 40 • Mărimia probei: adăugarea a 0,5 ml picătură oftalmică în dispersor
- Curățare: clătire de două ori cu dispersantul (apă) și începerea de măsurătoare, verificând că puterea fasciculului este mai mică de 120 de unități în primele canale, și încărcare a unui fundal.

Viscozitate

45 Vâscozitatea unei compoziții corespunde vâscozității dinamice a compoziției menționate. Vâscozitatea este măsurată la 25°C cu un viscozimetru digital Brookfield. Vâscozitatea unei compoziții este măsurată la scurt timp după, adică la mai puțin de 24 de ore după prepararea compoziției.

Procentul de medicament în complexul solid și procentul de medicament dizolvat

Cantitatea de medicament sub formă de complexe solide și cantitatea de medicament dizolvat se obține prin centrifugarea compoziției la 6000 rpm la o temperatură de 22-23°C timp de 20-30 minute.

50 Cantitatea de medicament dizolvat corespunde cantității de medicament din supernatant măsurată prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Procentul de medicament sub formă de complex solid se obține cu următoarea formulă:

$$\% \text{ de medicament în complexul solid} = \frac{(\text{medicament total} - \text{medicament dizolvat})}{\text{medicament total}} \times 100$$

55 în care

„medicament total” este cantitatea totală de medicament introdusă în compoziție în mg/ml; și „medicament dizolvat” este cantitatea de medicament din supernatant în mg/ml.

Procentul de medicament dizolvat se obține cu următoarea formulă:
 $\% \text{ de medicament dizolvat} = 100 - \% \text{ de medicament în complexul solid}$

EXEMPLE**5 EXEMPLUL 1**

Compoziția picăturilor oftalmice apoase de dexametazonă este următoarea: dexametazonă (1,50%), γ -ciclodextrină (14,00%), poloxamer 407 (2,50%), clorură de benzalconiu (0,02%), edetat disodic (0,10%), clorură de sodiu (0,57%) în apă purificată, toate % g/v. Se aplică cinci metode diferite.

10 F1: dizolvarea sau suspendarea ingredientelor, inclusiv dexametazona, în apă pură și autoclavarea amestecului într-un flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute. Flacoanele cuprinzând o soluție apoasă substanțial limpede sunt îndepărtate din autoclavă și devin turburi odată cu răcirea la temperatura ambiantă. Particulele solide sunt analizate prin spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR), calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) și difracție cu raze X (XRD), indicând faptul că particulele solide cuprind complexe dexametazonă/ γ -ciclodextrină.

15 F2: dizolvarea sau suspendarea ingredientelor, inclusiv dexametazona, în apă pură și încălzirea amestecului timp de 30 de minute la 90°C pentru a forma o soluție limpede. Cu încălzire suplimentară la 90°C timp de 15 minute, soluția este lăsată să se răcească și să devină turbure la temperatura ambiantă atingând temperatura camerei în aproximativ 3 ore.

20 F3: dizolvarea sau suspendarea excipienților farmaceutici în apă pură, încălzirea amestecului la 90°C pentru a forma o soluție limpede și apoi adăugarea de pulbere solidă de dexametazonă la soluția fierbinte. Când dexametazona este dizolvată (sub agitare timp de 15 minute), soluția este lăsată să se răcească și să devină turbure la temperatura ambiantă atingând temperatura camerei în aproximativ 3 ore.

25 F4: dizolvarea sau suspendarea excipienților farmaceutici în apă pură și autoclavarea amestecului în flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute pentru a forma o soluție limpede. După răcire la 95°C, se adaugă la soluție pulbere solidă de dexametazonă. Când dexametazona este dizolvată (sub agitare timp de 15 minute), soluția este lăsată să se răcească și să devină turbure la temperatura ambiantă atingând temperatura camerei în aproximativ 3 ore.

30 F5: dizolvarea sau suspendarea excipienților farmaceutici în apă pură și autoclavarea amestecului într-un flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute pentru a forma o soluție limpede. După răcire la 95°C, se adaugă la soluție pulbere solidă de dexametazonă. Când dexametazona este dizolvată (sub agitare timp de 15 minute), soluția a fost răcită rapid la temperatura camerei (peste 20 de minute) și devine turbure odată cu răcirea.

