



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113839

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/7084 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09390	(72) Винахідник(и):	Сакатані Акіко (JP), Ікеї Тацуо (JP), Інагакі Кодзі (JP), Сонода Масакі (JP), Фукуї Йоко (JP), Кувано Міцуакі (JP)
(22) Дата подання заявки:	27.12.2011	(73) Власник(и):	САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД., 9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5338651, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.03.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2010-291463	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 1428538 A1, 16.06.2004 JP 2003-160491 A, 03.06.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2013, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.03.2017, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2011/080179, 27.12.2011		

(54) ОЧНИЙ РОЗЧИН, ЯКИЙ МІСТИТЬ ДИКВАФОЗОЛ, СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ І СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ УТВОРЕННЯ НЕРОЗЧИННОГО ОСАДУ

(57) Реферат:

Винахід стосується водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), де очний розчин містить хелатуючий засіб в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.), і де хелатуючий засіб являє собою щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, пірофосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, фітинової кислоти і їх солей для інгібування утворення нерозчинних осадів.

UA 113839 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.) (що далі в даному описі також називається "очний розчин диквафозолу"), і додатково містить хелатуючий засіб для інгібування утворення нерозчинних осадів, і стосується способу отримання даного очного розчину. Даний винахід також стосується способу інгібування утворення нерозчинних осадів у водному очному розчині, що містить диквафозол або його сіль, шляхом додавання хелатуючого засобу у водний очний розчин.

Попередній рівень техніки

Диквафозол є агоністом пуринергічних рецепторів, що також називається P¹, P⁴-ди(уридин-5')тетрафосфатом, або Ur₄U, який, як відомо, має ефект стимуляції слізної секреції, як описано в Японській патентній заявці No. 3652707 (патентний документ 1). У Cornea, 23(8), 784-792 (2004) (непатентний документ 1) описане, що накопичення очного розчину, що містить тетранатрієву сіль диквафозолу, нормалізує порушення рогівкового епітелію у пацієнтів з сухістю в очах. Таким чином, передбачають, що очний розчин диквафозолу може бути новим лікарським засобом для лікування сухості очей.

Відносно очного розчину необхідно, щоб розчин мав стабільні фізико-хімічні властивості протягом виготовлення і поширення, а також під час зберігання у пацієнта. Зокрема, очний розчин стосується розчину, в якому осад утворюється протягом поширення або протягом зберігання пацієнтом, причому осад не можуть бути видалені згодом, і, таким чином, даний очний розчин є небажаним для застосування як очний розчин. Незважаючи на те, що осад, які утворюються в очному розчині протягом виготовлення, можуть бути видалені в процесі стерилізації фільтруванням очного розчину, при цьому під час фільтрації фільтр закупорюється, тим самим, знижується ефективність стерилізації фільтруванням, що приводить до проблеми підвищення виробничих витрат.

Відносно способу інгібування утворення осадів в очному розчині, у викладеній японській патентній заявці No. 2007-182438 (патентний документ 2) описаний спосіб, згідно з яким в очний розчин додають, наприклад, гліцерин. Як описано в даному описі, властивості і/або структура осадів варіює залежно від типу активного інгредієнту і/або типу добавки, і, таким чином, спосіб інгібування утворення осадів варіює залежно від очного розчину.

Список цитованої літератури

Патентний документ

Патентний документ 1: Японський патент No. 3652707

Патентний документ 2: Викладена Японська патентна заявка No. 2007-182438

Непатентний документ

Непатентний документ 1: Cornea, 23(8), 784-792 (2004)

Суть винаходу

Технічні проблеми

Таким чином, інтерес полягає в пошуку очного розчину диквафозолу, що має стабільні фізико-хімічні властивості, і способу його отримання.

Розв'язання проблеми

Автори даного винаходу провели детальні дослідження, щоб, таким чином, виявити, що в очному розчині диквафозолу протягом зберігання розчину згодом утворюються нерозчинні осад, і, що додавання хелатуючого засобу може інгібувати утворення нерозчинних осадів. Автори даного винаходу також виявили, що додавання едетату, який є хелатуючим засобом для очного розчину диквафозолу, може поліпшити консервуючу ефективність розчину.

Зокрема, даний винахід стосується водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), хелатуючий засіб, що додається до очного розчину для інгібування утворення нерозчинних осадів (що далі в даному описі називається "даний очний розчин").

Хелатуючий засіб в даному очному розчині являє собою переважно щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, пірофосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, фітинової кислоти і їх солей; більш переважно щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти і їх солей; і особливо переважно солі етилендіамінтетраоцтової кислоти.

У даному очному розчині хелатуючий засіб переважно міститься в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.) в очному розчині.

У даному очному розчині диквафозол або його сіль міститься в концентрації переважно від 1 до 5 % (мас./об.), і особливо переважно 3 % (мас./об.) в очному розчині.

Переважно, хелатуючий засіб являє собою сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, хелатуючий засіб міститься в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.) в очному розчині, і диквафозол або його сіль міститься в концентрації 3 % (мас./об.) в очному розчині.

Переважно, даний очний розчин додатково містить консервант.

