



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97734** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 31/407** (2006.01)**A61K 31/717** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 27/02** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2010 11709	(72) Винахідник(и):	Фарнес Елдон Квінн (US),
(22) Дата подання заявки:	03.03.2009		Аттар Майсса (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.03.2012		Шіффман Ретт М. (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/067,925, 61/096,096, 61/111,919, 12/396,131		Чанг Чін-мінг (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.03.2008, 11.09.2008, 06.11.2008, 02.03.2009	(73) Власник(и):	АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, T2-7H, Irvine, CA 92612, United States of America (US)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US	(74) Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2010, Бюл.№ 21	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2008/039398 A1, 14.02.2008 WO 2005/101982 A2, 03.11.2005 WO 2006/071601 A2, 06.07.2006 EP 0524587 A1, 27.01.1993
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.03.2012, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/035787, 03.03.2009		

(54) КОМПОЗИЦІЇ КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ ОЧНОГО БОЛЮ**(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини та стосується водного офтальмологічного розчину для місцевого введення, що містить приблизно 0,45 % мас./об кеторолаку трометаміну, 0,5 мас.% карбоксиметилцелюлози і що не містить консервант. Заявлена композиція кеторолаку трометаміну застосовується для лікування або профілактики очного болю.

UA 97734 C2

Споріднені заявки на винаходи

У даній заявці на винахід заявлений пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 61/067925, поданої 3 березня 2008 року; № 61/096096, поданої 11 вересня 2008 року; № 61/111919, поданої 6 листопада 2008 року, і по безумовній заявці на патент США № 12/396131, поданої 2 березня 2009 року, описи яких включені тут шляхом посилання.

Область винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій. Зокрема, даний винахід відноситься до офтальмологічних розчинів для місцевого застосування, що містять 5-бензоіл-2,3-дигідро-1Н-пірролізин-1-карбонову кислоту, по іншому відому як кеторолак, і застосування кеторолаку для лікування або профілактики очного болю.

Опис попереднього рівня техніки

Нестероїдні протизапальні засоби (NSAID) для місцевого введення застосовують для контролю над болем і післяопераційного запалення. Всі ліки асоціюються з деякими побічними ефектами. При застосуванні NSAID при місцевому офтальмологічному лікуванні пацієнтів проблемою стає поверхнева токсичність, а також випадки кератиту, субепітеліальних інфільтратів рогівки, виразки, а також описані розплавлення рогівки (Guidera et al, Ophthalmology, 2001, 108 (5), pp. 936-944; Solomon et al, J Cataract Refract Surg, 2001, 27 (8), pp. 1232-1237; Teal et al, J Cataract Refract Surg, 1995, 21(5), pp. 516-518). Крім того, пацієнти часто скаржилися на печіння або відчуття гострого болю при закапуванні ліків (Jaanus et al, Antiinflammatory Drugs. Clinical Ocular Pharmacology, Bartlett, J.D. and Jaanus, S.D., Ed., Boston: Heineman, 2001, pp. 265-298). Печіння або гострий біль могли бути пов'язані з концентрацією активного компонента композиції.

Офтальмологічний розчин кеторолаку трометаміну 0,5% (мас./об.), наявний в продажі від Allergan, Inc. під товарним знаком ACULAR®, є безпечний і ефективний NSAID, що має перевірену знеболюючу і протизапальну активність. Найбільш звичайний побічний ефект, пов'язаний із застосуванням 0,5% препарату кеторолаку, є подразнення слизової оболонки очей, первинне печіння і гострий біль при закапуванні. Офтальмологічний розчин кеторолаку трометаміну 0,4% (мас./об.) під товарним знаком ACULAR LS® продемонстрував покращену біологічну доступність при закапуванні, ніж ACULAR®, але залишається необхідність виготовлення покращеного препарату кеторолаку трометаміну, що має більшу біологічну доступність і більшу переносність, мінімізовану токсичність відносно поверхні ока, покращений комфорт для пацієнта, збільшений час утримання активного інгредієнта і покращені властивості до загоєння дрібних ран під час застосування.

Одне із завдань винаходу полягає в тому, щоб запропонувати препарат кеторолаку для закапування в око для усунення або зменшення подразнення слизової оболонки ока, поліпшення переносування, комфортності, тривалості і ефекту кеторолаку, щоб дозволити дозування від чотирьох разів на добу до двох разів на добу, і підвищити ефективність лікування шляхом відсутності бензалконію хлориду або інших консервантів.

Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб поліпшити біологічну доступність і збільшити абсорбцію в око кеторолаку, запропонувати водний розчин, що має оптимізовану концентрацію кеторолаку.

Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб розширити ефекти кеторолаку і дати можливість для зниження потрібної добової дози.

Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб забезпечити зменшення запалення, пов'язаного з хірургією катаракти, і зниження болю, пов'язаного з хірургією катаракти, в порівнянні з іншими композиціями кеторолаку.

Ще одне завдання винаходу полягає в тому, щоб виготовити препарат кеторолаку, що має покращені властивості до загоєння дрібних ран.

Інші завдання даного винаходу стануть очевидними після прочитання даного опису винаходу.