35 F6: excipienții au fost separați în două părți, A și B. În partea A, toți excipienții, cu excepția γ -ciclodextrinei, au fost dizolvați în apă pură la 80°C și, în partea B, γ -ciclodextrina a fost suspendată (sau dizolvată) separat în apă pură la 80°C. Dexametazona a fost adăugată la amestecul de excipienți chiar înainte de sterilizare. Cele două părți ale amestecului de excipienți în apă care conține dexametazonă (partea A) și γ -ciclodextrină suspendată (sau dizolvată) în apă (partea B), au fost sterilizate la 121°C timp de 15 minute. După sterilizare, γ -ciclodextrina sterilă a fost adăugată la restul excipienților sterili la 95°C. Cu alte cuvinte, părțile A și B au fost amestecate. După agitare timp de 15 minute, soluția a fost răcită rapid la temperatura camerei (timp de 20 de minute) pentru a forma o suspensie turbure. F6 nu conținea clorură de benzalconiu.

TABELUL 1

Rezultatele studiilor de formare a microparticulelor. Media a trei determinări \pm abaterea standard.

	Formulare					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
pH	4,5	5,1	5,0	5,0	4,7	4,7
Fracție de dexametazonă solidă (%)	87,6 \pm 0,0	70,8 \pm 0,0	68,1 \pm 0,1	73,0 \pm 0,2	87,1 \pm 0,1	83,9 \pm 0,6
Fracție de γ -ciclodextrină solidă (%)	91,6 \pm 0,0	89,6 \pm 3,4	90,1 \pm 3,4	88,8 \pm 0,0	89,9 \pm 0,0	-
Vâscozitate la 25°C (cP)	3,68 \pm 0,29	6,48 \pm 0,07	6,64 \pm 0,12	8,18 \pm 0,05	8,67 \pm 0,30	11,1 \pm 0,1
Dimensiunea medie a particulei (μ m)	4,4 \pm 2,7				3,6	3,3

45

Rezultatele arată că răcirea rapidă (F5) dă o microsuspensie în cazul în care mai mult de aproximativ 80% din ingredientul farmaceutic activ și γ -ciclodextrină sunt în fază solidă ca și complexe de ingredient activ farmaceutic/ γ -ciclodextrină și în care cea mai mare parte a polimerului este în soluție apoasă (adică au cea mai mare vâscozitate). F1 se stabilește în timp, dar este capabil să fie redispersat cu

o oarecare agitare. Cu toate acestea, F5 are o tendință scăzută de a se stabili în timp și este ușor redispersat cu agitare. Astfel, F5 afișează o stabilitate fizică semnificativ mai mare decât F1.

Exemplul 2 (ilustrativ)

5 Compoziția picăturilor oftalmice apoase de irbesartan este următoarea: irbesartan (2,0%), γ -ciclodextrină (10,0%), HPMC (0,20%), tiloxapol (0,10%), clorură de benzalconiu (0,02%), edetat disodic (0,10%), clorură de sodiu (0,50 %) în apă purificată, toate % g/v. Se aplică trei metode diferite:

F7: dizolvarea sau suspendarea ingredientelor, inclusiv irbesartanul, în apă pură și autoclavarea amestecului într-un flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute pentru a forma o soluție limpede. Soluția apoasă limpede este lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și devine tulbure.

10 F8: dizolvarea sau suspendarea excipienților farmaceutici în apă pură și autoclavarea amestecului în flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute pentru a forma o soluție limpede. După răcire la 95°C, la soluție se adaugă pulbere solidă de irbesartan. Când irbesartanul a fost dizolvat (15 minute), soluția este lăsată să se răcească și să devină tulbure la temperatura ambiantă, atingând temperatura camerei în aproximativ 3 ore.

15 F9: dizolvarea sau suspendarea excipienților farmaceutici în apă pură și autoclavarea amestecului într-un flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute pentru a forma o soluție limpede. După răcire la 95°C, la soluție se adaugă pulbere solidă de irbesartan. Când irbesartanul este dizolvat (15 minute), soluția este răcită rapid la temperatura camerei (în decurs de 20 de minute) și a devenit tulbure.

20 Pentru formularea F7, formularea poate avea o fracție solidă de medicament de 54%, o vâscozitate la 25°C (cP) de 4,36 și o dimensiune medie a particulei (μm) de 2,44.