5 Даний винахід також стосується способу отримання водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), що включає стадію змішування диквафозолу або його солі і хелатуючого засобу, з отриманням водного розчину, де утворення нерозчинних осадів інгібовано (що далі в даному описі називається "даний спосіб отримання").

10 Переважно, даний спосіб отримання додатково включає стадію фільтрації отриманого водного розчину з використанням фільтра для стерилізації фільтруванням, що має розмір пор від 0,1 до 0,5 мкм.

Даний винахід також стосується способу інгібування утворення нерозчинних осадів у водному очному розчині, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), шляхом додавання хелатуючого засобу у водний очний розчин.

15 Переваги даного винаходу

Як зрозуміло з результатів тесту на стабільність при зберіганні і тесту на ефективність фільтрації, описаних далі в даному описі, було виявлено, що протягом зберігання в очному розчині диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, утворення нерозчинних осадів, які
20 виявляють в очному розчині диквафозолу, разом із зниженням ефективності фільтрації при виготовленні, було інгібовано (протягом стерилізації фільтруванням). Крім того, як доведено результатами тесту на консервуючу ефективність, описаного далі в даному описі, для очного розчину диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, було підтверджене збільшення консервуючої ефективності. Таким чином, очний розчин диквафозолу за даним винаходом має
25 фізико-хімічні властивості, які є стабільними протягом виготовлення і поширення, а також протягом зберігання пацієнтом. Зокрема, очний розчин диквафозолу за даним винаходом можна ефективно піддавати стерилізації фільтруванням протягом виготовлення, і, крім того, він має чудову консервуючу ефективність.

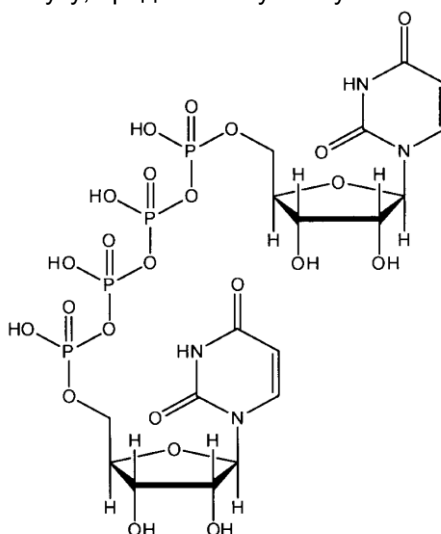
Короткий опис фігур

30 На Фіг. 1 представлений графік, що показує результати виконання тесту на ефективність фільтрації, проведеного для кожного очного розчину диквафозолу, що містить едетат і що не містить едетату, де на вертикальній осі показана кількість відфільтрованого (г), і на горизонтальній осі показаний час (хвилини).

35 На Фіг. 2 представлений графік, що показує результати виконання тесту на ефективність фільтрації, проведеного для кожного очного розчину диквафозолу, що не містить хелатуючого засобу або містить едетат, лимонну кислоту, метафосфат або поліфосфат, де на вертикальній осі показана кількість відфільтрованого на площу ефективної фільтрації (г/см^2), і на горизонтальній осі показаний час (хвилини).

Опис варіантів здійснення

40 Диквафозол являє собою сполуку, представлену наступною структурною формулою:



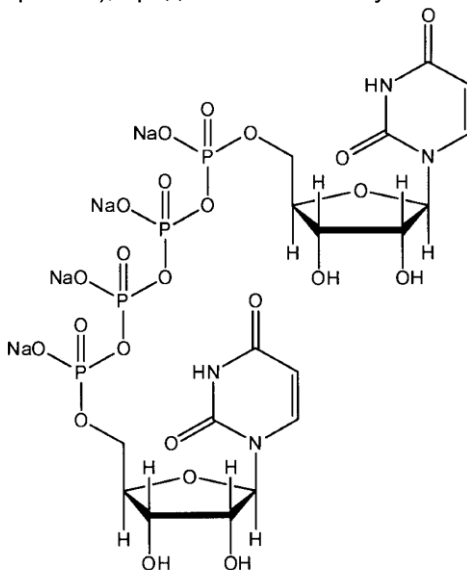
"Сіль диквафозолу" особливо не обмежена, при умові, що вона являє собою фармацевтично прийнятну сіль і може, наприклад, бути: сіллю металу з літієм, натрієм, калієм,

кальцієм, магнієм, цинком або подібними; сіллю з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота; сіллю з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, винна кислота, адипінова кислота, глюконова кислота, глюкогоптова кислота, глюкуронова кислота, терефталева кислота, метансульфонова кислота, молочна кислота, піпурова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, ізетіонова кислота, лактобіонова кислота, олеїнова кислота, палмова кислота, полігалактуринова кислота, стеаринова кислота, дубильна кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, складний ефір лаурилсульфату, метилсульфат, нафталінсульфокислота або сульфосаліцилова кислота; четвертинною амонієвою сіллю з метилбромідом, метилйодидом або подібне; сіллю з іоном галогену, таким як іон броміду, іон хлору або іон йоду; сіллю з аміаком; або сіллю з органічним аміном, таким як триетилендіамін, 2-аміноетанол, 2,2-імінобіс(етанол), 1-дезоксигалактозаміном, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, прокаїн або N, N-біс(фенілметил)-1,2-етандіамін.

