

(19) C2 (11) 124698 (13) UA

(98) вул. В'ячеслава Чорновола, 25, офіс 3, м. Київ, 01135

(85) 2017-05-19

(74) Бочаров Максим Анатолійович, (UA)

(45) [2021-11-03]

(43) [2017-07-25]

(24) 2021-11-04

(22) 2015-10-16

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а201704818

(46) 2021-11-03

(86) 2015-10-16 PCT/IB2015/057963

(30) 2985/DEL/2014 2014-10-20 IN

(54) ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИЙ РОЗЧИН OPHTHALMIC SOLUTION

(56) "COSOPT", (20121101), URL: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/cosopt/cosopt_pi.pdf, (20151215), XP055236426 [X] 1,2,13,15-17,23,28,33 * page 1 * [Y] 13,18-22,24-27 [I] 3-12,29-32 3 EP2070518, A2, 17.06.2009 2 WO9115486, A1, 17.10.1991 2 US 2013157963, A1, 20.06.2013 2 WO9825620, A1, 18.06.1998 2 WO2012009696, A2, 19.01.2012 2 JP2010037327, A, 18.02.2010 2 WO2011067791, A2, 09.06.2011 2 WO2013139444, A1, 26.09.2013 2 US2009234004, A1, 17.09.2009 2 WO2008027340, A2, 06.03.2008 2 WO2015110993, A1, 30.07.2015 2

(71) IN СЕНТИС ФАРМА ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД IN СЕНТИС ФАРМА ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД IN SENTISS PHARMA PRIVATE LIMITED

(72) IN Шах Мандар В. IN Шах Мандар В. IN Shah, Mandar V. IN Бахрі Дипак IN Бахрі Дипак IN Bahri, Deepak

(73) IN СЕНТИС ФАРМА ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД IN СЕНТИС ФАРМА ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД IN SENTISS PHARMA PRIVATE LIMITED

У наданому документі описаний офтальмологічний склад, який містить інгібітор(и) карбоангідрази окремо, у водному розчині, або у комбінації з другими засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, або у комбінації з третіми засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, і спосіб його виробництва. Наданий винахід додатково належить до композиції/композицій, одержаних за допомогою способу, що описується у наданому документі, і до способів лікування індивідуумів, що страждають від глаукоми або очної гіпертензії. Зокрема, індивідуумів лікують інгібітором/інгібіторами карбоангідрази окремо або у комбінації з іншими засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, або у комбінації з третіми засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, для контролю їх внутрішньоочного тиску (ВОТ). Додатково у наданому документі описані склади, які вироблені у вигляді високорозчинної форми слабозчинних лікарських засобів/активних інгредієнтів для покращення їх біодоступності і технологічності виготовлення.

Disclosed herein an ophthalmic formulation comprises carbonic anhydrase inhibitors) alone, in an aqueous solution or a combination of two intraocular pressure (IOP) reducing and/or glaucoma treatment agents or a combination of three intraocular pressure (IOP) reducing and/or glaucoma treatment agents and a manufacturing process thereof. The present invention further relates to the composition(s) manufactured by the process described herein and methods for treating persons suffering from glaucoma or ocular hypertension. In particular, the persons are treated with carbonic anhydrase inhibitors) alone or a combination of two intraocular pressure (IOP) reducing and/or glaucoma treatment agents or a combination of three intraocular pressure (IOP) reducing and/or glaucoma treatment agents to control their intraocular pressure (IOP). Further disclosed herein the formulations as manufactured relate to a highly solubilized form of poorly insoluble drugs/active ingredients) to improve its bio-availability and manufacturability.

1. Водний стерильний офтальмологічний фармацевтичний склад для зниження внутрішньоочного тиску у пацієнта, що страждає від підвищеного внутрішньоочного тиску, який містить бринзоламід або його фармацевтично прийнятну сіль як активний засіб, полівініловий капролактам-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер, полісорбат 80, малеат тимололу як другий терапевтично активний засіб і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, де склад являє собою розчин з діапазоном рН від 5,5 до 8.
2. Склад за п. 1, де бринзоламід переважно присутній у кількості від 0,1 до 2 мас./об. % складу і більш переважно присутній у кількості від 0,3 до 1,0 % складу.
3. Склад за п. 1, де другий терапевтично активний засіб вибраний з групи, що включає латанопрост, травопрост, унопростон, тафлупропрост, біматопрост, бримонідин, апраклонідин малеат тимололу і/або їхні суміші.
4. Склад за п. 1, де полівініловий капролактам-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер переважно присутній у кількості від 0,1 до 3,0 % за масою складу і більш переважно присутній у кількості від 0,3 до 1,5 % за масою складу.
5. Склад за п. 1, де полісорбат 80 присутній, переважно, у кількості від 0,01 до 5,0 % за масою складу і більш переважно присутній у кількості від 0,05 до 3,0 % за масою складу.
6. Склад за п. 1, де фармацевтично прийнятні ексципієнти вибрані з групи, що включає засіб для надання тонічності, засіб, що підвищує в'язкість, неводний розчинник, буфер, засіб регуляції рН, антиоксидант, хелатуючий засіб, консервант і/або комбінацію двох або більше із вказаних вище засобів.
7. Склад за п. 1, де склад містить бринзоламід, полівініловий капролактам-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер, полісорбат 80 і латанопрост як другий терапевтично активний засіб, і фармацевтично прийнятні ексципієнти, де склад являє собою розчин з діапазоном рН від 5,5 до 8.
8. Склад за п. 1, де склад має застосування у лікуванні підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із глаукомою або очною гіпертензією.
9. Спосіб лікування підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із глаукомою або очною гіпертензією у індивідуума, який потребує такого лікування, що включає введення індивідууму, що потребує цього, офтальмологічного складу за п. 1.

10. Спосіб за п. 9, де склад вводять або один раз на добу, або два, або три рази на добу у кожне око індивідууму, який потребує цього, і де стан, який можна лікувати, включає підвищений внутрішньоочний тиск.

11. Спосіб за п. 9, де рН складу знаходиться у діапазоні від 5,5 до 8.

За наданою заявкою запитується пріоритет попередньої патентної заявки Індії № 2985/DEL/2014, зареєстрованої 20 жовтня 2014, зміст якої включений у наданий документ у повному обсязі.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Наданий винахід належить до офтальмологічного складу, який містить інгібітор (-и) карбоангідази (ІКА) окремо, у водному розчині, і до способу його виробництва.

Офтальмологічний склад (-и) за наданим винаходом також можна використовувати у комбінації з другим терапевтично активним засобом/засобами для ссавців, що їх потребують, де зазначений другий терапевтично активний засіб вибраний з бета-блокаторів, аналогів простагландину, простамідів, агоністів альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичних засобів, нейропротекторів і їх комбінацій, але не обмежується зазначеними.

Офтальмологічний склад (-и) за наданим винаходом також можна використовувати у комбінації з третім терапевтично активним засобом/засобами для ссавців, що їх потребують, де зазначений третій терапевтично активний засіб вибраний з бета-блокаторів, аналогів простагландину, простамідів, агоністів альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичних засобів, нейропротекторів і їх комбінацій, але не обмежується зазначеними.

Наданий винахід належить до офтальмологічного складу, що містить інгібітор (-и) карбоангідази (ІКА) окремо, у водному розчині, і/або у комбінації з другими засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, або додатково у комбінації з третіми засобами, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікують глаукому, і до способів їх виробництва.

Наданий винахід додатково належить до композиції/композицій, які вироблені способом, який описуваний у наданому документі і до способів лікування індивідумів, що страждають від глаукоми або очної гіпертензії.

ПОПЕРЕДНІЙ ВІНАХОДУ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Бринзоламід являє собою інгібітор карбоангідази, який застосовують для зниження внутрішньоочного тиску у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою. Бринзоламід являє собою хімічно (R)-(+)-4-етиламіно-2-(3-метоксипропіл)-3,4-дигідро-2Н-тієно[3,2-е]-1,2-тіазин і має емпіричну формулу $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$. Бринзоламід має молекулярну масу 383,5 і температуру плавлення приблизно 131 °C.

Ця сполука описана у патенті США № 5378703 (Dean, et al.). Сполука також описана у Європейському патенті EP 527801. Патент США № 6071904 розкриває способи для одержання офтальмологічної композиції з бринзоламідом.

Бринзоламід у формі офтальмологічної суспензії розробляється і реалізується Alcon Laboratories Inc. у Сполучених Штатах під торговельним найменуванням Azopt® (1 % офтальмологічна суспензія бринзоламід). Суспензію бринзоламід призначають для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією (ОГ).

Різні способи або техніки були описані раніше для одержання офтальмологічної суспензії бринзоламід.

Міжнародна патентна заявка WO 98/25620 описує, що загальноприйняті способи стерилізації не можна використовувати для виробництва суспензій, що містять бринзоламід, оскільки сполука повторно кристалізується у вигляді великих голкоподібних кристалів при охолодженні після автоклавовання. Згідно з WO 98/25620, сухожарова стерилізація також не придатна, оскільки вона викликає плавлення матеріалу, у той час як стерилізація етиленоксидом і гамма-опроміненням створює неприйнятні продукти руйнування.