EXEMPLUL 3

25 Deshidratarea dexametazonei în timpul preparării picăturilor oftalmice apoase de dexametazonă descrise în Exemplul 1 (formulările F1, F2, F3, F4, F5 și F6) se determină prin determinarea cantitativă a dexametazonei 16,17-nesaturate și a enol alhidei de dexametazonă în picăturile de ochi după fabricație.

Formulările F12, F13 și F14 sunt preparate așa cum este descris în F1, adică prin dizolvarea sau suspendarea ingredientelor, inclusiv dexametazona, în apă pură și autoclavarea amestecului într-un flacon sigilat la 121°C timp de 20 de minute. Flacoanele apoase substanțial limpezi sunt îndepărtate din autoclavă și devin turburi la răcire în condiții ambientale. Compoziția lui F12 este identică cu F1, dar nu conține γ -ciclodextrină. F13 cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină suspendate în apă pură. F14

30 cuprinde dexametazonă suspendată în apă pură. Efectul excipienților și metodelor de preparare asupra formării dexametazonei 16,17-nesaturate și a enol alhididelor de dexametazonă este prezentat ca fracțiunea (în %) de dexametazonă degradată pentru a forma dexametazona 16,17-nesaturată și enol alhidele dexametazonei.

TABELUL 2

	Formulare									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F12	F13	F14	
Autoclavare la 121°C timp de 20 min. cu dexametazonă	X					X	X	X	X	
Încălzire la 90°C timp de 15 minute cu dexametazonă		X	X	X	X	X				
Cuprinde γ -ciclodextrină	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	Da	Nu	
pH	4,5	5,1	5,0	5,0	4,7	4,8				
Fracția de dexametazonă în soluție (%)	12,4	29,2	31,9	27,0	12,9	16,1	1,17	4,16	5,73	
Fracție degradată la dexametazonă 16,17-nesaturată și enol alhide (%)	1,45	0,16	0,11	0,11	0,08	0,20	0,18	1,34	0,13	

35

Rezultatele prezentate în tabelul 2 arată că formarea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol alhididelor de dexametazonă este catalizată de prezența γ -ciclodextrinei în timpul încălzirii într-o autoclavă, formularea F1 (cuprinde toți excipienții) și F13 (cuprinde γ -ciclodextrină dar nu și ceilalți excipienți). În formularea apoasă de picături de ochi se formează mult mai puțin dexametazonă 16,17-nesaturată și enol alhide de dexametazonă atunci când γ -ciclodextrina este îndepărtată din formulare (F12) sau când picăturile de ochi sunt preparate prin încălzire la 90°C timp de 15 minute (F2, F3 și F4). În picăturile oftalmice se formează puține sau deloc dexametazonă 16,17-nesaturată și enol alhide de dexametazonă în timpul păstrării la temperatura camerei (22-23°C) timp de peste 12 luni. În timpul formulării suspensiei apoase F6 de γ -ciclodextrină și suspensie apoasă separată care conține dexametazonă și toate celelalte ingrediente, cu excepția γ -ciclodextrinei, au fost autoclavate la 121°C

45

timp de 15 minute. După autoclavare, cele două suspensii/soluții au fost răcite la 95°C înainte de amestecare și apoi au fost răcite în continuare la temperatura ambiantă (vezi Exemplul 1). Doar o cantitate mică de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă se formează în formularea apoasă de picături pentru ochi atunci când dexametazona este sterilizată în absența γ -ciclodextrinei.

5 **EXEMPLUL 4**

Cantitatea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă formată, prezentată ca fracțiunea (în %) de dexametazonă degradată pentru a forma dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă, în picături apoase pentru ochi fără autoclavare (adică încălzire la 121°C timp de 20 de minute) o dată, de două ori și de trei ori este prezentată în Tabelul 3.

10 **TABELUL 3**

pH	Numărul de cicluri de autoclavare			
	0	1	2	3
2,5	0,08%	1,06%	2,29%	3,12%
4,0	0,08%	1,14%	2,19%	3,03%
5,5	0,08%	1,22%	2,27%	3,46%
7,0	0,08%	0,86%	1,64%	2,57%

Cantitatea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă formată, prezentată ca fracțiune (în %) de dexametazonă degradată pentru a forma dexametazonă 16,17- nesaturată și enol aldehide de dexametazonă, în picăturile apoase de ochi fără autoclavare (adică după încălzirea la 121°C timp de 20 de minute), o dată, de două ori și de trei ori este prezentată mai jos.