Відносно даного винаходу, "дикафозол або його сіль" також включає гідрат і органічний сольват дикафозолу (вільна форма) або його сіль.

У випадку, де дикафозол або його сіль мають кристалічний поліморф або групу кристалічних поліморфів (систему кристалічних поліморфів), даний кристалічний поліморф і група кристалічних поліморфів (система кристалічних поліморфів) також включені в об'єм даного винаходу. Група кристалічних поліморфів (система кристалічних поліморфів) в даному описі означає окремі кристалічні форми у відповідних станах, де кристалічна форма змінюється залежно від умов і стану при виготовленні, кристалізації, зберіганні і т. п. кристалів, а також залежно від ходу змін загалом.

"Дикафозол або його сіль" за даним винаходом переважно являє собою натрієву сіль дикафозолу і, особливо переважно, тетранатрієву сіль дикафозолу (що далі в даному описі позначається як "натрій дикафозол"), представлений наступною структурною формулою:



Дикафозол або його сіль можуть бути отримані відповідно до способу, наприклад, описаного в публікації японської патентної заявки No. 2001-510484.

Нарівні з тим, що даний очний розчин також може містити активний інгредієнт, відмінний від дикафозолу або його солі, даний очний розчин переважно містить дикафозол або його сіль як єдиний активний інгредієнт.

Концентрація дикафозолу або його солі в даному очному розчині складає від 0,1 до 10 % (мас./об.), переважно від 1 до 5 % (мас./об.) і особливо переважно 3 % (мас./об.).

У даному способі для отримання використовують дикафозол або його сіль в такій кількості, щоб кінцева концентрація дикафозолу або його солі у водному очному розчині, отриманому таким способом, складала від 0,1 до 10 % (мас./об.), переважно в такій кількості, щоб його кінцева концентрація складала від 1 до 5 % (мас./об.), і особливо переважно в такій кількості, щоб його кінцева концентрація становила 3 % (мас./об.).

Відносно даного винаходу, під "водним очним розчином" розуміють очний розчин, де як носій використовують воду.

Відносно даного винаходу, "хелатуючий засіб" особливо не обмежений, оскільки являє собою сполуку, яке бере участь в утворенні хелатних комплексів з іонами металів і може являти собою, наприклад: етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль, таку як етилендіамінтетраоцтова кислота, моонатрій едетат, динатрій едетат, тринатрій едетат, 5 тетранатрій едетат, дикалій едетат, трикалій едетат або тетракалій едетат; лимонну кислоту або її сіль, таку як лимонна кислота, моонатрій цитрат, динатрій цитрат, тринатрій цитрат, монокалій цитрат, дикалій цитрат або трикалій цитрат; метафосфорну кислоту або її сіль, таку як метафосфорна кислота, метафосфат натрію або метафосфат калію; пірофосфорну кислоту або її сіль, таку як пірофосфорна кислота, тетрапірофосфат натрію або тетрапірофосфат калію; 10 поліфосфорну кислоту або її сіль, таку як поліфосфорна кислота, поліфосфат натрію або поліфосфат калію; яблучну кислоту або її сіль, таку як моонатрій малат, динатрій малат, монокалій малат або дикалій малат; винну кислоту або її сіль, таку як тартрат натрію, тартрат калію або тартрат натрію-калію; або фітинову кислоту або її сіль, таку як фітат натрію або фітат калію. Відносно даного винаходу "етилендіамінтетраоцтова кислота, лимонна кислота, 15 метафосфорна кислота, пірофосфорна кислота, поліфосфорна кислота, яблучна кислота, винна кислота, фітинова кислота і їх солі також включають гідрати і органічні сольвати відповідних вільних форм або їх солі.

Відносно даного винаходу, переважні хелатуючі засоби являють собою етилендіамінтетраоцтову кислоту, сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (едетат), лимонну 20 кислоту, сіль лимонної кислоти (цитрат), метафосфорну кислоту, сіль метафосфорної кислоти (метафосфат), поліфосфорну кислоту і сіль поліфосфорної кислоти (поліфосфат), і особливо переважно хелатуючі засоби являють собою натрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (включаючи гідрати, такі як гідрат динатрію едетату), лимонну кислоту (включаючи гідрати, такі як моногідрат лимонної кислоти), натрієву сіль метафосфорної кислоти (метафосфат натрію) і 25 натрієву сіль поліфосфорної кислоти (поліфосфат натрію).

Відносно даного винаходу, найбільш переважним едетатом є гідрат динатрію едетату (що далі в даному описі також позначається як "гідрат едетату натрію").

Концентрація хелатуючого засобу, що міститься в даному очному розчині, не є конкретно обмеженою, при умові, що вона дозволяє іонам металу утворювати хелатні сполуки. У випадку, 30 де хелатуючий засіб являє собою "етилендіамінтетраоцтову кислоту, лимонну кислоту, метафосфорну кислоту, пірофосфорну кислоту, поліфосфорну кислоту, винну кислоту, фітинову кислоту або їх солі", його концентрація переважно складає від 0,0001 до 1 % (мас./об.), більш переважно від 0,0005 до 0,5 % (мас./об.) і особливо переважно від 0,001 до 0,1 % (мас./об.).