EP0941094 розкриває спосіб для одержання суспензії бринзоламід шляхом автоклавовання концентрованої зависі бринзоламід і тилоксаполу; або бринзоламід і Тритону X у посудині для перемелювання, і розмелювання на кульовому млині гарячої зависі після автоклавовання, а потім додавання зависі до інших інгредієнтів. Тут слід помітити, що високі температури і тиски у автоклаві будуть розчиняти бринзоламід. Пізніше, коли автоклавовання завершено, при охолодженні бринзоламід осаджується у вигляді великих кристалів з розміром частинок від 1000 до 5000 мкм. Однак, включення тилоксаполу і/або Тритону X у завись дозволяє легко руйнувати кристали розмелюванням на кульовому млині. Бринзоламід не можна вводити у вигляді цих великих голкоподібних кристалів, оскільки вони будуть пошкоджувати очі. Таким чином, осаджені кристали бринзоламід необхідно розмолоти для зменшення розміру їх частинок.

Таким чином, посилення описує автоклавовання суспензії бринзоламід і поверхнево-активної речовини і додаткове подрібнювання зависі на кульовому млині. Однак, недоліком, асоційованим з цим способом, є те, що необхідні посудина для перемелювання, в якому може бути початково автоклавована завись бринзоламід, а потім розмелювання на кульовому млині для подальшого зменшення розміру голкоподібних кристалів бринзоламід, які утворилися під час автоклавовання.

Сухожарова стерилізація викликає плавлення матеріалу. Стерилізація етиленоксидом створює неприйнятні продукти руйнування і залишки, і стерилізація гамма-опроміненням тонко подрібненого матеріалу створює продукти руйнування, неприйнятні для програми реєстрації домішок.

У більшості випадків кристалізація активних інгредієнтів, корисних для офтальмологічного застосування, таких як інгібітор карбоангідрази або інші активні речовини, відбувається під час готування. Стерилізація автоклавуванням при температурі 121°C і тиску 115 фунтів/дюйм² призводить до збільшення розчинності активних компонентів у препараті, і при цій температурі бринзоламід переходить у розчин. Однак, при охолодженні, бринзоламід осаджується у вигляді голкоподібних кристалів.

Ці голкоподібні кристали важко зруйнувати і суспендувати. У різних посиланнях використовують або тилоксапол у розчині, так що кристали легше зруйнувати або використовують спеціальне обладнання, таке як кульовий млин і/або струминний млин для руйнування великих голкоподібних кристалів.

Більшість суспензій бринзоламиду, що описані у посиланнях, зустрічаються з проблемою кристалізації і агломерації активних інгредієнтів під час готування, а також під час зберігання. Кристалізація і агломерація активних інгредієнтів призводить до неоднорідності дози, складності введення, подразнення ока через великі частинки лікарського засобу і/або якого-небудь несприятливого впливу на око через високу концентрацію лікарського засобу.

Таким чином, залишається незадоволеною медична потреба у формулюванні лікарської форми, в якій можна розчиняти лікарські засоби з низькою розчинністю, такі як бринзоламід, але не обмежуючись зазначеним, для збільшення проникності і біодоступності лікарського засобу. Жодне з описаних вище посилань не описує підвищену розчинність бринзоламиду або його переведення у повністю розчинну форму.

У наданому документі, автори наданого винаходу раптово виявили, що при додаванні полімерів, таких як Soluplus®, і поверхнево-активних речовин, таких як полісорбат 80, у активний інгредієнт бринзоламід для одержання складу, повністю розчинного у формі розчину, авторам наданого винаходу дивним чином вдалося знизити концентрацію розчину бринзоламиду без впливу на безпеку і ефективність складу.

Спосіб виробництва офтальмологічного складу, описуваний у наданому документі, є ефективним, економічним і здійсненним для виробництва у промислових масштабах, і при цьому склад не вимагає використання спеціального обладнання, такого як кульовий млин і/або струминний млин, у порівнянні з суспензією бринзоламиду, яка відома за посиланнями.

Крім того, розчин бринзоламиду легко вводити пацієнтам, також знижується варіабельність дозування, оскільки загальні недоліки суспензії, такі як осадження частинок лікарського засобу, грудкування, агломерація не виявлені у розчині бринзоламиду за наданим винаходом. Таким чином, зі складом за наданим винаходом пацієнти краще дотримуються режиму лікування.

Таким чином, завданням за наданим винаходом є зниження концентрації активного інгредієнта бринзоламиду, де активний інгредієнт бринзоламід знаходиться у формі розчину.

Іншим завданням за наданим винаходом є створення офтальмологічного розчину, що містить бринзоламід окремо або у комбінації з другим і/або третім засобом, що знижує ВОТ і/або лікує глаукому, разом з фармацевтично прийнятними інгредієнтами, де офтальмологічний розчин не вимагає використання спеціального обладнання, такого як кульовий млин і/або струминний млин.

У наданому документі, автори наданого винаходу сформулювали стерильний офтальмологічний фармацевтичний склад, при цьому коли активний інгредієнт із низькою водною розчинністю (такий як ІКА, такий як бринзоламід, але не обмежуючись зазначеним) у комбінації з полімерами, такими як Soluplus®, і поверхнево-активною речовиною, такою як полісорбат 80, розчиняють після нагрівання вище 50 °C, активний інгредієнт бринзоламід не осаджується і залишається у формі розчину за допомогою розчинника Soluplus® і поверхнево-активної речовини, такої як полісорбат 80.

Офтальмологічні склади за наданим винаходом, що містять інгібітор (-и) карбоангідрази (ІКА), такі як латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, біматопрост і т.п., більш конкретно, бринзоламід, також можна використовувати у комбінації з другим засобом, що знижує ВОТ і/або лікує глаукому, включаючи як необмежуючі приклади, такі як бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори і їх комбінації, де офтальмологічні склади за наданим винаходом знаходяться у формі розчину.

Офтальмологічні склади за наданим винаходом, що містять інгібітор (-и) карбоангідрази (ІКА), такі як латанопрост, травопрост, унопростон, тафлулопрост, біматопрост і т.п., більш конкретно, бринзоламід, також можна використовувати у комбінації з третім засобом, що знижує ВОТ і/або лікує глаукому, включаючи як необмежуючі приклади, такі як бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори і їх комбінації, де офтальмологічні склади за наданим винаходом знаходяться у формі розчину.

Наданий винахід належить до офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламиду у формі розчину у кількості приблизно половини від його поточної дози 1,0 %, переважно близько 0,5 %, у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами, або додатково у комбінації з третім

терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину, і до способу лікування глаукоми і очної гіпертензії, і до способу його виробництва.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Наданий винахід належить до стерильного офтальмологічного фармацевтичного складу у формі розчину, що містить активний інгредієнт (-и), такі як інгібітори карбоангідрази (ІКА), такі як бринзоламід, у комбінації з полімером, таким як Soluplus®, і поверхнево-активною речовиною, такою як полісорбат 80 і/або іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Офтальмологічні склади за наданим винаходом, що містять інгібітор (-и) карбоангідрази (ІКА), такі як латанопрост, травопрост, унопростон, тафлупропрост, біматопрост і т.п., більш конкретно, бринзоламід, також можна використовувати у комбінації з другим засобом, що знижує ВОТ і/або лікує глаукому, включаючи як необмежуючі приклади, такі як бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори і їх комбінації.

Офтальмологічні склади за наданим винаходом, що містять інгібітор (-и) карбоангідрази (ІКА), такі як латанопрост, травопрост, унопростон, тафлупропрост, біматопрост і т.п., більш конкретно, бринзоламід, також можна використовувати у комбінації з третім засобом, що знижує ВОТ і/або лікує глаукому, включаючи як необмежуючі приклади, такі як бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори і їх комбінації, де офтальмологічні склади за наданим винаходом знаходяться у формі розчину.

Наданий винахід належить до стерильного офтальмологічного фармацевтичного складу, що містить комбінацію інгібіторів карбоангідрази (ІКА) і простагландинів і полімер, такий як Soluplus®, разом з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами для лікування індивідуумів, що страждають від глаукоми і пов'язаних з нею підвищень внутрішньоочного тиску (ВОТ) і/або очної гіпертензії.

Наданий винахід належить до стерильного офтальмологічного фармацевтичного складу, що містить комбінацію інгібіторів карбоангідрази (ІКА) і бета-блокаторів і полімер, такий як Soluplus®, разом з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами для лікування індивідуумів, що страждають від глаукоми і пов'язаних з нею підвищень внутрішньоочного тиску (ВОТ) і/або очної гіпертензії.

Наданий винахід належить до офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламіду у формі розчину у кількості приблизно половини від його поточної дози 1,0 %, переважно близько 0,5 %, у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами, або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

Наданий винахід належить до способу лікування глаукоми або очної гіпертензії у індивідуума, який потребує такого лікування, способу, що включає введення індивідууму, який потребує цього, офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламіду і його фармакологічно активних солей у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

Наданий винахід належить до способу виробництва офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламіду і його фармакологічно активних солей у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Термін "другий терапевтично активний засіб", що застосовується у наданому документі, вибраний з бета-блокаторів, аналогів простагландину, простагідів, агоністів альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичних засобів, нейропротекторів і їх комбінацій, але не обмежується перерахованими вище.