15

Formarea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă este observată la toate cele patru pH-uri testate. Deși, la pH 7,0 se formează mai puțină dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă decât la 5,5, au apărut alți produși de degradare. Conform Farmacopeei Britanice 2015 (versiunea 19.0), pH-ul suspensiei apoase de picături oftalmice de dexametazonă ar trebui să fie între 5,0 și 6,0.

20

EXEMPLUL 5

Degradarea dexametazonei în F1 a fost investigată la 25°C, 40°C, 60°C, 70°C și 95°C. Au fost determinate constantele aparente de viteză de ordinul întâi pentru dispariția dexametazonei, iar energia de activare aparentă calculată cu ajutorul ecuației Arrhenius. Ecuația a fost folosită și pentru a estima constanta vitezei de ordinul întâi pentru dispariția dexametazonei la 25°C. Timpul pentru 10% (t_{90} ; termenul de valabilitate) și degradarea 0,5% ($t_{99,5}$) au fost calculate din constantele vitezei, de asemenea.

25

TABELUL 4

Constanta de viteză de ordinul întâi pentru degradarea dexametazonei în formularea apoasă de picături de ochi care cuprinde γ -ciclodextrină (adică F5) la pH 7,0.

	25°C	40°C	60°C	70°C	95°C
Constanta vitezei de ordinul întâi (k în h ⁻¹)	$1,442 \cdot 10^{-7}$	$2,483 \cdot 10^{-6}$	$2,476 \cdot 10^{-5}$	$2,044 \cdot 10^{-4}$	$3,277 \cdot 10^{-3}$
Perioada de valabilitate (t_{90} în zile)	30.444	1.768	177	21,5	1,3
Timp pentru degradare de 0,5% ($t_{99,5}$ în ore)	34.761	2.018	202	24,5	1,5
Energia de activare aparentă (E_a)	$32,2 \frac{kcal}{mol} = 134,5 \frac{kJ}{mol}$				
Perioada de valabilitate estimată (t_{90}) la 25°C	83,4 ani				
Timp estimat pentru degradare de 0,5% ($t_{99,5}$) la 25°C	4,0 ani				

În general, valorile lui E_a variază de la aproximativ 50 la 85 kJ/mol și valori mai mari de 100 kJ/mol sunt foarte neobișnuite. Valoarea aparentă a lui E_a pentru deshidratarea dexametazonei în soluție apoasă de γ -ciclodextrină pentru a forma dexametazonă 16,17-nesaturată, și enol aldehidele de dexametazonă este de 134,5 kJ/mol și, astfel, dexametazona 16,17-nesaturată și enol aldehidele de

30

dexametazonă sunt formate doar în soluții apoase de γ -ciclodextrină la temperaturi excepțional de ridicate.

EXEMPLUL 6

5 Se examinează efectul vitezei de răcire asupra dimensiunii microparticulelor. Vehiculul de picătură oftalmică dexametazonă conținut conține γ -ciclodextrină (14,00%), poloxamer 407 (2,50%), clorură de benzalconiu (0,02%), edetat disodic (0,10%), clorură de sodiu (0,57%) în apă purificată, toate % g/v. Vehiculul este încălzit într-o autoclavă (121°C timp de 20 min) într-un flacon sigilat pentru a forma o soluție substanțial limpede. După răcire la 95°C, la soluție se adaugă pulbere solidă de dexametazonă (1,50% g/v). După ce dexametazona este dizolvată (sub agitare timp de 15 minute), soluția este împărțită în porții mici (aprox. 5 ml) și este pusă în apă termostată reglată la diferite temperaturi. Schimbările de temperatură sunt înregistrate în timp. Se determină mărimea particulelor și vâscozitatea suspensiilor rezultate.

EXEMPLUL 7

15 Efectul timpului și temperaturii de sterilizare și efectul timpului de amestecare sunt examinate în cazul formulării F6. Formulările sunt preparate așa cum este descris în Exemplul 1. În timpul formulării suspensiei apoase F6 de γ -ciclodextrină (partea B) și suspensii apoase separate care conțin dexametazonă și toate celelalte ingrediente, cu excepția γ -ciclodextrinei (partea A), sunt autoclavate la 121°C timp de 15 minute. După autoclavare, cele două suspensii/soluții sunt răcite la 95°C înainte de amestecare și apoi sunt răcite în continuare la temperatura ambiantă (vezi Exemplul 1 și Exemplul 3).