Короткий опис винаходу

У даному винаході запропонована водна офтальмологічна композиція, що містить ефективну кількість кеторолаку, але що має оптимізовану концентрацію кеторолаку в порівнянні з іншими доступними у продажу продуктами кеторолаку. Водний офтальмологічний розчин згідно даного винаходу містить карбоксиметилцелюлозу, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлозу, має значенням рН в межах приблизно від 6,8 до 7,4, що є комфортним при місцевому введенні в око пацієнта, де концентрація карбоксиметилцелюлози і, переважно, рН, вибрані так, щоб забезпечити підвищену абсорбцію кеторолаку в оці пацієнта в порівнянні з узятим для порівняння розчином кеторолаку, який відрізняється тільки тим, що не включає карбоксиметилцелюлозу. Таким чином, абсорбція кеторолаку може складати 130% або більше

в порівнянні з абсорбцією узятим для порівняння водного офтальмологічного розчину кеторолаку, що має таку ж або більшу концентрацією кеторолаку.

Переважніше, водний офтальмологічний розчин згідно даного винаходу має значенням рН в межах від 6,8 до 7,4, зокрема 6,8.

5 Переважніше, водний офтальмологічний розчин згідно даного винаходу має концентрацію карбоксиметилцелюлози приблизно від 0,2 до приблизно 2 мас.%, ще у переважніше, від приблизно 0,5 до 1,5 мас.%, і найбільш переважніше, приблизно 0,5% мас./об.

Ще переважніше, водний офтальмологічний розчин згідно даного винаходу містить суміш натрій карбоксиметилцелюлози середньої в'язкості і високої в'язкості.

10 Переважніше, водний офтальмологічний розчин згідно винаходу містить ефективну кількість кеторолаку від 0,25 до 0,50 мас.%, або приблизно 0,45 мас.%.

Переважніше, водний офтальмологічний розчин згідно винаходу має в'язкість від 5 до 50 сантипауз, переважно, від 10 до 30 сантипауз.

15 Несподівано виявили, що оптимізація концентрації кеторолаку триметаміну знижує виникнення побічних ефектів при збереженні клінічної ефективності. Додатково виявили, що оптимізована концентрація кеторолаку триметаміну в комбінації з карбоксиметилцелюлозою забезпечує несподівані і чіткі переваги для композиції, в якій консервант, хелатотворний агент і поверхнево-активна речовина не потрібні для препарату. Таким чином, виявлення способу підвищення абсорбції кеторолаку сприятливе для пацієнта, який може застосовувати розчин, що має оптимізовану концентрацію кеторолаку, і одержати схожі результати з погляду ефективності в порівнянні з розчином кеторолаку, що має вищу концентрацію кеторолаку.

20 Таким чином, даний винахід відноситься до водної офтальмологічної композиції для місцевого застосування, що містить 0,25-0,50 мас.%, переважніше, від 0,35 мас.% до 0,45 мас.%, і найбільш переважніше, приблизно 0,45% мас./об. кеторолаку триметаміну. Даний винахід також містить від 0,2 до 2 мас.%, переважніше, від 0,5 до 1,5 мас.%, і найбільш переважніше, приблизно 0,5% мас./об. середньо- і високомолекулярної натрій карбоксиметилцелюлози. Ще один аспект даного винаходу відноситься до способу лікування або профілактики очного болю у пацієнта, що включає місцеве введення вказаному пацієнтові стерильної композиції, що містить від 0,25 до 0,50 мас.%, переважніше, від 0,35 мас.% до 0,45 мас.%, або приблизно 0,45% мас./об. кеторолаку триметаміну в комбінації з 0,2-2 мас.%, переважно, 0,5-1,5 мас.%, і найбільш переважніше, 0,5% мас./об, натрій карбоксиметилцелюлози і їх суміші.

Не бажаючи будь-яким чином обмежувати об'єм винаходу, особливий інтерес згідно даного винаходу являє застосування водних офтальмологічних композицій для місцевого введення, що 35 містять кеторолаку триметамін 0,45% мас./об. для лікування очного болю, особливо для лікування очного болю у пацієнтів з післяопераційною фоторефрактивною керактомією (PRK), що покращує загоєння. Несподівано те, що менша концентрація кеторолаку в порівнянні з продуктом Acular®, який обговорюється тут, знижувала прояв побічних ефектів і збільшувала комфорт при підтримці клінічної ефективності. Дві краплі (0,1 мл) 0,5% офтальмологічного розчину кеторолаку триметаміну, що закапували в очі пацієнтам за 12 годин і за 1 годину до 40 видалення катаракти, досягали вимірюваних рівнів в очах 8 з 9 пацієнтів (середня концентрація кеторолаку склала 95 нг/мл у внутрішньоочній рідині, варіює від 40 до 170 нг/мл). Введення кеторолаку триметаміну в око знижує рівні простагландину E2 (PGE2) у внутрішньоочній рідині. Середня концентрація PGE2 склала 80 пг/мл у внутрішньоочній рідині очей, в які вводили розчинник, і 28 пг/мл в оці, в яке вводили офтальмологічний розчин 0,5% кеторолаку триметаміну.