Термін "третій терапевтично активний засіб", що застосовується у наданому документі, вибраний з бета-блокаторів, аналогів простагландину, простагідів, агоністів альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичних засобів, нейропротекторів і їх комбінацій, але не обмежується перерахованими вище.

Терміни "другий терапевтично активний засіб" і "другий засіб, що знижує внутрішньоочний тиск (ВОТ) і/або лікує глаукому", що застосовуються у наданому документі, використовуються взаємозамінно.

Терміни "третій терапевтично активний засіб" і "третій засіб, що знижує внутрішньоочний тиск (BOT) і/або лікує глаукому", що застосовуються у наданому документі, використовуються взаємозамінно.

Термін "лікувати", що застосовується у наданому документі, призначений для позначення полегшення, зменшення або зм'якшення, щонайменше, одного симптому захворювання у індивідуума. Наприклад, термін "лікувати" може означати зниження або полегшення підвищеного внутрішньоочного тиску і/або зменшення або запобігання подальшого пошкодження або втрати гангліозних клітин сітківки. Наприклад, лікування може являти собою зменшення одного або декількох симптомів порушення або повну ліквідацію порушення.

Термін "місцеве застосування", що застосовується у наданому документі, означає застосування шляхом нанесення рідини, розчину, суспензії, гелю, крему або мазі на зовнішню поверхню рогівки індивідуума.

Термін "Soluplus®", що застосовується у наданому документі, у будь-якому місці означає амфифільний полівініловий капролакта-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер (PVCap-PVAc-PEG).

Термін "АФІ", що застосовується у наданому документі, у будь-якому місці означає абревіатуру для "бринзоламід".

Як застосовують у наданому документі, термін "погано розчинний" належить до хімічної сполуки у зв'язку з її розчинністю у воді або у маслі, як визначено у Фармакопеї США і у Національному формулярі (USP-NF). Згідно з цим визначенням, розчинність встановлюють відносно частин розчинника, які необхідні для розчинення однієї частини речовини, що розчиняється. Сполука, яка помірно розчинна у конкретному розчиннику, такому як вода, вимагає 30-100 частин розчинника для розчинення однієї частини сполуки. Сполука, яка малорозчинна, вимагає 100-1000 частин розчинника. Сполука, яка дуже малорозчинна, вимагає 1000-10000 частин розчинника. Нерозчинна сполука вимагає більше ніж 10000 частин розчинника для розчинення однієї частини речовини, що розчиняється.

Наданий винахід призначений для формулювання стерильного офтальмологічного фармацевтичного складу, де погано розчинний лікарський засіб/активний інгредієнт, такі як інгібітори карбоангідрази (ІКА), розчиняються або під час охолодження після автоклавування або під час охолодження після нагрівання вище 50°C у високорозчинній формі.

Наданий винахід, крім того, належить до високорозчинної форми нерозчинних лікарських засобів/активного інгредієнта/інгредієнтів для покращення їх біодоступності і можливості виробництва.

Наданий винахід додатково належить до створення способу, де розчин бринзоламід утворюється при використуванні офтальмологічно прийнятних інгредієнтів, таких як полімери, такі як Soluplus® (полівініловий капролакта-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер (PVCap-PVAc-PEG)) і поверхнево-активні речовини, такі як полісорбат 80 (Поліоксіетилен (20) сорбітан моноолеат), у комбінації з другим і/або з третім засобом, що знижує BOT і/або лікує глаукому, разом з фармацевтично прийнятними інгредієнтами.

Наданий винахід додатково пропонує спосіб для одержання офтальмологічного складу, де авторам наданого винаходу раптово вдалося знизити концентрацію розчину бринзоламід без впливу на безпеку і ефективність складу у порівнянні з концентрацією бринзоламід у суспензії, і спосіб, описуваний у наданому документі, є ефективним, економічним і здійсненним для виробництва у промислових масштабах, і при цьому склад не вимагає використання спеціального обладнання, такого як кульовий млин і/або струминний млин.

Додатково винахід належить до способу, який покращує один або декілька недоліків способів, що описані у посиланнях.

В одному з варіантів здійснення другі засоби, що знижують BOT і/або лікують глаукому, вибрані з групи, що включає як необмежуючі приклади, бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори, парасимпатоміметики, і їх комбінації.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою аналог простагландину, вибраний з латанопросту, травопросту, унопростону, тафлупропросту, біматопросту і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою агоніст альфа-2 рецепторів, вибраний з бримонідину, апраклонідину і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою антагоніст альфа-1 рецепторів, вибраний з буназозину і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою антагоніст бета-рецепторів (бета-блокатори), вибраний з тимололу, бемнололу, картеололу, ніпраділолу, бетаксололу, левобунололу, атенололу, метипранололу і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою нейропротектори, вибрані з любезолу, німодипіну і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою аналог інгібітора карбоангідрази (ІКА), вибраний з дорзоламід, бринзоламід, метазоламід, дихлорфенамід, діамоксу, ацетазоламід і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення другий засіб являє собою парасимпатоміметик, вибраний з карбахолу, ехотіофату, пілокарпіну і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засоби, що знижують ВОТ і/або лікують глаукому, вибрані з групи, що включає як необмежуючі приклади, бета-блокатори, аналоги простагландину, простаміди, агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, міотичні засоби, нейропротектори, парасимпатоміметики їх комбінації.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою аналог простагландину, вибраний з латанопросту, травопросту, унопростону, тафлуропросту, біматопросту і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою агоніст альфа-2 рецепторів, вибраний з бримонідину, апраклонідину і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою антагоніст альфа-1 рецепторів, вибраний з буназозину і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою антагоніст бета-рецепторів (бета-блокатори), вибраний з тимололу, бемнололу, картеололу, ніпраділолу, бетаксололу, левобунололу, атенололу, метипранололу і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою нейропротектори, вибрані з любезолу, німодипіну і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою аналог інгібітора карбоангідрази (ІКА), вибраний з дорзоламід, бринзоламід, метазоламід, дихлорфенамід, діамоксу, ацетазоламід і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення третій засіб являє собою парасимпатоміметик, вибраний з карбахолу, ехотіофату, пілокарпіну і т.п., не обмежуючись перерахованими вище.

Концентрація агоніста альфа-2 рецепторів в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку бримонідину, очні краплі, що містять бримонідин у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,1 до 0,5 мас./об. %, більш переважно, 0,1 мас./об. %, 0,15 мас./об. %, 0,2 мас./об. % або 0,5 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. Додатково, у випадку апраклонідину, очні краплі, що містять апраклонідин у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,5 до 1 мас./об. %, більш переважно, 0,5 мас./об. % або 1 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

Концентрація антагоніста альфа-1 рецепторів в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку буназозину, очні краплі, що містять буназозин у концентрації від 0,001 до 0,3 мас./об. %, переважно, від 0,003 до 0,03 мас./об. %, більш переважно, 0,01 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

Концентрація антагоніста бета-рецепторів (бета-блокаторів) в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку тимололу, очні краплі, що містять тимолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,1 до 0,5 мас./об. %, більш переважно, 0,1 мас./об. %, 0,25 мас./об. % або 0,5 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. Додатково, у випадку бефунололу, очні краплі, що містять бефунолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,25 до 1 мас./об. %, більш переважно, 0,25 мас./об. %, 0,5 мас./об. % або 1 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку картеололу, очні краплі, що містять картеолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 1 до 2 мас./об. %, більш переважно, 1 мас./об. % або 2 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку ніпраділолу, очні краплі, що містять ніпраділол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, 0,25 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку бетаксололу, очні краплі, що містять бетаксолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,25 до 0,5 мас./об. %, більш переважно, 0,25 мас./об. % або 0,5 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку левобунололу, очні краплі, що містять левобунолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,25 до 0,5 мас./об. %, більш переважно, 0,25 мас./об. % або 0,5 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку метипранололу, очні краплі, що містять метипранолол у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, 0,3 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

Концентрація парасимпатоміметика в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку пілокарпіну, очні краплі, що містять пілокарпін у концентрації від 0,01 до 20 мас./об. %, переважно, від 0,1 до 5 мас./об. %, більш переважно, 0,5 мас./об. %, 1 мас./об. %, 2 мас./об. %, 3 мас./об. % або 4 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

Концентрація інгібітора карбоангідрази (ІКА) в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку дорзоламід, очні краплі, що містять дорзоламід у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, не обмежуючись перерахованими вище.

переважно, від 0,5 до 2 мас./об. %, більш переважно 0,5 мас./об. %, 1 мас./об. % або 2 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. Додатково, у випадку бринзоламід, очні краплі, що містять бринзоламід у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,1 до 2 мас./об. %, більш переважно, 1 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. Додатково, у випадку ацетазоламід, можна використовувати очні краплі, що містять ацетазоламід у концентрації від 0,01 до 5 мас./об. %, переважно, від 1 до 5 мас./об. %. У зв'язку з цим, у випадку, коли ацетазоламід вводять перорально, можна використовувати добову дозу від 250 до 1000 мг.