20 Parametrii tehnologici modificați în timpul sterilizării și amestecării γ -ciclodextrinei cu ceilalți excipienți și cantitățile rezultate de fracție degradate la dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă sunt prezentate în Tabelul 5.

TABELUL 5

Formulare	Sterilizarea	Amestecarea cu soluția γ CD la 95°C	Cantitate de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă (%)
F6	15 min, 121°C	15 min	0,20
F6a	15 min, 121°C	Fără γ CD	0,05
F6b	2×15 min, 121°C	Fără γ CD	0,10
F6c	15 min, 121°C	30 min	0,28
F6d	2×15 min, 121°C	15 min	0,25
F6e	15 min, 135°C	15 min	0,34

25 Formularea F6a și F6b nu conțin nici un γ CD și arată doar efectul etapei de sterilizare. F6a a fost sterilizat într-o autoclavă o dată timp de 15 minute la 121°C, în timp ce F6b a trecut prin două cicluri de sterilizare în aceleași condiții. Un ciclu de sterilizare a adăugat 0,05% dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă (% din cantitatea totală de dexametazonă din picăturile oftalmice) și două cicluri de sterilizare au adăugat 0,10% dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă.

30 Formularea F6c arată efectul timpului de amestecare dublă la 95°C după adăugarea de γ CD. Un timp suplimentar de 15 minute de amestecare adaugă un plus de 0,08% de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă la 0,20% de F6.

35 Formularea F6d arată efectul autoclavării duble (două cicluri de sterilizare) combinate cu amestecarea timp de 15 minute la 95°C după adăugarea de γ CD. Sterilizarea dublă a adăugat un plus de 0,05% dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă la 0,20% de F6, ceea ce corespunde cu rezultatele formulărilor F6a și F6b care nu conțin γ CD.

Formularea F6e arată efectul sterilizării la 135°C în loc de 121°C timp de 15 minute și apoi amestecarea timp de 15 minute la 95°C după adăugarea de γ CD. Cantitatea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă a crescut de la 0,20% la 0,34%.

40 Rezultatele arată că metoda de fabricație este robustă și mici modificări ale parametrilor tehnologici nu vor afecta în esență cantitatea de dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehide de dexametazonă din produsul final.

EXEMPLUL 8

Procesul de fabricație F6 a fost implementat la scară industrială. Compoziția picăturilor oftalmice apoase de dexametazonă este următoarea: dexametazonă (1,50% g/v), γ -ciclodextrină (14,00% g/v), poloxamer 407 (2,50% g/v), edetat disodic (0,10% g/v), clorură de sodiu (0,57% g/v) în apă purificată. Dimensiunea lotului a fost de 400 litri (F15).

- 5 F15: Dexametazona și toți excipienții cu excepția γ -ciclodextrinei au fost dizolvate sau suspendate în apă pură la 80°C (Soluția A). γ -Ciclodextrina a fost dizolvată separat în apă pură la 80°C (Soluția B). Soluția A și Soluția B au fost sterilizate la 121°C timp de 15 minute. După sterilizare și răcire, Soluția A și Soluția B au fost amestecate. Amestecul a fost apoi reîncălzit la 95°C și menținut la această temperatură sub agitare timp de 15 minute. Soluția a fost răcită la 40°C în mai puțin de 40
- 10 minute și apoi la temperatura camerei (în alte 40 de minute). Apoi, microsuspensia rezultată a fost umplută în recipiente cu doză unitară. Vezi Tabelul 6.