45 Введення в око 0,45% мас./об. офтальмологічного розчину кеторолаку триметаміну підвищує відносну біологічну доступність кеторолаку у внутрішньоочній рідині кроликів більш ніж на 200%, а в ірідо-циліарному тілі приблизно на 300%, в порівнянні з офтальмологічним розчином 0,5% кеторолаку триметаміну. Ця підвищена біологічна доступність кеторолаку 50 дозволяє понизити частоту дозування з QID (4 рази на добу) для офтальмологічного розчину 0,5% кеторолаку триметаміну до BID (двічі на добу) для 0,45% розчину кеторолаку. Дані доклінічних досліджень показують, що рівні системної дії кеторолаку, що досягаються після введення в очі 0,45% розчину кеторолаку, порівняні з рівнями, що досягаються за допомогою 55 офтальмологічного розчину 0,5% кеторолаку триметаміну.

Докладний опис винаходу

В процесі зміни складу представленого на ринку від Allergan лікарського препарату Acular LS® (0,40% мас./об. кеторолаку), несподівано виявили, що тестова композиція, що містить 0,45% кеторолаку триметаміну і натрій карбоксиметилцелюлозу (NACMC), проявляє значно

кращу абсорбцію в очах у кроликів в порівнянні з представленим в даний час на ринку препаратом, тобто Acular LS®.

Оскільки в'язкість двох тестових розчинів була практично ідентичною, механізм досягнення підвищеного проникнення в око в порівнянні з контрольною композицією, не може бути приписаний тільки в'язкості тестових розчинів. Фактично, порівняння двох ідентичних розчинів, що містять карбоксиметилцелюлозу, розрізняються тільки в тому, що вони мають в'язкість 11 і 22 сантипауз, продемонструвало близькі абсорбції кеторолаку у внутрішньоочну рідину. Не бажаючи бути зв'язаними теорією, передбачається, що існує функціональний зв'язок між карбоксиметилцелюлозою і кеторолаком або якимось компонентом поверхні ока, що сприяє абсорбції кеторолаку.

Всі водні офтальмологічні розчини для місцевого введення по даному винаходу запропоновані для застосування в лікуванні або профілактиці очного болю. Переважно, всі розчини за даним винаходом запропоновані для застосування, коли вказаний очний біль є результатом фоторефрактивної кератектомії (PRK).

Один з важливих аспектів даного винаходу полягає в тому, що розчини згідно даного винаходу мають концентрацію кеторолаку трометаміну, яка оптимізована для зниження побічних ефектів при підтримці клінічної ефективності в лікуванні очного болю. З цієї причини концентрація кеторолаку трометаміну в композиціях, що відносяться до даного винаходу, переважно складає від 0,35% до 0,45%, найбільш переважніше, концентрація кеторолаку трометаміну у водному офтальмологічному розчині для місцевого застосування згідно даного винаходу складає 0,45% кеторолаку трометаміну (мас.%).

Карбоксиметилцелюлоза (СМС) являє собою карбоксиметилу похідну целюлози, одержану шляхом взаємодії целюлози з лугом і хлороцетовою кислотою. В результаті вказаної взаємодії карбоксиметильні групи зв'язуються з деякими гідроксильними групами глюкопіранозних одиниць, які складають скелет целюлози. Рівень заміщення карбоксиметилу варіює від, приблизно 0,6 до 0,95 на глюкопіранозну одиницю. СМС застосовують у водних розчинах зазвичай у вигляді натрієвої солі для підвищення в'язкості.

Карбоксиметилцелюлоза може мати різні молекулярні маси. Низькомолекулярна карбоксиметилцелюлоза має Mw приблизно 90000, і її 2% розчин буде мати в'язкість приблизно 1,1 сП при 25°C. Карбоксиметилцелюлоза з середньою масою, має Mw приблизно 250000. Високомолекулярна карбоксиметилцелюлоза має Mw приблизно 700000, а 2% розчин буде мати в'язкість приблизно 12 сП при 25°C.

Для цілей даного винаходу бажано застосовувати суміш натрію карбоксиметилцелюлози з середньою і високою молекулярною масою. Наприклад, карбоксиметилцелюлозу від 25/75 до 75/25, переважно, від 30/70 до 70/30, і найпреважніше, натрій карбоксиметилцелюлозу з середньою/високою молекулярною масою приблизно 35/65.

Факт, що концентрація кеторолаку трометаміну в композиціях, що відносяться до даного винаходу, досягає більшої або такої ж абсорбції кеторолаку у внутрішньоочну рідину ока і включає карбоксиметилцелюлозу, дозволяє готувати розчини згідно даного винаходу без консерванта, поверхнево-активної речовини або хелатоутворюючого агента. Останнє є істотною перевагою перед композиціями кеторолаку попереднього рівня техніки, оскільки консерванти, поверхнево-активні речовини і хелатоутворюючі агенти можуть викликати подразнення ока, що приводить до меншого комфорту для пацієнта і меншої ефективності композицій кеторолаку згідно попереднього рівня техніки.

Термін "консервант" є значенням, широко вживаним в офтальмологічній області. Консерванти застосовують для запобігання бактерійного забруднення офтальмологічних препаратів багаторазового використання, і необмежуючі приклади включають бензалконій хлорид, стабілізовані оксихлоркомплекси (інакше відомі як Purite®), фенілртутьацетат, хлорбутанол, бензиловий спирт, парабени і тімеросал. Переважно, розчин кеторолаку за даним винаходом не містить консервантів.