Концентрація простагландину в очних краплях конкретно не обмежена, але, у випадку латанопросту, очні краплі, що містять латанопрост у концентрації від 0,0001 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,0005 до 1 мас./об. %, більш переважно, від 0,001 до 0,1 мас./об. %, ще більш переважно, 0,005 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку ізопропіл унопростону, очні краплі, що містять ізопропіл унопростон у концентрації від 0,001 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,01 до 1 мас./об. %, більш переважно, від 0,12 до 0,15 мас./об. %, ще більш переважно, 0,12 мас./об. % або 0,15 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку біматопросту, очні краплі, що містять біматопрост у концентрації від 0,0001 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,001 до 1 мас./об. %, більш переважно, від 0,01 до 0,03 мас./об. %, ще більш переважно, 0,01 мас./об. % або 0,03 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу. У випадку травопросту, очні краплі, що містять травопрост у концентрації від 0,0001 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,001 до 1 мас./об. %, більш переважно, 0,004 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

Концентрація інгібітора Rho-кінази в очних краплях конкретно не обмежена, але, очні краплі, що містять інгібітор Rho-кінази у концентрації від 0,0001 до 5 мас./об. %, переважно, від 0,001 до 1 мас./об. %, можна капати один або декілька разів на добу.

У кожному з варіантів здійснення наданого винаходу, переважними офтальмологічними засобами є інгібітор карбоангідрази (ІКА), такий як латанопрост, травопрост, унопростон, тафлупрост, біматопрост і т.п., більш конкретно бринзоламід або їх комбінації, де офтальмологічні складки за наданим винаходом знаходяться у формі розчину.

Більш переважно офтальмологічний засіб вибраний з групи, що складається з бринзоламід і дорзоламід, або їх фармацевтично прийнятних солей, у комбінації з бета-блокаторами або їх фармацевтично прийнятною сіллю (переважно тимолол малеатом), або у комбінації з аналогами простагландину або їх фармацевтично прийнятною сіллю (переважно бримонідину тартратом) або у комбінації з агоністами альфа-2 адренорецепторів.

Особливо переважними комбінованими складами за наданим винаходом є інгібітор карбоангідрази (ІКА) і простагландини, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і агоністи альфа-2 адренорецепторів, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і простаміди, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і бета-блокатори, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і парасимпатоміметики.

Ще більш переважними комбінованими складами за наданим винаходом є інгібітор карбоангідрази (ІКА) і простагландини і бета-блокатори, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і агоністи альфа-2 адренорецепторів і бета-блокатори, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і простаміди і бета-блокатори, або інгібітор карбоангідрази (ІКА) і парасимпатоміметики і бета-блокатори.

У пов'язаному варіанті здійснення, способи, визначені вище, додатково включають попереднє, одночасне або послідовне введення другого і/або третього офтальмологічного засобу.

У варіанті здійснення, наданий винахід належить до офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламід у формі розчину у кількості приблизно половини від його поточної дози 1,0 %, переважно, близько 0,5 %, у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

В одному з варіантів здійснення, наданий винахід належить до способу лікування глаукоми або очної гіпертензії у індивідуума, який потребує такого лікування, способу, що включає введення індивідууму, який потребує цього, офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламід і його фармакологічно активних солей у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

В іншому варіанті здійснення наданий винахід належить до способу виробництва офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламід і його фармакологічно активних солей у комбінації з другим терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями і рацематами або додатково у комбінації з третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями, сольватами і рацематами, де офтальмологічний склад знаходиться у формі розчину.

В одному з варіантів здійснення, пропонується спосіб одержання композиції, що містить розчин бринзоламідів і придатна для готування офтальмологічних складів, що описані у наданому документі. Спосіб включає чотири основні етапи:

1. Одержання основи для іншого продукту (RPV)

2. Одержання стерильної води Milli Q

3. Одержання розчину, що містить АФІ

4. Одержання основної маси препарату

1.0 Одержання основи для іншого продукту (RPV)

1) Взяти 60 % (від фактичного розміру партії) води milli Q у чистій скляній склянці.

2) Повільно додати відміряну кількість діедетату натрію, а потім маніт при неперервному перемішуванні (об./хв. 800 ± 100).

3) Повільно додати відміряну кількість карбомеру у описаний вище розчин при об./хв. (2000 ± 100), що підвищуються, шляхом обприскування. Зменшити швидкість перемішування до 1200 ± 100 після повного додавання.

4) Після того як карбомер повністю розчиниться, додати відміряну кількість хлориду натрію при постійному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

5) Перевірити початковий рН розчину, і скорегувати рН до 7,5 за допомогою 5N розчину гідроксиду натрію.

6) Доповнити об'єм водою milli Q до 80 % (від фактичного розміру партії).

7) Профільтрувати основний об'єм розчину через 47 мм, 20 мікронні PP-фільтри.

8) Автоклавувати RPV при 121°C протягом 30 хвилин у скляному флаконі від Schott.

Зверніть увагу: RPV одержують приблизно з 10 % надлишком, щоб компенсувати втрати RPV під час фільтрування і автоклавування. Зверніть увагу, що у складі зазначені точні величини. Однак, відміряні кількості повинні бути у 10 % надлишку.

2.0 Одержання стерильної води milli Q

1) У скляному флаконі від Schott автоклавують достатньо води, щоб вона склала 20 % від загальної маси продукту. Її можна автоклавувати у окремому флаконі одночасно з автоклавуванням RPV. Автоклавування слід робити при 121°C протягом 30 хвилин.

3.0 Одержання розчину, що містить АФІ

1) Взяти 10 % (від фактичного розміру партії) 0,25 % розчину тилоксаполу (якщо він необхідний у складі, у іншому випадку просто використовувати воду), доданого у чисту скляну склянку.

2) Повільно додати відміряну кількість Полісорбату 80, а потім Soluplus при помішуванні.

3) Повільно додати відміряну кількість хлориду бензалконію до описаного вище розчину при постійному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

4) Повільно додати відміряну кількість АФІ (бринзоламід, а потім латанопрост) при постійному перемішуванні.

5) Знижувати рН суспензії приблизно до 3,5 за допомогою 5N розчину соляної кислоти, поки АФІ не розчиниться повністю.

6) Довести об'єм розчину до 20 % від основного об'єму розчину і скорегувати рН розчину до 6,0 за допомогою 5N гідроксиду натрію

7) Профільтрувати через 47 мм, 0,45 мікронний фільтр з PVDF, а потім через 47 мм, 0,22 мікронний фільтр з PVDF у великий стерильний контейнер під витяжною шафою з ламінарним потоком.

4.0 Одержання основної маси препарату

1) До приготовленого раніше стерильного розчину АФІ, який становить 20 % від основного об'єму розчину, додають попередньо автоклавований RPV для доведення маси до 90 %. Це додавання становить приблизно 70 % RPV за масою.

2) Довести об'єм попередньо стерилізованою водою milli Q до 100,0 % (від фактичного розміру партії).

3) Перемішувати розчин протягом 2 годин у асептичних умовах.

4) Перелити кінцевий розчин у попередньо стерилізовані флакони, які придатні для офтальмологічного використання.

"Комбінація засобів", що застосовується у наданому документі, і аналогічні терміни, належать до комбінації двох типів засобів: (1) інгібіторів карбоангідази і/або фармакологічно активних метаболітів, солей, сольватів і рацематів ІКА і (2) аналогів простагландину і/або фармакологічно активних метаболітів, солей, сольватів і рацематів аналогів простагландину.

"Комбінація засобів", що застосовується у наданому документі, і аналогічні терміни належать до комбінації трьох типів засобів: (1) інгібіторів карбоангідази і/або фармакологічно активних метаболітів, солей, сольватів і рацематів ІКА і (2) аналогів простагландину і/або фармакологічно активних метаболітів, солей, сольватів і рацематів аналогів простагландину і (3) бета-блокаторів і/або фармакологічно активних метаболітів, солей, сольватів і рацематів аналогів простагландину.

Фармакологічно активні метаболіти включають метаболіти, які є інактивними, але переходять у фармакологічно активні форми у організмі після введення.

Введення комбінації включає введення комбінації у формі єдиного складу або стандартної лікарської форми, введення окремих засобів комбінації одночасно, але роздільно, або введення окремих засобів комбінації послідовно будь-яким придатним шляхом.

Дозування окремих засобів комбінації може потребувати більш частого введення одного із засобів у порівнянні з іншим засобом комбінації. Таким чином, для відповідного дозування, упаковані фармацевтичні препарати можуть містити одну або декілька лікарських форм, які містять комбінацію засобів, і одну або декілька лікарських форм, які містять один із засобів комбінації, але не інший засіб/засоби комбінації.