Кількість хелатуючого засобу, що використовується в даному способі отримання, не є конкретно обмеженою, при умові, що вона дає можливість іонам металу бути хелатованими. У випадку, де хелатуючий засіб являє собою "етилендіамінтетраоцтову кислоту, лимонну кислоту, 35 метафосфорну кислоту, пірофосфорну кислоту, поліфосфорну кислоту, винну кислоту, фітинову кислоту або їх солі", кількість хелатуючого засобу переважно складає таку кількість, при якій кінцева концентрація хелатуючого засобу у водному очному розчині, отриманому даним способом, складає від 0,0001 до 1 % (мас./об.), більш переважно, така кількість, при якій його кінцева концентрація складає від 0,0005 до 0,5 % (мас./об.), і особливо переважно, така кількість, при якій його кінцева концентрація складає від 0,001 до 0,1 % (мас./об.).

Даний очний розчин може додатково містити консервант. "Консервант" за даним винаходом 45 може являти собою, наприклад, бензалконійхлорид, бензетонійхлорид, хлоргексидин глюконат, парабен, сорбінову кислоту, хлорбутанол, борну кислоту або хлорит, і особливо переважно бензалконійхлорид.

Найбільш переважним бензалконійхлоридом для додавання до даного очного розчину є бензалконійхлорид, представлений загальною формулою: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, де кількість 50 атомів вуглецю алкільної групи R становить 12 (що далі в даному описі також називається "BAK-C₁₂").

Відносно даного способу отримання, вказаний вище консервант може бути додатково доданий при змішуванні диквафозолу або його солі з хелатуючим засобом.

У випадку, де даний очний розчин додатково містить консервант, концентрація консерванту 55 не є конкретно обмеженою, при умові, що він характеризується заданою консервуючою ефективністю. У випадку, де консервант являє собою бензалконійхлорид, його концентрація переважно складає від 0,0001 до 0,1 % (мас./об.), більш переважно від 0,0005 до 0,05 % (мас./об.) і особливо переважно від 0,001 до 0,01 % (мас./об.).

У випадку, коли в даному способі отримання додатково використовують консервант, 60 кількість консерванту для використання не є конкретно обмеженою, при умові, що він

характеризується заданою консервуючою ефективністю. У випадку, де консервант являє собою бензалконійхлорид, кількість консерванту переважно складає таку кількість, при якій кінцева концентрація консерванту у водному очному розчині, отриманому даним способом, складає від 0,0001 до 0,1 % (мас./об.), більш переважно, таку кількість, при якій його кінцева концентрація складає від 0,0005 до 0,05 % (мас./об.), і особливо переважно, таку кількість, при якій його кінцева концентрація складає від 0,001 до 0,01 % (мас./об.).

Для додавання до даного очного розчину можуть бути застосовані фармацевтично прийнятні добавки, як необхідно, що звичайно використовуються в даній галузі. Наприклад, будь-яка з: буферних сполук, таких як фосфат натрію, гідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію, ацетат натрію і епсилон амінокапронова кислота; засобів для надання ізотонічності, таких як хлорид натрію, хлорид калію і концентрований гліцерин; поверхнево-активних речовин, таких як моноолеат поліоксіетиленсорбітану, поліоксил 40 стеарат і поліоксіетилен гідрогеніована рицинова олія і т. п., можуть бути вибрані, як потрібно, і додані до даного очного розчину. рН даного очного розчину може щонайменше потрапити в офтальмологічно прийнятний діапазон, і звичайно переважно потрапляє в діапазон від 4 до 8.

Відносно даного способу отримання, вказану вище добавку можна додатково додавати при змішуванні диквафозолу і хелатуючого засобу.

Даний очний розчин може бути підданий способу стерилізації фільтруванням або будь-якому іншому способу стерилізації, і стерилізовані таким чином дані очні розчини також включені в об'єм даного винаходу.

Відносно даного способу отримання, водний розчин, отриманий при змішуванні диквафозолу або його солі з хелатуючим засобом може бути додатково стерилізований. Нарівні з тим, що спосіб стерилізації не є конкретно обмеженим, за умови, що способом можна стерилізувати отриманий водний розчин, причому спосіб переважно являє собою стерилізацію фільтруванням.

Відносно даного винаходу, "стерилізація фільтруванням" не є конкретно обмеженою, при умові, що при цьому можна стерилізувати водний розчин за допомогою фільтрування. Переважно розчин фільтрують з використанням фільтра для стерилізації фільтруванням, що має розмір пор від 0,1 до 0,5 мкм.

Відносно даного винаходу, "нерозчинний осад" означає чужорідне тіло, яке утворюється протягом виготовлення, поширення і/або зберігання даного очного розчину і не розчиняється повторно. "Утворення нерозчинного осаду" відносно даного винаходу означає обидва або одне з: (а) утворення в очному розчині видимого чужорідного тіла; і (b) зниження процесу фільтрації протягом стерилізації фільтруванням ще до утворення видимого чужорідного тіла в очному розчині.