Термін "поверхнево-активна речовина", що застосовується в даному винаході, є значенням, широко вживаним в області техніки. Поверхнево-активні речовини застосовують для того, щоб допомогти розчинити терапевтично активний компонент або інші нерозчинні компоненти композиції. У даному винаході можуть застосовуватися аніонні, катіонні, амфотерні, цвіттеріонні і неіонні поверхнево-активні речовини. Якщо поверхнево-активна речовина включена в розчини згідно даного винаходу, переважно застосовують неіонну поверхнево-активну речовину. Не маючи на меті обмежувати об'єм винаходу, деякі приклади відповідних неіонних поверхнево-активних речовин є полісорбати, полоксамери, спиртні етоксилати, етиленгліколь-пропіленгліколеві блок сополімери, аміди жирних кислот, а також алкілфенілові етоксилати і фосфоліпіди. Найпреважніше, поверхнево-активна речовина є октилфенол

етоксилат, в середньому, з 40 етоксилатними групами. Цей тип поверхнево-активної речовини, також відомий як октоксінол-40 або Igepal CA-897®, може бути представлений під товарним знаком Igepal CA-897® від Rhone-Poulenc. Переважно, розчин кеторолаку згідно даного винаходу не містить поверхнево-активної речовини.

5 Термін "хелатотворний агент" відноситься до сполуки, здатної утворювати комплекс з металом, що зрозуміло фахівцям в даній області техніки. Хелатотворні агенти застосовують в офтальмологічних композиціях для посилення ефективності консерванта. Не маючи на меті обмеження, деякі хелатоутворюючі агенти, що застосовуються для цілей даного винаходу, є солі едетату, такі як динатрію едетат, кальцію едетат, натрію едетат, тринатрію едетат, а також

10 дикалію едетат. Переважно, розчин кеторолака за даним винаходом не містить хелатоутворюючого агента.

На додаток до поверхнево-активних речовин, консервантів і хелатоутворюючих агентів, в офтальмологічних композиціях часто застосовують речовини, регулюючі тоничність, і інші експікенти (допоміжні засоби). Речовини, регулюючі тоничність, часто застосовують в

15 офтальмологічних композиціях для підтримки концентрації розчиненої речовини на бажаному ізотонічному рівні. Речовини, регулюючі тоничність, відомі фахівцям в офтальмології, і без обмеження деякі приклади включають гліцерин, маніт, сорбіт, хлорид натрію, а також інші електроліти. Переважно, речовиною, регулюючою тоничність, є хлорид натрію.

Одне з переважних втілень даного винаходу відноситься до водної офтальмологічної

20 композиції, що містить 0,4% кеторолаку трометаміну, і від 0,2 до 2,0 мас.% натрій карбоксиметилцелюлози.

Найбільш переважне втілення даного винаходу відноситься до водної офтальмологічної композиції для місцевого введення, що складається з 0,45% (мас./об.) кеторолаку трометаміну, 0,5% мас./об. натрій карбоксиметилцелюлози, наприклад, суміші натрій

25 карбоксиметилцелюлози середньої і високої молекулярної маси, хлориду натрію, дегідратованого цитрату натрію, гідроксиду натрію, соляної кислоти і дистильованої води.

Приклад 1

Якщо не вказане інше, то всі стадії в цьому способі здійснювали при кімнатній температурі. Наступний спосіб здійснювали з кількостями, приведеними в Таблиці 1 нижче. Дистильованою

30 водою заповнювали основну ємність для виготовлення партії. Починали перемішування для одержання вихреподібного руху, необхідного для диспергування і/або розчинення всіх складених компонентів без надмірної аерації або піноутворення. Наступні компоненти додавали безпосередньо у вихреподібний потік один за іншим, дозволяючи кожному розчинитися до

35 додавання наступного: хлорид натрію, хлорид кальцію, хлорид магнію дигідрат, гексагідрат, борна кислота, борат натрію, натрій карбоксиметилцелюлозу у вигляді процентного водного розчину, що містить суміш з 65% карбоксиметилцелюлози з середньою молекулярною вагою і

40 35% високомолекулярної карбоксиметилцелюлози. Розчин перемішували не довше 15 хвилин. Потім додавали певну кількість 1Н гідроксиду натрію. Перевіряли значення рН і за необхідності доводили його до 7,3 за допомогою 1Н гідроксиду натрію або 1Н соляної кислоти. Потім

40 додавали кеторолак трометамін на підставі аналізу "сам по собі" і перемішували до повного розчинення, ґрунтуючись на візуальному спостереженні. Після розчинення значення рН розчину знову перевіряли і за необхідності доводили до рН 7,3-7,5 (кінцеве цільове значення рН складало 7,4) за допомогою 1Н гідроксиду натрію або 1Н соляної кислоти. Потім додавали

45 дистильовану воду, щоб довести матковий розчин до кінцевого об'єму, і залишали перемішуватися щонайменше 15 хвилин, щоб забезпечити однорідність. Потім розчин фільтрували в стерильних умовах для застосування.