TABELUL 6

Parametru	Formulare
	F15
pH	4,5
D ₅₀ (μm)	7,2
Fracție degradată la dexametazonă 16,17-nesaturată și enol aldehyde de dexametazonă	0,3%
Uniformitatea unităților de dozare (L1<15 conform Ph.Eur.)	L1 = 3,9

EXEMPLUL 9

- Compoziția picăturilor oftalmice apoase de dexametazonă (F16) este următoarea: dexametazonă (1,50%), γ -ciclodextrină (14,00%), poloxamer 407 (2,50%), edetat disodic (0,10%), clorură de sodiu (0,57%) în apă purificată, toate % g/v. Excipienții au fost separați în două părți, A și B. În A, toți excipienții, cu excepția γ -ciclodextrinei, au fost dizolvați în apă pură la 80°C, și în B γ -ciclodextrina a fost dizolvată separat în apă pură la 80°C. Dexametazona a fost adăugată la amestecul de excipienți chiar înainte de sterilizare. Amestecul de excipienți în apă care conține dexametazonă (A) și γ -ciclodextrină
- 15 (1,50%), γ -ciclodextrină (14,00%), poloxamer 407 (2,50%), edetat disodic (0,10%), clorură de sodiu (0,57%) în apă purificată, toate % g/v. Excipienții au fost separați în două părți, A și B. În A, toți excipienții, cu excepția γ -ciclodextrinei, au fost dizolvați în apă pură la 80°C, și în B γ -ciclodextrina a fost dizolvată separat în apă pură la 80°C. Dexametazona a fost adăugată la amestecul de excipienți chiar înainte de sterilizare. Amestecul de excipienți în apă care conține dexametazonă (A) și γ -ciclodextrină
- 20 dizolvată în apă (B), a fost sterilizat la 121°C timp de 15 minute. După sterilizare, A și B au fost amestecate la 95°C. După agitare timp de 15 minute, soluția a fost răcită de la 95°C la 40°C la trei viteze de răcire diferite ($\Delta T/\Delta t$). Viteza de răcire a lui F16a a fost de 17,7°C/min, cea a lui F16b de 1,3°C/min și cea a lui F16c de 1,2°C/min (Tabelul 7).

TABELUL 7

	F16a	F16b	F16c
$\Delta T/\Delta t$ (°C/min)	17,7	1,3	1,2
D ₅₀ (μm)	3,3	7,2	8,8
Vâscozitate (cP)	11,1	9,0	nedeterminat

- 25 Tabelul arată modul în care dimensiunea medie a particulelor este controlată de viteza de răcire. Cu cât viteza de răcire este mai rapidă, cu atât particulele sunt mai mici și vâscozitatea este mai mare.

- Orice numere care exprimă cantități de ingrediente, constituenți, condiții de reacție și așa mai departe utilizate în descriere trebuie să fie înțelese ca fiind modificate în toate cazurile prin termenul „aproximativ”. În ciuda faptului că intervalele numerice și parametrii stabiliți, domeniul larg al
- 30 subiectului prezentat aici sunt aproximări, valoarea numerică stabilită este indicată cât mai precis posibil. Orice valoare numerică, totuși, poate conține în mod inerent anumite erori sau inexactități, așa cum este evident din abaterea standard găsită în tehnicile lor de măsurare respective. Niciuna dintre caracteristicile descrise aici nu trebuie interpretată ca invocând 35 U.S.C. § 112(f), sau pre-AIA ¶6, cu excepția cazului în care termenul „reprezintă” este utilizat în mod explicit.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- PHATSAWEE JANSOOK ET AL: "γCD/HPyCD mixtures as solubilizer: solid-state characterization and sample dexamethasone eye drop suspension", JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 13, no. 3, 3 September 2010 (2010-09-03), pages 336-350, XP55468639, Canada DOI: 10.18433/J3M88B
- US-A1- 2015 111 838

(57) Revendicări:

1. O compoziție oftalmică care cuprinde, într-un mediu acceptabil oftalmic: un complex solid care cuprinde dexametazonă și γ -ciclodextrină, în care compoziția cuprinde fie

(i) mai puțin de 1%, în special mai puțin de 0,8%, din greutatea oricărui produs care nu a fost introdus în mod voluntar în compoziția descrierii, dar a fost generat *in situ* în timpul fabricării compoziției, pe baza greutății dexametazonei; fie,

(ii) mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2% în greutate enol aldehydă de dexametazonă raportat la greutatea dexametazonei.

2. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, în care compoziția mai cuprinde un polimer, de exemplu, poloxamer.

3. Compoziție oftalmică conform revendicării 2, în care cantitatea de polimer este de la 0,5 până la 5%, în special de la 1 până la 4%, mai particular de la 2 până la 3%, mai particular de la 2,2 până la 2,8% în greutate polimer, raportat la volumul compoziției.