Відносно даного винаходу, "інгібування утворення нерозчинних осадів" означає обидва або одне з: (а) зниження частоти утворення і/або кількості видимих чужорідних тіл в очному розчині, які виявляються відразу після виготовлення або протягом зберігання очного розчину (включаючи випадки, коли видимі чужорідні тіла не виявляються взагалі); і (b) інгібування процесу зниження фільтрації протягом стерилізації фільтруванням (включаючи випадок, коли зниження процесу фільтрації не відбувається взагалі), в порівнянні з випадком, коли хелатуючий засіб не додають.

Даний винахід також стосується способу інгібування утворення нерозчинних осадів з водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль, шляхом додавання хелатуючого засобу у водний очний розчин. Визначення для кожного з термінів, що стосуються способу інгібування утворення нерозчинних осадів за даним винаходом, представлені, як описано вище, і переважні варіанти здійснення аналогічні таким, як описано вище.

Далі представлені результати тесту на стабільність при зберіганні, ефективність фільтрації і тесту на консервуючу ефективність, а також приклади складу лікарських засобів. Дані приклади представлені для кращого розуміння даного винаходу і не обмежують об'єм даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

[Тест на стабільність при зберіганні]

Візуально підтверджували наявність або відсутність змін в очному розчині диквафозолу протягом його зберігання, і перевіряли вплив едетату, який являє собою хелатуючий засіб, на зміну зовнішнього вигляду розчину.

Отримання зразка

Склад, що не містить едетату

3 г натрій диквафозолу, 0,2 г гідрофосфату натрію, 0,41 г хлориду натрію, 0,15 г хлориду калію і 0,0075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого

розчину становив 100 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,001 або 0,1 % (мас./об.) едетату

3 г натрій диквафозолу, 0,2 г гідрофосфату натрію, 0,41 г хлориду натрію, 0,15 г хлориду калію, 0,001 г або 0,1 г гідрату едетату натрію і 0,002 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 100 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Спосіб тестування

Кожний з описаного вище складу, що не містить едетату, і складу, що містить 0,001 або 0,1 % (мас./об.) едетату, зберігали в скляному контейнері при 25 °С протягом трьох місяців і потім візуально визначали наявність або відсутність змін.

Результати тестів

Результати тестів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад	Зміна зовнішнього вигляду
Що не містить едетату	утворення нерозчинних осадів (білі частинки)
Що містить 0,001 % (мас./об.) едетату	без змін
Що містить 0,1 % (мас./об.) едетату	без змін

Як зрозуміло з таблиці 1, підтверджено, що видимі нерозчинні осадки при зберіганні утворювалися в складі без едетату. Навпаки, в складах, що містять едетат, показане інгібування утворення даних нерозчинних осадків.

Обговорення

Зазначено, що в очному розчині диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, не утворювалися нерозчинні осадки протягом поширення і протягом зберігання пацієнтом, або знижувалася частота утворення і кількість нерозчинних осадків в даних випадках.

[Тест на ефективність фільтрації]

Підтверджували зміну процесу фільтрації з плином часу під час стерилізації фільтруванням очного розчину диквафозолу, і визначали вплив на процес едетату, який являв собою хелатуючий засіб.

Отримання зразка

Склад, що не містить едетату

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,001 % (мас./об.) едетату

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію, 0,01 г гідрату едетату натрію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Спосіб тестування

Кожний препарат фільтрували з використанням як фільтрів для фільтрації двоступеневих гідрофільних мембранних фільтрів PVDF (вироблені Nihon Pall Ltd., дисковий фільтр Fluorodyne II діаметром 47 мм, розміром пор 0,2 мкм (модель FTKDFL)) при фільтраційній тиску 200 кПа і кімнатній температурі. Вимірювали час фільтрації і об'єм фільтрації в даний момент часу, і співвідношення між ними наносили на графік.

Результати тесту

На фіг. 1 представлений графік, на якому показані результати проведення фільтрації, що проводиться для кожного очного розчину диквафозолу, що містить едетат і що не містить едетат, де на вертикальній осі показана кількість відфільтрованого (г), і на горизонтальній осі показаний час (хвилини). Як зрозуміло з фіг. 1, відносно складу, що не містить едетату, було виявлене зниження кількості відфільтрованого (зниження рівня фільтрації) протягом стерилізації фільтруванням. Навпаки, відносно складу, що містить едетат, показане повне інгібування зниження рівня фільтрації.

Обговорення

Показано, що відносно очного розчину диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, повністю інгібовано зниження рівня фільтрації протягом виготовлення (протягом стерилізації

фільтруванням), і, таким чином, розчин можна піддавати стерилізації фільтруванням з більшою ефективністю, в порівнянні з очним розчином диквафозолу, що не містить хелатуючого засобу. Як причина зниження рівня фільтрації, що було виявлено відносно очного розчину диквафозолу, який не містить хелатуючого засобу, розглядають закупорення пор нерозчинним осадом (включаючи невидимий).

[Тест на ефективність фільтрації - 2]

Порівняння і аналіз проводили відносно відповідного впливу хелатуючого засобу, який являв собою едетат, і хелатуючого засобу, відмінного від едетату, на зміну фільтрації з плином часу протягом стерилізації фільтруванням очного розчину диквафозолу.