Таблиця 1

0,4% офтальмологічний розчин
кеторолаку трометаміну згідно винаходу

Кеторолак трометамін	0,4%/
СМС середньої в'язкості	0,65%
СМС низької в'язкості	0,35%
Хлорид калію	0,14%
Хлорид кальцію, дигідрат	0,060%
Хлорид магнію, гексагідрат	0,060%
Борна кислота	0,060%
Борат натрію	0,1225%

Приклад 2

Якщо не вказане інше, то всі стадії цього способу здійснювали при кімнатній температурі. Наступний спосіб здійснювали з кількостями, приведеними в Таблиці 2 нижче. Дистильовану воду в кількості 90% від розміру партії поміщали в основну ємність для виготовлення партії. 5
Перемішування починали для одержання вихрового потоку, достатнього для диспергування і/або розчинення всіх складових компонентів, без надмірної аерації або піноутворення. Наступні компоненти додавали безпосередньо у вихровий потік один за іншим, дозволяючи кожному розчинитися до додавання наступного: хлорид натрію, натрію едетат, октоксинол-40 (у вигляді 10
70% маткового розчину) і бензалконій хлорид (у вигляді 10% маткового розчину). Кількість доданого бензалконію хлориду додавали, враховуючи зразок використовуваного концентрованого розчину. Розчин перемішували не довше 15 хвилин. Потім додавали певну кількість 1Н гідроксиду натрію, 1,85 мл на літр кінцевої партії продукту. Перевіряли значення рН і, за необхідності, доводили його до 10,7-11,0 за допомогою 1Н гідроксиду натрію або 1Н
15 соляної кислоти. Потім додавали кеторолак трометамін на підставі зразка "як є" і перемішували до повного розчинення, ґрунтуючись на візуальному спостереженні. Після розчинення значення рН розчину знову перевіряли і, за необхідності, доводили до значення рН 7,3-7,5 (кінцеве цільове значення рН складало 7,4) за допомогою 1Н гідроксиду натрію або 1Н соляної кислоти. Потім додавали воду, що дистильовала, щоб довести матковий розчин до кінцевого об'єму, і
20 перемішували його щонайменше 15 хвилин, щоб забезпечити однорідність. Потім розчин фільтрували в стерильних умовах для застосування.

Таблиця 2

Офтальмологічний розчин
0,4% кеторолаку трометаміну (для порівняння)

Кеторолаку трометамін	0,4%
Дінатрія едетат	0,015%
NaCl	0,79%
Бензалконіум хлорид	0,006%
Октоксинол-40	0,003%
Ph	7,4

Приклад 3

Цей приклад готували відповідно до способу за прикладом 1, за винятком того, що замість натрій карбоксиметилцелюлози застосовували гідропропілцелюлозу в кількості, необхідній для одержання в'язкості, еквівалентної в'язкості композиції за прикладом 1.

Приклад 4

Наступну композицію готували на основі об'ємів при температурі навколишнього середовища з двох основних частин. Кожну частину готували окремо і потім комбінували в контрольованій послідовності для одержання стерильного маткового продукту: перша частина (Частина 1) включає розчинення натрій карбоксиметилцелюлози у воді з подальшою гарячою стерилізацією в об'ємі, а друга частина (Частина 2) включає розчинення кеторолаку триметаміну і солей у воді, фільтрування в стерильних умовах через 0,2 мікронну мембрану в стерильну посудину високого тиску. Потім стерильний матковий розчин фільтрували для того, щоб зробити прозорим, через 20-мікронний поліпропіленовий мембранний фільтр в резервуар апарату для заповнення.

Прозорим профільтрованим стерильним розчином потім заповнювали на апараті для заповнення UD способом видування-заповнення-заварювання флакони UD з використанням необробленої смоли LDPE (поліетилен низької щільності) без фарбника. Заповнення здійснювали на устаткуванні ISO Клас 5. Нормальне заповнення складає 0,4 мл у флакони об'ємом 0,9 мл.

Таблиця 3

0,45 % мас./об. офтальмологічний розчин кеторолаку триметаміну

Інгредієнт	Функція	Концентрація (% мас./об.)
Кеторолак триметамін	Активний інгредієнт	0,45%
Натрій карбоксиметилцелюлоза (середн. в'язкість)	Загусник	0,325%
Натрій карбоксиметилцелюлоза (висока в'язкість)	Загусник	0,175%
NaCl	Речовина, регулююча тонічність	0,7%
Цитрат натрію, дигідрат	Буфер	0,2%
Гідроксид натрію (1Н)	Підведення рН	Доводить до рН 6,8
Соляна кислота (1Н)	Підведення рН	Доводить до рН 6,8
Дистильована вода	Розчинник	q.s.

Приклад 5

Порівняння фармакокінетики кеторолаку у внутрішньоочній рідині після одноразового закапування в око 0,45% композицій кеторолаку триметаміну з різними значеннями рН з Acular LS® у новозеландських білих кроликів.

Мета дослідження:

1) Порівняти фармакокінетику кеторолаку у внутрішньоочній рідині після одноразового закапування в очі 0,45% композицій кеторолаку триметаміну з різними значеннями рН і Acular LS® у новозеландських білих кроликів;

2) Цей приклад призначений для визначення того, чи буде зниження значення рН композиції знижувати абсорбцію кеторолаку в очі; і

3) Додатково одне із завдань цього дослідження полягає в тому, щоб протестувати ефект зниженої в'язкості композиції з 22 сантипауз до 11 сантипауз.