4. Compoziție oftalmică conform revendicării 3, în care vâscozitatea compoziției este de la 4 la 14 cP, de preferință de la 5 la 13 cP, mai preferabil de la 6 la 12 cP.

5. Compoziție oftalmică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4, în care dexametazona este prezentă în compoziție la o concentrație de la 10 mg/ml până la 20 mg/ml.

6. Compoziție oftalmică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care 60 până la 95% în greutate, în special 70 până la 90% în greutate din dexametazona din compoziție este sub formă de complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

7. Compoziție oftalmică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, în care cantitatea de γ -ciclodextrină este de la 1 până la 25%, în special de la 5 până la 20%, mai particular de la 10 până la 18%, chiar mai particular, de la 12 până la 16%, în greutate de γ -ciclodextrină, în funcție de volumul compoziției.

8. Compoziție oftalmică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, în care compoziția cuprinde:

- 1 până la 2% dexametazonă, de exemplu 1,5% dexametazonă;
- 12 până la 16% γ -ciclodextrină, de exemplu 14% γ -ciclodextrină;
- 2,2 până la 2,8% polimer, de exemplu 2,5% poloxamer;
- 0 până la 0,2% agent de stabilizare, de exemplu 0,1% edetat disodic;
- 0 până la 1% electrolit, de exemplu 0,57% clorură de sodiu; și
- apă;

în care procentele sunt % în greutate raportat la volumul compoziției.

9. O metodă de preparare a unei compoziții oftalmice, cuprinzând etapele de:

a) suspendare a dexametazonei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când dexametazona este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;

b) suspendare a γ -ciclodextrinei într-un mediu acceptabil oftalmic pentru a forma o suspensie și încălzirea suspensiei menționate până când γ -ciclodextrina este substanțial dizolvată în mediul acceptabil oftalmic;

c) amestecare a compozițiilor din etapele a) și b) la o temperatură T1 mai mică de 120°C și încălzirea amestecului la o temperatură T1 mai mică de 120°C pentru un timp t; și

d) răcire a soluției rezultate la o temperatură T2 pentru a obține o compoziție oftalmică cuprinzând un complex solid de dexametazonă și γ -ciclodextrină.

10. Metodă conform revendicării 9, în care temperatura T1 este de la 80 la 110°C, în special de la 80 la 105°C, mai particular de la 80 la 100°C.

11. Metodă conform revendicării 9 sau 10, în care temperatura T2 este de la 10 la 40°C, în special de la 15 la 35°C, mai particular de la 20 la 30°C.

12. Metodă conform oricăreia dintre revendicările 9 până la 11, în care temperatura T1 este răcită la temperatura T2 cu o viteză de la 1 până la 25°C/min, în special de la 2 până la 20°C/min, în special de la 5 până la 18°C/min.

13. Compoziție oftalmică care poate fi obținută prin metoda conform oricăreia dintre revendicările de la 9 la 12, în care compoziția oftalmică cuprinde fie

(i) mai puțin de 1%, mai ales mai puțin de 0,8% în greutate, din orice produs care nu a fost introdus voluntar în compoziția descrierii, dar a fost generat *in situ* în timpul fabricării compoziției, pe baza greutății dexametazonei, fie,

(ii) mai puțin de 0,5%, în special mai puțin de 0,3%, mai particular mai puțin de 0,2%, în greutate enol aldehydă de dexametazonă, raportat la greutatea dexametazonei.

14. Compoziție oftalmică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 8 și 13, pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni oculare, în special a unei afecțiuni oculare anterioare sau a unei afecțiuni oculare posterioare, în special uveită și edem macular.

15. Compoziție oftalmică pentru utilizare conform revendicării 14, în care compoziția este utilizată ca picături oftalmice.