Оптимальну дозу комбінації засобів для використання у способах, що описуються у наданому документі, можна визначати емпіричним шляхом для кожного індивідуума із застосуванням відомих способів, і вона буде залежати від ряду факторів, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, ступінь розвитку хвороби; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон індивідуума; час введення; і інші медичні препарати, які приймає індивідуум. Оптимальні дозування можна визначати за допомогою стандартного тестування і способів, які добре відомі у даній галузі.

Частота дозування може мінятися залежно від складу, що застосовується, конкретного захворювання, що підлягає лікуванню або профілактиці і історії хвороби (анамнезу) пацієнта/індивідуума. Як правило, переважним є використання мінімальної дози, яка достатня для забезпечення ефективної терапії. Як правило, у пацієнтів можна спостерігати за терапевтичною ефективністю за допомогою аналізів або тестів, які придатні для контролю ВОТ або пошкодження сітківки для станів, що підлягають лікуванню або профілактиці, які відомі фахівцям у даній галузі.

В одному з варіантів здійснення простагландин включає простагландини, розкриті у JP-A-59-1418 (зокрема, природний простагландин, такий як простагландин F2 альфа), простагландини, такі як латанопрост, розкритий у JP-T-3-501025, простагландини, такі як ізопропіл унопростон, розкритий у JP-A-2-108, простагландини, такі як біматопрост, розкритий у JP-T-8-501310, простагландини, такі як травопрост, розкритий у JP-A-10-182465, простагландини, такі як AL-6598, описаний у Surv Ophthalmol 47 (Suppl 1): S13-S33, 2002, і простагландини, такі як PF-04475270, описаний у Exp Eye Res. 89: 608-17, 2009. Серед них, простагландин переважно є PGF2alpha або похідним PGF2, більш переважно, ізопропіл унопростом, латанопростом, травопростом або біматопростом.

В одному з варіантів здійснення агоніст альфа-2 рецепторів включає бримонідин і апраклонідин.

В одному з варіантів здійснення антагоніст альфа-1 рецепторів включає буназозин.

В одному з варіантів здійснення антагоніст бета-рецепторів включає тимолол, бемунолол, картеолол, ніпрадолол, бетаксолол, левобунолол і метипранолол.

В одному з варіантів здійснення інгібітор карбоангідрази включає дорзоламід, бринзоламід і ацетазоламід.

За одним з варіантів здійснення наданого винаходу, пропонується стерильний офтальмологічний склад, приготовлений способом, який описаний у наданому документі і містить бринзоламід у кількості від 0,01 % до 5,0 % за масою.

У переважних варіантах здійснення наданий винахід належить до стерильних офтальмологічних складів у формі водних рідин, розчинів, емульсій, твердої дисперсії, суспензії, зворотної емульсії і мікроемульсії, наноемульсії, ліпосом, системи нанорезервуарів, крапель, що утворюють гель in-situ, системи наночастинок, ліпосомальних крапель, крапель біадгезивного гелю, крапель і т.п.

В іншому переважному варіанті здійснення наданий винахід належить до офтальмологічних складів для місцевого офтальмологічного введення, що включає введення зазначеної композиції у очі. Інші переважні варіанти здійснення включають вушні і/або назальні склади для введення у вухо і/або ніс людини або тварини.

У більш переважному варіанті здійснення наданого винаходу, фармацевтично прийнятні ексципієнти вибрані, щонайменше, з одного полімеру, щонайменше, однієї поверхнево-активної речовини, щонайменше, одного засобу для додавання ізотонічності, щонайменше, одного засобу, що підвищує в'язкість, щонайменше, одного розчинника, щонайменше, одного буфера, щонайменше, одного засобу регуляції pH, щонайменше, одного антиоксиданту, щонайменше, одного хелатуючого засобу і, щонайменше, одного консерванту, але не обмежуються перерахованими вище.

В одному з варіантів здійснення, полімери, які можна використовувати, вибрані з групи, що складається з Карбомеру 974P, Soluplus® (полівініловий капролакта-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер), повідону, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози і їх сумішей, але не обмежуються перерахованими вище, де зазначені полімери можна використовувати у кількості від 0,01 % до 5,0 %.

В одному з варіантів здійснення, консерванти, які можна використовувати, вибрані з групи, що складається з хлориду бензетонію, фенілетанолу, фенілпропанолу, фенілртуті ацетату, фенілртуті нітрату, фенілртуті борату, хлоргексидин ацетату або глюконату, цетримиду, хлоркрезолу, бензойної

кислоти, бензилового спирту, бутилпарабену, пропілпарабену, метилпарабену, хлорбутанолу, феноксіетанолу, натрій метилпарабену, натрій пропілпарабену, тимеросалу, хлориду бензалконію, пероксиду водню, хлориту натрію і їх сумішей, але не обмежуються перерахованими вище, де зазначені консерванти можна використовувати у кількості від 0,005 % до 0,5 %.

В іншому варіанті здійснення поверхнево-активні речовини, які можна використовувати, вибрані з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, докузату натрію, поліоксіалкільних ефірів, поліоксіалкільних фенілових ефірів, поліоксил 40 гідрогенізованої рицинової олії (Cremophor RH40), поліоксил 40 стеаратів, поліоксигідрогенізованої рицинової олії, поліоксисорбітанових складних ефірів, сорбітанових складних ефірів, полісорбатів, поліоксил 35 рицинової олії, сорбітан монолауреатів, полксамеру і їх сумішей, але не обмежуються перерахованими вище, де зазначені поверхнево-активні речовини можна використовувати у кількості від 0,001 % до 15 %, переважно від 0,01 % до 0,5 %.

В іншому варіанті здійснення неіонна поверхнево-активна речовина, яку можна використовувати, вибрана з групи, що складається з тилоксаполу; поліетиленових сорбітанових складних ефірів, таких як полісорбат 20, полісорбат 60, і полісорбат 80; поліетоксильованих рицинових олій, таких як Cremaphor EL; поліетоксильованих гідрогенізованих рицинових олій, таких як HCO-40; і полксамерів, але не обмежується перерахованими вище, де зазначені поверхнево-активні речовини можна використовувати у кількості приблизно від 0,01-0,2 %.

В одному з варіантів здійснення, засоби для надання тоничності, які можна використовувати, вибрані з групи, що складається з маніту, декстрази, гліцерину, хлориду калію, хлориду натрію і їх сумішей, але не обмежуються перерахованими вище, де засоби для надання тоничності можна використовувати у кількості приблизно від 0,1 % до 5,0 % або додавати у такій кількості, яка робить осмотичний тиск композиції, ідентичним тиску у слюзах.

В інших варіантах здійснення розчинник, переважно, полярний органічний розчинник, вибраний з групи, що складається з N-метилпіролідінону, аліфатичних і ароматичних спиртів, етанолу, диметилсульфоксиду (DMSO), диметилацетаміду, етоксидигліколю, ізопропілміристату, триацетину, поліетиленгліколей, і пропіленгліколю, але не обмежується перерахованими вище.

В іншому варіанті здійснення засоби, що підвищують в'язкість, які можна використовувати, вибрані з групи, що складається з натріюкарбоксиметилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, карбомеру метилцелюлози, полксамеру, полівінілового спирту, повідону, поліетиленоксиду, кальцій карбоксиметилцелюлози, але не обмежуються перерахованими вище.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, буфери включають ацетати, такі як ацетат натрію; фосфати, такі як диводеньфосфат натрію, двонатрієвий воденьфосфат, диводеньфосфат калію і двокалієвий воденьфосфат; s-амінокапронову кислоту; амінокислі солі, такі як глютамінат натрію; і борну кислоту і її сіль, де буфер, як правило, міститься у співвідношенні від 0,01 до 2,0 мас./об. % відносно композиції цілком.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, буфер повинен мати буферну ємність у діапазоні рН 4,5-8,5.

В одному з інших варіантів здійснення наданого винаходу засіб регуляції рН як необмежуючі приклади включає соляну кислоту, лимонну кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію і натрію воденькарбонат.

В одному з інших варіантів здійснення наданого винаходу хелатуючі засоби як необмежуючі приклади включають едетат динатрію, едетат тринатрію, едетат тетранатрію, діетиленамін пентаацетат і їх суміші, де хелатуючий засіб, в основному, присутній у кількості від 0,005-0,2 мас./об. % відносно всієї композиції.

В одному з інших варіантів здійснення наданого винаходу антиоксиданти як необмежуючі приклади включають бісульфіт натрію, бісульфіт калію, бісульфіт магнію, бісульфіт кальцію, метабісульфіт натрію, метабісульфіт калію, метабісульфіт кальцію, тіосульфат натрію і воденьсульфіт натрію, аскорбінову кислоту, аскорбат натрію, токоферол і сульфітні солі, такі як сульфіт натрію, сульфіт калію, сульфіт магнію, сульфіт кальцію, де сульфітна сіль, в основному, присутня у кількості від 0,01-1,0 % мас./об.