Особливості цього дослідження були наступними:

Концентрації кеторолаку у внутрішньоочній рідині кролика після введення трьох композицій 0,45% кеторолаку триметаміну і Acular LS

Таблиця 4

Оброблювані групи	0,45% Кеторолаку триметамін 22 сП рН=7,4
	0,45% Кеторолаку триметамін 22 сП рН=7,2
	0,45% Кеторолаку триметамін 22 сП рН=7,0
	0,45% Кеторолаку триметамін 11 сП рН=7,0
	0,45% Кеторолаку триметамін 22 сП рН=6,8
	Acular LS рН=7,4
Шлях введення дози:	Місцевий внутрішньо очний
Тварина/стать:	NZW кролики/самки
Схема введення доз	Одна доза, білатеральний
Моменти часу:	1, 2 і 4 год після введення дози
# Кролики:	3 кролика/моменту часу +1 контрольний кролик Загалом = 39 кроликів
Тканини/матриці:	Внутрішньоочна рідина
Біологічний аналіз:	LC-MS/MS (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія/мас-спектрометрія)
Аналіз даних:	AUC0-t, Cmax

Результати дослідження приведені нижче в Таблиці 5.

Таблиця 5

Параметри РК (фармакокінетики)

Препарат	AUC ₀₋₄ ±3 (нг·год/мл)	C _{max} ±3 (нг/мл)	Відносний %F
0,45% CMC 22 cП рН 7,4 w.o. "викид"	627±51	265±71	135
0,45% CMC 22 cП рН7,4	713±96	322±153	153
0,45% CMC 22 cП рН7,2	620±50	240±84	133
0,45% CMC 22 cП рН7,0	658±73	268±125	142
0,45% CMC 22 cП рН6,8	939±163	389±258	202
0,45% CMC 11 cП рН 7,0	649±74	347±218	139
Acular LS®	465±65	211±106	100

Узагальнення результатів:

Композиції, що містять натрій карбоксиметилцелюлозу, діють краще, ніж Acular LS®, з відносною біологічною доступністю, що варіює від 133% (0,45% Кето 22 cП рН 7,2) до 202% (0,45% Кето 22 cП рН 6,8). Проте, не існує ясного ефекту рН, оскільки 0,45% Кето 22 cП рН 7,4 має порівняльну біологічну доступність 153%, хоча один аномальний результат може привести до цього висновку. Проте, розчин, що має значенням рН 6,8, демонструє якнайкращу біологічну доступність.

10 Приклад 6

Мультицентрове рандомізоване, двічі масковане дослідження в паралельних групах проводили з використанням 0,4% композицій кеторолаку трометаміну з Прикладів 2 і 3. Об'єктами дослідження послужили 157 пацієнтів (78-79/група), які піддавалися односторонній хірургії PRK. Ключовим критерієм включення в дане дослідження служило те, що кожен пацієнт а) був кандидатом для односторонньої фоторефрактивної кератектомії (PRK) протягом 7 днів після первинних відвідин, б) мав добре скоректовану ETDRS гостроту зору 20/100 або краще, і с) міг носити м'які контактні лінзи. Ключові критерії включення були історією рефрактивної очної хірургії і чутливість до лікарського засобу або розчинника, Tylenol #3®, або Ocuflor®. Демографічні дані пацієнтів показані в Таблиці 6. Всього до списку внесено 157 пацієнтів віком 20-66 років. Значних демографічних відмінностей між досліджуваними групами не існувало.

Таблиця 6

Демографічні дані пацієнтів

	n	%
Рід		
Жіночий	91	58
Чоловічий	66	42
Вік, середнє ± СО	39±10	
Раса		
Кавказька	148	94
Темношкірі	5	3
Іспанці	2	1
Азіати	1	1
Інші	1	1

Кожен пацієнт отримував Ocuflor® за 5 хв до експериментального препарату. Потім пацієнти отримували офтальмологічний розчин 0,4% кеторолаку трометаміну за прикладом 2 або прикладом 3, 1 краплю QID до 4 діб. Потім всіх пацієнтів інструктували застосовувати Tylenol #3® за необхідності при нестерпному болю (додаткове знеболююче лікування). Пацієнти використовували електронні щоденники з штампом дати і часу для запису очного болю, який вони випробовують, в наступному вигляді: відсутність болю, легка, помірна, сильна, нестерпна.

Інтенсивність болю була меншою для пацієнтів, які отримували розчин за прикладом 2 протягом перших 12 годин після PRK, в порівнянні з тими, хто отримував розчин за прикладом 3. Зокрема, протягом перших 12 годин після PRK, група, одержуюча розчин за прикладом 2,

містила менше пацієнтів з сильним або нестерпним болем в порівнянні з одержуючими розчин за прикладом 3. Зокрема, середня інтенсивність болю, відмічена для групи, одержуючої розчин за прикладом 2, була на 1 ступінь нижче, ніж в групі, одержуючій розчин за прикладом 3 (помірна проти сильної за 5-бальною шкалою, де 0 = відсутність болю до 4 = нестерпний біль).

Додатково, інтенсивність болю була меншою для групи, яка отримувала розчин за прикладом 3, в порівнянні з групою, яка не отримувала розчин за прикладом 3.