Отримання зразка

Склад, що не містить хелатуючого засобу

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,01 % (мас./об.) едетату

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію, 0,1 г гідрату едетату натрію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,01 % (мас./об.) лимонної кислоти

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію, 0,1 г моногідрату лимонної кислоти і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,01 % (мас./об.) метафосфату

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію, 0,1 г метафосфату натрію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Склад, що містить 0,01 % (мас./об.) поліфосфат

30 г натрій диквафозолу, 2 г гідрофосфату натрію, 4,1 г хлориду натрію, 1,5 г хлориду калію, 0,1 г поліфосфату натрію і 0,075 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 1000 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,5, і коефіцієнта осмотичного тиску до 1,0.

Спосіб тестування

Кожний препарат фільтрували з використанням як фільтрів для фільтрації двоступеневих гідрофільних мембранних фільтрів PVDF (вироблені Nihon Pall Ltd., дисковий фільтр Fluorodyne II діаметром >25 мм, розміром пор 0,2 мкм (модель FTKDFL)) при фільтраційній тиску 200 кПа і кімнатній температурі. Вимірювали час фільтрації і об'єм фільтрації на площу ефективної фільтрації в даний момент часу, і співвідношення між ними наносили на графік.

Результати тесту

На фіг. 2 представлений графік, на якому представлені результати ефективності фільтрації, проведеної для кожного очного розчину диквафозолу, що не містить хелатуючого засобу або містить едетат, лимонну кислоту, метафосфат або поліфосфат, де на вертикальній осі показана кількість відфільтрованого на площу ефективної фільтрації (г/см^2), і на горизонтальній осі показаний час (хвилини). Як зрозуміло з фіг. 2, відносно складу, що не містить хелатуючого засобу, було виявлено зниження кількості відфільтрованого (зниження рівня фільтрації) протягом стерилізації фільтруванням. Навпаки, відносно складу, що містить лимонну кислоту, метафосфат або поліфосфат, показане повне інгібування зниження рівня фільтрації, подібно до складу, що містить едетат.

Обговорення

Показано, що відносно очного розчину диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, повністю інгібовано зниження рівня фільтрації протягом виготовлення (протягом стерилізації фільтруванням), і, таким чином, розчин можна піддавати стерилізації фільтруванням з більшою ефективністю, в порівнянні з очним розчином диквафозолу, що не містить хелатуючого засобу.

[Тест на консервуючу ефективність]

Тест на консервуючу ефективність проводили для підтвердження впливу хелатуючого засобу на консервуючу ефективність очного розчину диквафозолу.

Отримання зразка

Склад, що не містить едетату

3 г натрій диквафозолу, 0,2 г гідрофосфату натрію, 0,41 г хлориду натрію, 0,15 г хлориду калію і 0,0036 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 100 мл, в який додавали регулятор рН для доведення рН до 7,2-7,8, і

5

коєфіцієнта осмотичного тиску до 1,0-1,1.

Склад, що містить 0,01 % (мас./об.) едетату

3 г натрій диквафозолу, 0,2 г гідрофосфату натрію, 0,41 г хлориду натрію, 0,15 г хлориду калію, 0,01 г гідрату едетату натрію і 0,0024 г бензалконійхлориду розчиняли у воді таким чином, щоб об'єм отриманого розчину становив 100 мл, в який додавали регулятор рН для

10

доведення рН до 7,2-7,8, і коєфіцієнта осмотичного тиску до 1,0-1,1.

Спосіб тестування

Тест на консервуючу ефективність проводили відповідно до способу визначення консервуючої ефективності, визначеного в японської фармакопеї, 15-е видання. Для даного тесту використовували наступні мікроорганізми: *Escherichia coli* (E. coli), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa), *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Candida albicans* (C. albicans) і *Aspergillus*

15

braziliensis (A. braziliensis).

Результати тесту

Результати тесту представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Склад			Склад, що не містить едетату	Склад, що містить едетат
Натрій диквафозол			3 %	3 %
Гідрофосфат натрію			0,2 %	0,2 %
Хлорид натрію			0,41 %	0,41 %
Хлорид калію			0,15 %	0,15 %
Гідрат едетату натрію			-	0,01 %
Бензалконійхлорид			0,0036 %	0,0024 %
Результати тесту (логарифмічне зменшення)	E. coli	2 тиж.	Н. В.	Н. В.
		4 тиж.	Н. В.	Н. В.
	P. aeruginosa	2 тиж.	Н. В.	Н. В.
		4 тиж.	4,2	Н. В.
	S. aureus	2 тиж.	Н. В.	Н. В.
		4 тиж.	Н. В.	Н. В.
	C. albicans	2 тиж.	5,6	>4,3
		4 тиж.	Н. В.	Н. В.
	A. braziliensis	2 тиж.	3,0	2,9
		4 тиж.	5,1	>4,4
Висновки			Не визначено*	Визначено

Н. В.: не визначено

* склад, що не містить едетату, не підійшов по критерію через ріст P. aeruginosa, виявлений на 4-ому тижні.