В одному з інших варіантів здійснення наданого винаходу, стерильний офтальмологічний фармацевтичний склад може бути асептично стерилізований з використанням мембранних фільтрів, таких як PES (прості поліефірсульфони), PVDF (Полівініліден Фторид) з розміром пор приблизно від 0,45 мікрон до 0,22 мікрон для фільтрування основи складу. В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, офтальмологічним складом бринзоламід, який приготовлений відповідно до способу, який описаний у наданому документі, можна заповнювати флакони з поліетилену низької щільності (LDPE) або високої щільності (HDPE), або поліетилентерфталату (PET), або полікарбонату придатної ємності об'ємом від 0,5 до 20 мл.

Інший варіант здійснення наданого винаходу складається з активного інгредієнта, який придатний для лікування або профілактики захворювання, пов'язаного з оком/очима, такого як підвищений

внутрішньоочний тиск у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою, біль очної поверхні, увеїт, склерит, епісклерит, кератит, запалення, викликане хірургічним втручанням, ендокталіміт, ірит, атрофічна дегенерація жовтої плями, пігментна дистрофія сітківки, ятрогенна ретинопатія, розрив сітківки, закупорення вен і артерій сітківки, оптична нейропатія, неоваскулярна глаукома, неоваскуляризація рогівки, цикліт, серпоподібно-клітинна ретинопатія, птеригій, сезонний алергійний кон'юнктивіт, пальпебральна і бульбарна кон'юнктивіти, розацеа, точковий поверхневий кератит, кератит, викликаний вірусом опістхокок герпесу, ірит, цикліт, визначені інфекційні кон'юнктивіти, і післяопераційне запалення після операції на оці.

Таким чином, основний варіант здійснення наданого винаходу належить до водного стерильного офтальмологічного фармацевтичного складу для зниження внутрішньоочного тиску у пацієнта, що страждає від підвищеного внутрішньоочного тиску, що включає інгібітор карбоангідрази або його фармацевтично прийнятну сіль як активний засіб і полімер, і другий або третій терапевтично активний засіб необов'язковий разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами і/або їх сумішами, де склад знаходиться у формі розчину.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, інгібітор карбоангідрази вибраний з групи із бринзоламід, дорзоламід, ацетазоламід і/або їх сумішей, але не обмежується перерахованими вище.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, інгібітор карбоангідрази являє собою бринзоламід.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, бринзоламід присутній у кількості від 0,01 до 5 мас./об. % складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, бринзоламід присутній у кількості від 0,1 до 2 мас./об. % складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, бринзоламід присутній у кількості від 0,3 до 1,0 % складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, другий терапевтично активний засіб вибраний з групи, що включає (i) бета-блокатори (ii) аналоги простагландину, (iii) простаміди, (iv) агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, (v) міотичні засоби, (vi) нейропротектори, (vii) парасимпатоміметики, або їх фармакологічно активні метаболіти, солі і рацемати і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, другий терапевтично активний засіб вибраний з групи, що включає латанопрост, травопрост, унопростон, тафлуропрост, біматопрост, бримонідин, апраклонідин, буназозин, тимолол, бемунолол, картеолол, ніпраділол, бетаксолол, левобунолол, атенолол, метипранолол, любезол, німодипін, карбахол, ехотіофат, пілокарпін і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, другий терапевтично активний засіб являє собою тимолол.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, третій терапевтично активний засіб вибраний з групи, що включає (i) бета-блокатори (ii) аналоги простагландину, (iii) простаміди, (iv) агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, (v) міотичні засоби, (vi) нейропротектори, (vii) парасимпатоміметики, або їх фармакологічно активні метаболіти, солі і рацемати і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, третій терапевтично активний засіб вибраний з групи, що включає латанопрост, травопрост, унопростон, тафлуропрост, біматопрост, бримонідин, апраклонідин, буназозин, тимолол, бемунолол, картеолол, ніпраділол, бетаксолол, левобунолол, атенолол, метипранолол, любезол, німодипін, дорзоламід, бринзоламід, метазоламід, дихлорфенамід, діамокс ацетазоламід, карбахол, ехотіофат, пілокарпін і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, третій терапевтично активний засіб являє собою латанопрост.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, полімер вибраний з групи, що включає Карбомер 974P (Карбомер®), полівініловий капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер (Soluplus®), повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, полімер являє собою полівініловий капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, полімер присутній у кількості від 0,01 % до 5,0 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, полімер присутній у кількості від 0,1 до 3,0 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, полімер присутній у кількості від 0,3 до 1,0 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад додатково містить поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, що включає лаурилсульфат натрію, докузат натрію, поліоксилалкільні ефіри, поліоксилалкільні фенілові ефіри, поліоксил 40 гідрогенізовану рицинову олію (Cremophor

RH40), поліоксил 40 стеарати, поліоксигідрогенізовану рицинову олію, поліоксисорбітанові складні ефіри, сорбітанові складні ефіри, полісорбати, поліоксил 35 рицинову олію, монолауреати сорбітану, полосамер і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат, переважно полісорбат 80.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, поверхнево-активна речовина присутня у кількості від 0,001 % до 15 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, поверхнево-активна речовина присутня у кількості від 0,01 до 5,0 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, поверхнево-активна речовина присутня у кількості від 0,05 до 3,0 % за масою складу.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, фармацевтично прийнятні ексципієнти вибрані з групи, що включає засіб для надання тонічності, засіб, що підвищує в'язкість, неводний розчинник, буфер, засіб регуляції рН, антиоксидант, хелатуючий засіб, консервант, і/або комбінацію двох або більше з вказаних вище.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад знаходиться у формі водних рідин, розчинів, емульсій, твердої дисперсії, суспензії, зворотної емульсії і мікроемульсії, наноемульсії, ліпосом, системи нанорезервуарів, крапель, що утворюють гель in-situ, системи наночастинок, ліпосомальних крапель, крапель біадгезивного гелю, крапель.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад містить бринзоламід, полівініловий капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер, полісорбат 80 і або другий, або третій терапевтично активний засіб і фармацевтично прийнятні ексципієнти і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад містить бринзоламід, полівініловий капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер, полісорбат 80 і латанопрост як другий терапевтично активний засіб і фармацевтично прийнятні ексципієнти і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад містить бринзоламід, полівініловий капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь прищеплений співполімер, полісорбат 80 і тимолол як терапевтично активний засіб і фармацевтично прийнятні ексципієнти і/або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад має застосування у лікуванні підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із глаукомою або очною гіпертензією.

Ще один варіант здійснення наданого винаходу належить до способу лікування підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із глаукомою або очною гіпертензією у індивідуума, який потребує такого лікування, способу, що включає введення індивідууму, який потребує цього, офтальмологічного складу, що містить фармацевтично ефективну кількість бринзоламіду або його солей і необов'язково у комбінації з другим або третім терапевтично активним засобом і його фармакологічно активними метаболітами, солями або рацематами і/або фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад вводять один раз на добу у кожне око індивідууму, який потребує цього.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, склад вводять два або три рази на добу у кожне око індивідууму, який потребує цього.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, стан, який можна лікувати, включає підвищений внутрішньоочний тиск.

В іншому варіанті здійснення наданого винаходу, рН складу знаходиться у діапазоні від 5,5 до 8.

ПРИКЛАДИ

Обсяг наданого винаходу проілюстрований наступними прикладами, які не призначені для обмеження обсягу винаходу яким-небудь чином.

Термін "у кіл-ті, достатній для", де б він не з'явився у прикладах, являє собою скорочення для "достатньої кількості", яка є кількістю ексципієнта, якого саме достатньо для його використання у композиції за наданим винаходом.

Різні ілюстративні варіанти здійснення можна формулювати, як показано у наступній таблиці:

Інгредієнти	Кількість (% мас./ об.)
Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)	0,001-5
Прищеплений співполімер	0,01-3
Поверхнево-активна речовина	0,05-5
Зволожувач	0-2

Хелатуючий засіб.	0,001-2
Осмотичний засіб	0,5-20
Модифікатор в'язкості	0,01-5
Осмотичний засіб	0-10
Консерванти	0-0,1
Засіб регуляції pH	У кіл-ті, достатній для корекції pH до 4,5-7,5
Засіб регуляції pH	У кіл-ті, достатній для корекції pH до 4,5-7,5
Очищена вода	У кіл-ті, достатній для доведення об'єму до 100 мл

Обсяг наданого винаходу проілюстрований наступними прикладами, які не призначені для обмеження обсягу винаходу яким-небудь чином.