Клінічне дослідження показало, що розчин за винаходом забезпечує великий ступінь абсорбції кеторолаку в порівнянні з розчином без натрій карбоксиметилцелюлози, не дивлячись на той факт, що розчини мають однакову концентрацію кеторолаку і однакову в'язкість.

Загалом, композиція 0,4% кеторолаку є клінічно ефективною при лікуванні пост-PRK очного болю. У пацієнтів, яких лікували 0,4% кеторолаком трометаміном, - пацієнти, яких лікували розчином, що містить натрій карбоксиметилцелюлозу, випробували значно сильніше і швидше купірування болю, і вони використовували менше додаткового знеболюючого лікування в порівнянні з пацієнтами, яких лікували розчином, що містить гідроксипропілцелюлозу.

Приклад 7

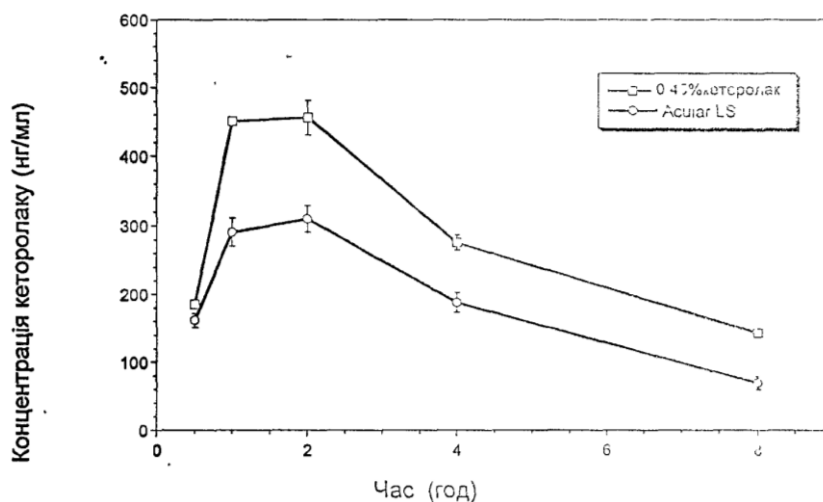
Фармакокінетична оцінка 0,45% кеторолаку трометаміну, що має якісний і кількісний склад як зазначено у прикладі 4 при введенні в очі кроликам.

NZW кролики/самки

Схема введення:	Разова внутрішньоочна доза, білатеральний
Моменти часу:	0,5, 1, 2, 4, 8, 10 і 24 години після введення дози
Тканини/Матриці:	Очна рідина і ірідо-циліарне тіло
Біологічний аналіз:	LC-MS/MS
Аналіз даних:	Фармакокінетичні аналізи і моделювання

Таблиця 7

Очна фармакокінетика, внутрішньоочна рідина:
збільшена і пролонгована дія кеторолаку



20

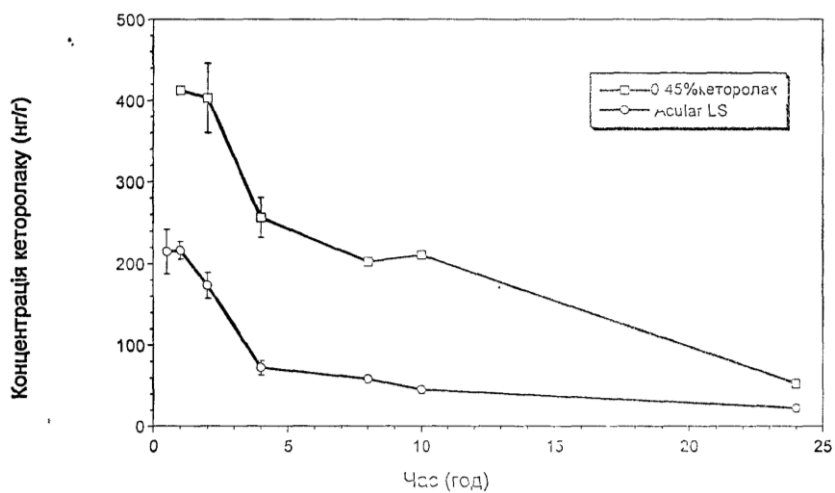
Таблиця 8

Очна фармакокінетика, порівняльна біологічна доступність у внутрішньоочній рідині, заснована на порівнянні AUC_{0-t} з Acular LS®

	0,45% кеторолак	Acular LS®
C _{max} (нг/мл)	456	310
AUC _{0-t} (нг·ч/мл)	2230	1467
%Відносна біологічна доступність	178	100