20

За результатами тесту в таблиці 2 видно, до якої міри під час тесту знижувалася кількість життєздатних мікроорганізмів відносно кількості інокульованих мікроорганізмів на основі логарифмічного зменшення. Наприклад, логарифмічне зменшення "1" означає, що кількість життєздатних мікроорганізмів в тесті знизилася на 10 % відносно кількості інокульованих мікроорганізмів.

25

Як показано в таблиці 2, склад, що не містить едетату, не пройшов по критерію (категорія ІА) консервуючої ефективності згідно японської фармакопеї, незважаючи на те, що концентрація змішаного бензалконійхлориду як консерванту становила 0,0036 % (мас./об.). Навпаки, склад, що містить едетат, пройшов по описаному вище критерію, незважаючи на те, що концентрація змішаного бензалконійхлориду становила 0,0024 % (мас./об.). Таким чином, склад, що містить едетат, виявив помітно підвищену консервуючу ефективність в порівнянні зі складом, що не містить едетату.

30

Обговорення

Описані вище результати показали, що додавання хелатуючого засобу до очного розчину диквафозолу по суті посилює консервуючу ефективність розчину. Консервант, що міститься в

35

очному розчині в вищій концентрації, як відомо, спричиняє порушення рогівкового епітелію або подібне. Враховуючи це, збільшення консервуючої ефективності очного розчину і зниження концентрації консерванту в очному розчині має виняткову клінічну значущість.

[Приклади препарату]

- 5 Приклади препарату вказані нижче для більш конкретного опису лікарського засобу за даним винаходом. Даний винахід, однак, не обмежений тільки даними прикладами препарату.

Склад прикладу 1: очний розчин (3 % (мас./об.))

У 100 мл

натрій диквафозол	3 г
гідрофосфат натрію	0,1-0,5 г
хлорид натрію	0,01-1 г
хлорид калію	0,01-1 г
гідрат едетату натрію	0,0001-0,1 г
стерильна очищена вода	в достатній кількості

- 10 Натрій диквафозол і інші компоненти, перераховані вище, додавали в стерильну очищену воду і ретельно перемішували, з отриманням даного очного розчину.

Склад прикладу 2: очний розчин (3 % (мас./об.))

У 100 мл

натрій диквафозол	3 г
гідрофосфат натрію	0,1-0,5 г
хлорид натрію	0,01-1 г
хлорид калію	0,01-1 г
ВАК-С ₁₂	0,1-10 г
гідрат едетату натрію	0,0001-0,1 г
стерильна очищена вода	в достатній кількості

Натрій диквафозол і інші компоненти, перераховані вище, додавали в стерильну очищену воду і ретельно перемішували, з отриманням даного очного розчину.

- 15 Склад прикладу 3: очний розчин (3 % (мас./об.))

У 100 мл

натрій диквафозол	3 г
гідрофосфат натрію	0,1-0,5 г
хлорид натрію	0,01-1 г
хлорид калію	0,01-1 г
ВАК-С ₁₂	0,1-10 г
Моногідрат лимонної кислоти	0,0001-0,1 г
Стерильна очищена вода	прийнятна кількість

Натрій диквафозол і інші компоненти, перераховані вище, додавали в стерильну очищену воду і ретельно перемішували, з отриманням даного очного розчину.

Склад прикладу 4: очний розчин (3 % (мас./об.))

- 20 У 100 мл

натрій диквафозол	3 г
гідрофосфат натрію	0,1-0,5 г
хлорид натрію	0,01-1 г
хлорид калію	0,01-1 г
ВАК-С ₁₂	0,1-10 г
Метафосфат натрію	0,0001-0,1 г
Стерильна очищена вода	прийнятна кількість

Натрій диквафозол і інші компоненти, перераховані вище, додавали в стерильну очищену воду і ретельно перемішували, з отриманням даного очного розчину.

Склад прикладу 5: очний розчин (3 % (мас./об.))

У 100 мл

25

натрій диквафозол	3 г
гідрофосфат натрію	0,1-0,5 г
хлорид натрію	0,01-1 г
хлорид калію	0,01-1 г
ВАК-С ₁₂	0,1-10 г
Поліфосфат натрію	0,0001-0,1 г
Стерильна очищена вода	прийнятна кількість

Натрій диквафозол і інші компоненти, перераховані вище, додавали в стерильну очищену воду і ретельно перемішували, з отриманням даного очного розчину.

5 Промислова застосовність

Відносно очного розчину диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, виявлене інгібування утворення нерозчинних осадів протягом зберігання очного розчину диквафозолу, а також інгібування зниження ефективності фільтрації протягом виготовлення (протягом стерилізації фільтруванням). Крім того, в очному розчині диквафозолу, що містить хелатуючий засіб, було підтверджене збільшення консервуючої ефективності. Таким чином, даний винахід стосується очного розчину диквафозолу, що має стабільні фізико-хімічні властивості протягом виготовлення і поширення, а також протягом зберігання пацієнтом. Зокрема, протягом виготовлення розчин можна піддавати ефективній стерилізації фільтруванням, і він також має чудову консервуючу ефективність.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Водний очний розчин, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), де очний розчин містить хелатуючий засіб в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.), і де хелатуючий засіб являє собою щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, пірофосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, фітинової кислоти і їх солей для інгібування утворення нерозчинних осадів.