Формула 1:

Інгредієнт	Кількість (% мас./мас.)
Бринзоламід	0,3-0,5
Soluplus	0,4-0,8
Полісорбат-80	1,0
Тилаксапол	0,0-0,05
Динатрію едетат	0,01
Маніт	3,3
Карбомер	0,4-0,45
NaCl	0,19
Хлорид бензалконію	0,0-0,01
NaOH	У кіл-ті, достатній для корекції pH до 6,0
HCl	У кіл-ті, достатній для корекції pH до 6,0
Milli Q	У кіл-ті, достатній для доведення об'єму до 100 мл

Спосіб готування:

Процес виробництва виглядає наступним чином: спосіб розділений на чотири основні етапи. етапи:

1. Одержання основи для іншого продукту (RPV)
2. Одержання стерильної води Milli Q
3. Одержання розчину, що містить АФІ
4. Одержання основної маси препарату
- 1.0 Одержання основи для іншого продукту (RPV)
 - 1) Взяти 60 % (від фактичного розміру партії) води milli Q у чистій скляній склянці.
 - 2) Повільно додати відміряну кількість діедетату натрію, а потім маніт при неперервному перемішуванні (об./хв. 800 ± 100).
 - 3) Повільно додати відміряну кількість карбомеру у описаний вище розчин при об./хв. (2000 ± 100) , що підвищуються, шляхом обприскування. Зменшити швидкість перемішування до 1200 ± 100 після повного додавання.
 - 4) Після того як карбомер повністю розчиниться, додати відміряну кількість хлориду натрію при постійному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.
 - 5) Повільно додати відміряну кількість хлориду бензалконію до описаного вище розчину при неперервному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим
 - 6) Перевірити початковий pH розчину, і скорегувати pH до 7,5 за допомогою 5N розчину гідроксиду натрію.
 - 7) Доповнити об'єм водою milli Q до 80 % (від фактичного розміру партії).
 - 8) Профільтрувати основний об'єм розчину через 47 мм, 20 мікронні РР-фільтри.
 - 9) Автоклавувати RPV при 121 °C протягом 30 хвилин у скляному флаконі від Schott.

Зверніть увагу: RPV одержують приблизно з 10 % надлишком, щоб компенсувати втрати RPV під час фільтрування і автоклавовання. Зверніть увагу, що у складі зазначені точні величини. Однак відміряні кількості повинні бути у 10 % надлишку.

2.0 Одержання стерильної води milli Q

1) У скляному флаконі від Schott автоклавують достатньо води, щоб вона склала 20 % від загальної маси продукту. Її можна автоклавувати у окремому флаконі одночасно з автоклавованням RPV. Автоклавовання слід робити при 121 °C протягом 30 хвилин.

3.0 Одержання розчину, що містить АФІ

1) Взяти 10 % (від фактичного розміру партії) 0,25 % розчину тилоксаполу (якщо він необхідний у складі, у іншому випадку просто використовувати воду), доданого у чисту скляну склянку.

2) Повільно додати відміряну кількість Полісорбату 80, а потім Soluplus при помішуванні.

3) Повільно додати відміряну кількість АФІ при постійному перемішуванні.

4) Знижувати рН суспензії приблизно до 3,5 за допомогою 5N розчину соляної кислоти, поки АФІ не розчиниться повністю.

5) Довести об'єм розчину до 20 % від основного об'єму розчину і скорегувати рН розчину до 6,0 за допомогою 5N гідроксиду натрію

6) Профільтрувати через 47 мм, 0,45 мікронний фільтр з PVDF, а потім через 47 мм, 0,22 мікронний фільтр з PVDF у великий стерильний контейнер під витяжною шафою з ламінарним потоком.

4.0 Одержання основної маси препарату

1) До приготовленого раніше стерильного розчину АФІ, який становить 20 % від основного об'єму розчину, додають попередньо автоклавований RPV для доведення маси до 90 %. Це додавання становить приблизно 70 % RPV за масою.

2) Довести об'єм попередньо стерилізованою водою milli Q до 100,0 % (від фактичного розміру партії).

3) Перемішувати розчин протягом 2 годин у асептичних умовах.

4) Перелити кінцевий розчин у попередньо стерилізовані флакони, які придатні для офтальмологічного використання.

Формула 2:

Інгредієнт	Кількість (% мас./мас.)
Бринзоламід	0,3-0,5
Латанопрост	0,005
Soluplus	0,4-0,8
Полісорбат-80	1,0
Тилаксапол	0,0-0,05
Едетат динатрію	0,01
Маніт	3,3
Карбомер	0,4-0,45
NaCl	0,19
Хлорид бензалконію	0,0-0,01
NaOH	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
HCl	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
Milli Q	У кіл-ті, достатній для доведення об'єму до 100 мл

Спосіб готування:

Процес виробництва виглядає наступним чином: спосіб розділений на чотири основні етапи:

1. Одержання основи для іншого продукту (RPV)

2. Одержання стерильної води Milli Q

3. Одержання розчину, що містить АФІ

4. Одержання основної маси препарату

1.0 Одержання основи для іншого продукту (RPV)

1) Взяти 60 % (від фактичного розміру партії) води milli Q у чистій скляній склянці.

2) Повільно додати відміряну кількість діедетату натрію, а потім маніт при неперервному перемішуванні (об./хв. 800±100).

3) Повільно додати відміряну кількість карбомера у описаний вище розчин при об./хв. (2000±100), що підвищуються, шляхом обприскування. Зменшити швидкість перемішування до 1200±100 після повного додавання.

4) Після того як карбомер повністю розчиниться, додати відміряну кількість хлориду натрію при постійному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

5) Перевірити початковий рН розчину, і скорегувати рН до 7,5 за допомогою 5N розчину гідроксиду натрію.

6) Довести об'єм водою milli Q до 80 % (від фактичного розміру партії).

7) Профільтрувати основний об'єм розчину через 47 мм, 20 мікронні PP-фільтри.

8) Автоклавувати RPV при 121 °C протягом 30 хвилин у скляному флаконі від Schott.

Зверніть увагу: RPV одержують приблизно з 10 % надлишком, щоб компенсувати втрати RPV під час фільтрування і автоклавування. Зверніть увагу, що у складі зазначені точні величини. Однак відміряні кількості повинні бути у 10 % надлишку.

2.0 Одержання стерильної води milli Q

1) У скляному флаконі від Schott автоклавують достатньо води, щоб вона склала 20 % від загальної маси продукту. Її можна автоклавувати у окремому флаконі одночасно з автоклавуванням RPV. Автоклавування слід робити при 121 °C протягом 30 хвилин.

3.0 Одержання розчину, що містить АФІ

1) Взяти 10 % (від фактичного розміру партії) 0,25 % розчину тилоксаполу (якщо він необхідний у складі, у іншому випадку просто використовувати воду), доданого у чисту скляну склянку.

2) Повільно додати відміряну кількість Полісорбату 80, а потім Soluplus при помішуванні.

3) Повільно додати відміряну кількість хлориду бензалконію до описаного вище розчину при неперервному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

4) Повільно додати відміряну кількість АФІ (бринзоламід, а потім латанопрост) при постійному перемішуванні.

5) Знижувати рН суспензії приблизно до 3,5 за допомогою 5N розчину соляної кислоти, поки АФІ не розчиниться повністю.

6) Довести обсяг розчину до 20 % від основного об'єму розчину і скорегувати рН розчину до 6,0 за допомогою 5N гідроксиду натрію

7) Профільтрувати через 47 мм, 0,45 мікронний фільтр з PVDF, а потім через 47 мм, 0,22 мікронний фільтр з PVDF у великий стерильний контейнер під витяжною шафою з ламінарним потоком.

4.0 Одержання основної маси препарату

1) До приготовленого раніше стерильного розчину АФІ, який становить 20 % від основного об'єму розчину, додають попередньо автоклавований RPV для доведення маси до 90 %. Це додавання становить приблизно 70 % RPV за масою.

2) Довести об'єм попередньо стерилізованою водою milli Q до 100,0 % (від фактичного розміру партії).

3) Перемішувати розчин протягом 2 годин у асептичних умовах.

4) Перелити кінцевий розчин у попередньо стерилізовані флакони, які придатні для офтальмологічного використання.

Формула 3:

Інгредієнти	Кількість (% мас./мас.)
Бринзоламід	0,5
Тимололу малеат (еквівалентний 0,5 % тимололу)	0,683
Soluplus	0,8
Полісорбат-80	1
Едетат динатрію	0,01
Маніт	3
Карбомер	0,42
NaCl	0,1
Хлорид бензалконію (50 %)	0,02
NaOH	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
HCl	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
Milli Q	У кіл-ті, достатній для

	доведення об'єму до 100 мл
--	-------------------------------

Спосіб готування:

Процес виробництва виглядає наступним чином: спосіб розділений на чотири основні етапи.

1.0 Одержання основи для іншого продукту (RPV)

1) Взяти 60 % (від фактичного розміру партії) води milli Q у чистій скляній склянці.

2) Повільно додати відміряну кількість діедетату натрію, а потім маніт при неперервному перемішуванні (об./хв. 800 ± 100).

3) Повільно додати відміряну кількість карбомера у описаний вище розчин при об./хв. (2000 ± 100), що підвищуються, шляхом обприскування. Зменшити швидкість перемішування до 1200 ± 100 після повного додавання.

4) Після того як карбомер повністю розчиниться, додати відміряну кількість хлориду натрію при постійному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

5) Повільно додати відміряну кількість хлориду бензалконію до описаного вище розчину при неперервному перемішуванні і перемішувати, поки розчин не стане прозорим.

6) Перевірити початковий рН розчину, і скорегувати рН до 6,0 за допомогою 5N розчину гідроксиду натрію.

7) Доповнити об'єм водою milli Q до 80 % (від фактичного розміру партії).

8) Профільтрувати основний об'єм розчину через 47 мм, 20 мікронні PP-фільтри.