Таблиця 9

Очна фармакокінетика в ірідо-циліарному тілі



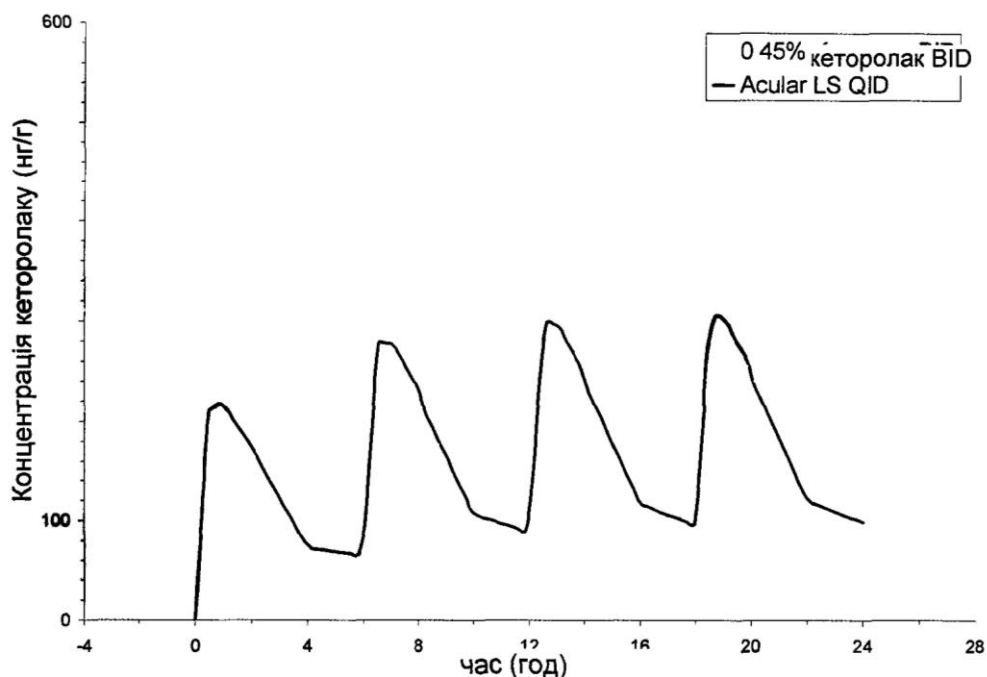
Таблиця 10

Очна фармакокінетика: ірідо-циліарне тіло, відносна біодоступність, заснована на порівнянні AUC (площа під кривою) для нормалізованої дози з Acular LS®, збільшене і пролонговане застосування кеторолаку

	0,45% кеторолак	Acular LS®
C _{max} (нг/мл)	429	216
AUC _{0-∞} (нг·ч/мл)	5090	1860
%Відносна біологічна доступність	285	100

Таблиця 11

Стимуляція дробовими дозами: ірідо-циліарне тіло 0,45% кеторолак BID в порівнянні з Acular LS® QID



	0,45% кеторолак BID	Acular LS ® QID
AUC _{0-t} (нг·год/г)	2910	725

Висновки:

- 1) Підвищення відносної біологічної доступності кеторолаку в порівнянні з Acular LS®;
- 2) Підвищені концентрації кеторолаку затримуються довше після введення дози; і
- 3) Разом ці дані підтримують зменшення введення дози з 4 разів на добу до 2 разів на добу.

Таблиця 12

Результати безпеки і переносимості

Змінна	0,45% кеторолак	ACULAR LS 0,40%
Очні АЕ-подразнення	10,0% (2/20)	15,4% (6/39)
Симптоми - печіння/гостра біль (збільшення >1 одиниця)	10,0% (2/20)	12,8% (5/39)
Бульбарна гіперемія (≥значення сліду)	10,0% (2/20)	23,1% (9/39)
Очний комфорт (≥комфортабельні)	90-100%	84-100%

Висновок:

- 10 Асугар 0,45% безпечний і добре переноситься при введенні 5 разів протягом половини дня і в порівнянні з ACULAR LS вельми сприятливий.

- 15 Даній винахід не обмежений в об'ємі приведеними втіленнями, які приведені тільки як ілюстрації конкретних аспектів винаходу. Різні модифікації винаходу додатково до розкритих тут будуть зрозумілі фахівцям в даній області техніки після ретельного прочитання опису. Передбачається, що всі такі модифікації входять в об'єм формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Водний офтальмологічний розчин для місцевого введення, що містить приблизно 0,45 % мас./об кеторолаку трометаміну, 0,5 мас.% карбоксиметилцелюлози і що не містить консервант.
- 5 2. Водний офтальмологічний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що карбоксиметилцелюлоза є комбінацією карбоксиметилцелюлози з середньою і високою в'язкістю.
3. Водний офтальмологічний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що має рН від 6,8 до 7,4.
- 10 4. Водний офтальмологічний розчин для місцевого введення за п. 3, що має рН приблизно 6,8.
5. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчин не містить поверхнево-активної речовини і хелатоутворюючого агента.
6. Водний розчин для місцевого введення за п. 5 для застосування при лікуванні очного болю, пов'язаного з постопераційною фоторефрактивною кератектомією.
- 15 7. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що карбоксиметилцелюлоза є сумішшю натрій карбоксиметилцелюлози із середньою і високою молекулярною масою.
8. Водний розчин для місцевого введення за п. 2, який **відрізняється** тим, що додатково містить хлорид натрію, дегідратований цитрат натрію, гідроксид натрію, соляну кислоту та дистильовану воду.
- 20 9. Водний розчин для місцевого введення за п. 5, який **відрізняється** тим, що в'язкість складає від 10 до 30 сП.
10. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчин може бути введений до або після хірургічної операції на очах для профілактики очного болю.
- 25 11. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчин зменшує час загоєння ока після хірургічної операції в порівнянні з розчинами, що містять консервант кеторолака.
12. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин для місцевого введення вводять двічі на добу для досягнення необхідної ефективності.
- 30 13. Водний розчин для місцевого введення за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин не містить поверхнево-активних речовин.

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

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

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