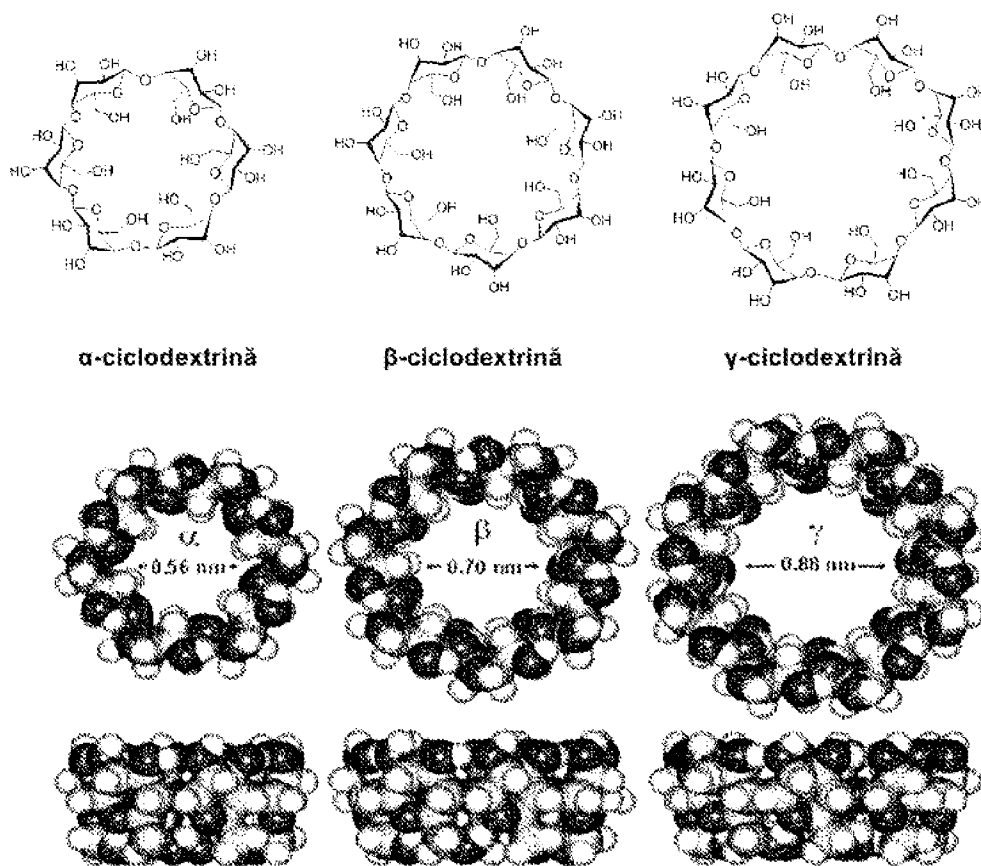


Fig. 1

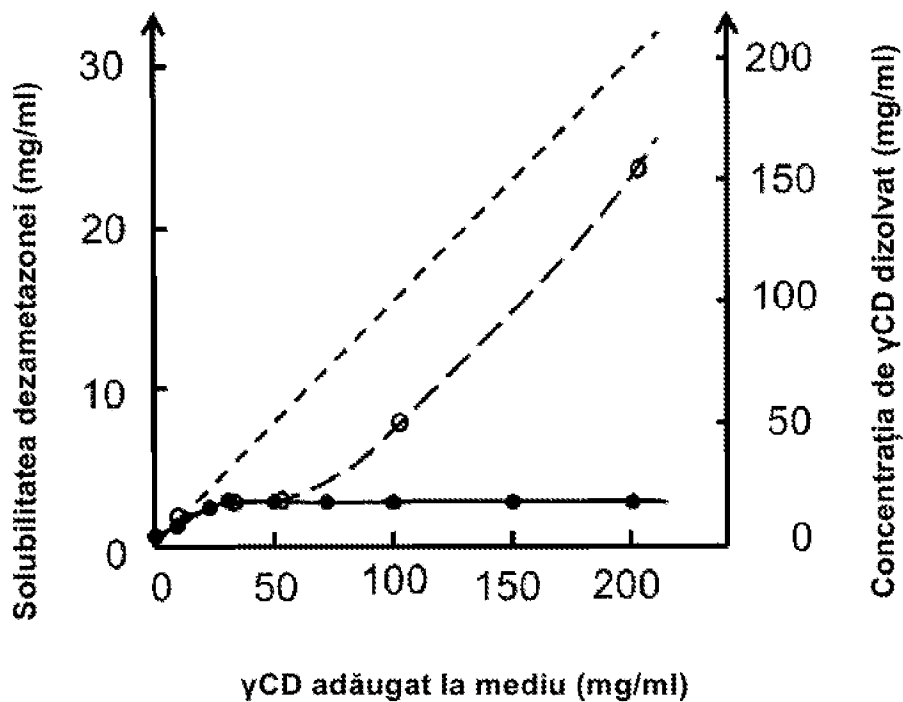


Fig. 2