9) Автоклавувати RPV при 121 °C протягом 30 хвилин у скляному флаконі від Schott.

Зверніть увагу: RPV одержують приблизно з 10 % надлишком, щоб компенсувати втрати RPV під час фільтрування і автоклавування. Зверніть увагу, що у складі зазначені точні величини. Однак відміряні кількості повинні бути у 10 % надлишку.

2.0 Одержання стерильної води milli Q

1) У скляному флаконі від Schott автоклавують достатньо води, щоб вона склала 20 % від загальної маси продукту. Її можна автоклавувати у окремому флаконі одночасно з автоклавуванням RPV. Автоклавування слід робити при 121°C протягом 30 хвилин.

3.0 Одержання розчину, що містить АФІ

1) Взяти 10 % (від фактичного розміру партії) 0,25 % розчину тилоксаполу (якщо він необхідний у складі, у іншому випадку просто використовувати воду), доданого у чисту скляну склянку.

2) Повільно додати відміряну кількість Полісорбату 80, а потім Soluplus при помішуванні.

3) Повільно додати відміряну кількість АФІ (тимолол, а потім бринзоламід) при постійному перемішуванні.

4) Знижувати рН суспензії приблизно до 3,5 за допомогою 5N розчину соляної кислоти, поки АФІ не розчиниться повністю.

5) Довести об'єм розчину до 20 % від основного об'єму розчину і скорегувати рН розчину до 6,0 за допомогою 5N гідроксиду натрію.

6) Профільтрувати через 47 мм, 0,45 мікронний фільтр з PVDF, а потім через 47 мм, 0,22 мікронний фільтр з PVDF у великий стерильний контейнер під витяжною шафою з ламінарним потоком.

4.0 Одержання основної маси препарату

1) До приготовленого раніше стерильного розчину АФІ, який становить 20 % від основного об'єму розчину, додають попередньо автоклавований RPV для доведення маси до 90 %. Це додавання становить приблизно 70 % RPV за масою.

2) Довести об'єм попередньо стерилізованою водою milli Q до 100,0 % (від фактичного розміру партії).

3) Перемішувати розчин протягом 2 годин у асептичних умовах.

4) Перелити кінцевий розчин у попередньо стерилізовані флакони, які придатні для офтальмологічного використання.

Формула 4:

Інгредієнти	Кількість (% мас./мас.)
Бринзоламід	0,50
Тимололу малеат (еквівалентний 0,5 % тимололу)	0,683
Soluplus	0,80
Полісорбат-80	1,00
Маніт	2,50
Карбомер	0,42

Борна кислота	0,188
Борат натрію	0,012
Хлорид цинку	0,10
Хлорид бензалконію (50 %)	0,01
Піросульфід натрію	0,20
NaOH	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
HCl	У кіл-ті, достатній для корекції рН до 6,0
Milli Q	У кіл-ті, достатній для доведення об'єму до 100 мл

Дослідження стабільності:

Стерильний офтальмологічний фармацевтичний склад за наданим винаходом одержують за допомогою способу, який описується у наданому документі у описі, і тестують його стабільність при екстремальних умовах протягом 4 тижнів при 50 °С и за умов прискореної деградації протягом одного місяця при 40 °С, при не більше ніж 25 % відносній вологості (ВВ). Результати наведені у таблиці 1.

Дослідження умов прискореної деградації містить у собі розміщення складу, розлитого у три непрозорі флакони з LDPE по 10 мл, з непрозорим наконечником з LDPE і оранжевою кольоровою кришкою (стерилізовані за допомогою газової стерилізації етиленоксидом), і зберігання при 40 °С, при не більше ніж 25 % відносній вологості (ВВ) у темряві.

Як очевидно фахівцям у даній галузі, коли лікарський засіб містить бринзоламід, переважно домішки, що вимірюються, включають Домішку А (S)-4-(етиламіно)-3,4-дигідро-2-(3-метоксипропіл)-2Н-тієно[3,2-е]-1,2-тіазин-6-сульфонамід 1,1-діоксид; Домішку В (R)-4-(аміно)-3,4-дигідро-2-(3-метоксипропіл)-2Н-тієно[3,2-е]-1,2-тіазин-6-сульфонамід 1,1-діоксид, Домішку С (S)-4-(гідрокси)-3,4-дигідро-2-(3-метоксипропіл)-2Н-тієно[3,2-е]-1,2-тіазин-6-сульфонамід 1,1-діоксид і Домішку D 6-(аміно-гідроки-охо-6-сульфаніл)-2-(3-метоксипропіл)-1,1-діоксо-3Н-тієно[3,2-е]тіазин-4-он, і загальну кількість домішок, а також виявлення кількості будь-якої незалежної незазначеної домішки.

Як зрозуміло фахівцям у даній галузі, коли лікарський засіб містить тимолол, переважно домішки, що вимірюються, включають домішку-1 3-Хлор-4(N-Морфоліно-1, 2, 5-тіазадол), і загальну кількість домішок, а також виявлення кількості будь-якої незалежної незазначеної домішки.

Таблиця 1

Дані по стабільності складу з бринзоламідом і тимололом (формула 3), приготовленого за допомогою способу, який описаний у наданому документі у описі, за екстремальних умов (4 тижня/50 °С) і умов прискореної деградації (1 місяць/(40 °С/не більше ніж 25 % ВВ)).

Параметри	Специфікація	Початково	2 тижня/50 °С	4 тижня/50 °С	1 місяць/(40 °С/NMT 25 % ВВ)
Опис	Без специфікації	Білий опалесцювальний в'язкий розчин			
Аналіз бринзоламиду	90 %-110 %	99.60 %	99.50 %	100.10 %	100.00 %
Домішки Бринзоламиду					
Домішка А	NMT 2.0 %	ND	0.57 %	0.92 %	0.26 %
Домішка В	NMT 0.5 %	0.11 %	0.07 %	0.07 %	0.08 %
Домішка С	Не визначено	ND	ND	ND	ND
Домішка D	Не визначено	ND	ND	ND	ND
Будь-яка незалежна незазначена домішка	NMT 0.5 %	0.06 %	0.06 %	0.07 %	0.06 %
Загальна кількість домішок	NMT 2 %	0.17 %	0.19 %	0.20 %	0.19 %
Аналіз тимололу	90 %-110 %	102.10 %	101.90 %	102.80 %	102.70 %
Домішки тимололу					
Домішка тимололу-1	NMT 0.15 %	ND	ND	ND	ND
Будь-яка незалежна незазначена домішка	NMT 0.5 %	0.03 %	0.02 %	0.02 %	0.03 %

Загальна кількість домішок	NMT 1.5 %	0.03 %	0.02 %	0.02 %	0.03 %
pH	TBE	6.08	6.07	6.07	6.07
Осмоляльність	Від 260 до 330 мОсм/кг	315	314	315	311

ND - не детектується, NMT - не більш ніж, BV - відносна вологість, TBE - встановлене

Результати:

Результати стабільності за екстремальних умов при 50°C протягом 4 тижнів для складу 3:

Вимірний вміст бринзоламідів склав 100,1 % (границя: 90,0-110,0 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні, всі відомі домішки (Домішка А; В; С і D) повністю знаходяться у припустимих границях, як показано у таблиці 1, і виміряна загальна кількість домішок склала 0,2 % (межа: не більше ніж 2,0 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні.

Вимірний вміст тимололу склав 102,8 % (границя: 90,0-110,0 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні, відома домішка (домішка 1) знаходилася нижче рівня детекції, і виміряна загальна кількість домішок склала 0,02 % (границя: не більше ніж 1,5 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні.

Результати стабільності в умовах прискореної деградації при 40 °C і не більше ніж 25 % BV протягом одного місяця для складу 3:

Вимірний вміст бринзоламідів склав 100 % (границя: 90,0-110,0 %) що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні, всі відомі домішки (Домішка А; В; С і D) повністю знаходяться у припустимих границях, як показано у таблиці 1, і виміряна загальна кількість домішок склала 0,19 % (границя: не більше ніж 2,0 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні.

Вимірний вміст тимололу склав 102,7 % (границя: 90,0-110,0 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні, відома домішка (домішка 1) знаходилася нижче рівня детекції, і виміряна загальна кількість домішок склала 0,03 % (границя: не більше ніж 1,5 %), що знаходиться у прийнятному граничному діапазоні.

Всі інші параметри, такі як pH, осмоляльність і фізичні параметри знаходилися в границях специфікацій, тобто відповідно до заявленого вмісту.

Таким чином, з наведених вище даних про стабільність можна зробити висновок, що всі склади стабільні і знаходяться у границях специфікацій.

КОРИСНІСТЬ ВИНАХОДУ

Автори наданого винаходу пропонують водний стерильний офтальмологічний фармацевтичний склад, що містить інгібітор карбоангідрази або його фармацевтично прийнятну сіль як активний засіб і полімер, і другий або третій терапевтично активний засіб необов'язковий разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами і/або їх сумішами. Наданий склад призначений для використання для зниження внутрішньоочного тиску у пацієнта, що страждає від підвищеного внутрішньоочного тиску або глаукоми.