2. Очний розчин за п. 1, де хелатуючий засіб являє собою щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти і їх солей.

3. Очний розчин за п. 1, де хелатуючий засіб являє собою сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.

4. Очний розчин за п. 1, де концентрація диквафозолу або його солі в очному розчині складає від 1 до 5 % (мас./об.).

5. Очний розчин за п. 1, де концентрація диквафозолу або його солі в очному розчині становить 3 % (мас./об.).

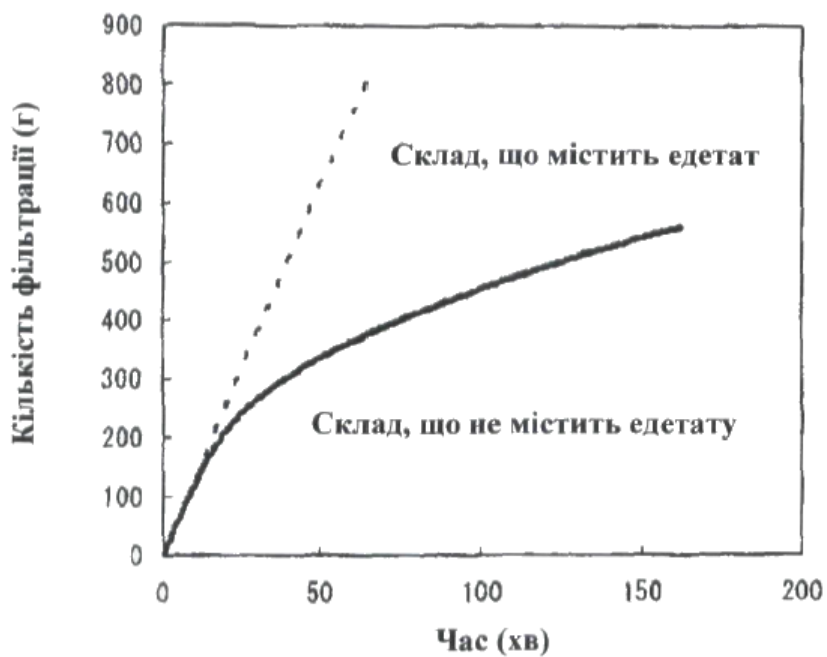
6. Очний розчин за п. 1, де хелатуючий засіб являє собою сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, концентрація хелатуючого засобу в очному розчині складає від 0,001 до 0,1 % (мас./об.), і концентрація диквафозолу або його солі в очному розчині становить 3 % (мас./об.).

7. Очний розчин за п. 1, що додатково містить консервант.

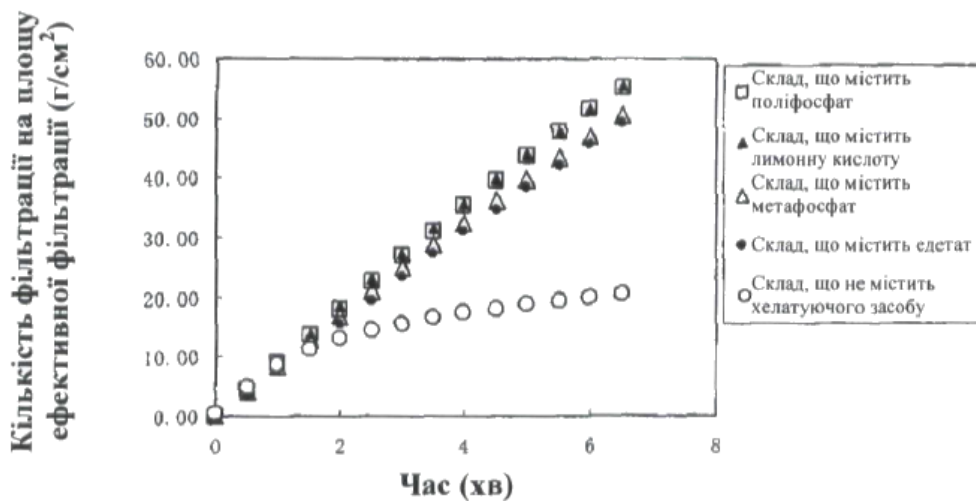
8. Спосіб отримання водного очного розчину, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.), що включає стадію змішування диквафозолу або його солі з хелатуючим засобом в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.), де хелатуючий засіб являє собою щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, пірофосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, фітинової кислоти і їх солей для отримання водного розчину, в якому інгібовано утворення нерозчинних осадів.

9. Спосіб за п. 8, що додатково включає стадію фільтрування отриманого водного розчину з використанням фільтра для стерилізації фільтруванням, що має розмір пор від 0,1 до 0,5 мкм.

10. Спосіб інгібування утворення нерозчинних осадів у водному очному розчині, що містить диквафозол або його сіль в концентрації від 0,1 до 10 % (мас./об.) шляхом додавання хелатуючого засобу у водний очний розчин в концентрації від 0,001 до 0,1 % (мас./об.), де хелатуючий засіб являє собою щонайменше один, вибраний з групи, що складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, лимонної кислоти, метафосфорної кислоти, пірофосфорної кислоти, поліфосфорної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, фітинової кислоти і їх солей.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601