



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74788** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 9/08
A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ КОН'ЮНКТИВІТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КЕТОТИФЕНУ

1

(21) 2002010531
(22) 21.07.2000
(24) 15.02.2006
(86) PCT/EP00/07030, 21.07.2000
(31) 99114508.7
(32) 23.07.1999
(33) EP
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.
(72) Адам Марсія Йоханна, СН, Фетц Андреа, СН, Кіс Гюргі Лайос, СН
(73) НОВАРТИС АГ, СН
(56) WO A 99/36055 22.07.99
(57) 1. Спосіб лікування алергічних кон'юнктивітів, що включає введення суб'єкту, який страждає від або є чутливим до алергічних кон'юнктивітів, ефективною кількістю офтальмологічної композиції, яка складається з солі кетотифену в концентрації від 0,01 до 0,04 %, неіонного тонізуючого агента у такій кількості, що загальна тонічність композиції має осмолярність у межах від 210 до 290 міліосмолів, та води, де вказана композиція має рН у межах від

2

4,4 до 5,8, причому зазначену офтальмологічну композицію вводять двічі на день, по одній краплині щоразу.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сіль кетотифену являє собою фумарат кетотифену.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що концентрація солі кетотифену становить від 0,03 до 0,04 %.
4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що неіонний тонізуючий агент являє собою гліцерин.
5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що концентрація гліцерину знаходиться в межах від 1,5 до 2,5 %.
6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що композиція додатково включає консервант.
7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що консервант являє собою хлорид бензалконію.
8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що зазначене лікування являє собою лікування та профілактики ознак і симптомів сезонного алергічного кон'юнктивіту.

Даний винахід стосується офтальмологічної композиції, яка містить кетотифен як фармацевтично активний агент.

Офтальмологічна композиція, яка містить фумарат кетотифену, нині є відомою і вже має своє місце на ринку. Композиція даного винаходу має перевагу над існуючими композиціями в тому, що вона містить значно нижчу дозу фармацевтично активного агента. В результаті вищезгадана композиція є високоефективною і водночас добре переноситься пацієнтами. Про ще одну несподівану перевагу описаної авторами композиції свідчить той факт, що вищезгадана композиція може бути стерилізована без будь-якої помітної декомпозиції фармацевтично активного агента або інших компонентів композиції.

Композиція даного винаходу включає сіль кетотифену в концентрації від 0,01 до 0,04%, неіонний тонізуючий агент у такій кількості, що загальний тонус композиції має осмолярність у межах від

210 до 290 міліосмолів, необов'язково консервант, кислоту або основу для доведення рівня рН до слабкокислотного, та воду.

Сіль кетотифену в оптимальному варіанті є фумаратом кетотифену. Концентрація солі кетотифену в оптимальному варіанті становить від 0,03 до 0,04%, краще - 0,025%. Неіонним тонізуючим агентом в оптимальному варіанті є гліцерин. Неіонний тонізуючий агент в оптимальному варіанті є присутнім у такій кількості, що загальний тонус композиції має осмолярність у межах від 230 до 260 міліосмолів, краще - від 235 до 255 міліосмолів. Якщо застосовують гліцерин, то концентрація гліцерину в оптимальному варіанті становить у межах від 1,5 до 2,5%. Консервант передбачається для багатодозових форм, але зазвичай він не є присутнім в однодозових формах. Якщо консервант присутній, то перевагу віддають хлоридові бензалконію. Як правило, кількість консерванта становить від 0,005 до 0,02%, краще - 0,01%. Кис-

(13) **C2**

(11) **74788**

(19) **UA**

лоту або основу застосовують у малих кількостях, наприклад, від 0,05 до 0,1%, для регулювання рівня рН, перевагу віддають застосуванню невеликої кількості гідроксиду натрію 1N, наприклад, 0,075% такого розчину. Рівень рН композиції доводять до слабкокислотного для оптимізації стабільності та здатності пацієнта до її перенесення. Вищезгаданий слабкокислотний рівень рН в оптимальному варіанті означає рН від 4,4 до 5,8, краще - рН від 5 до 5,5, найкраще - рН 5,3. Вода, присутня у композиції, як правило, є водою для ін'єкцій.

Оптимальна композиція цього винаходу включає фумарат кетотифену в концентрації від 0,03 до 0,04%, гліцерин у концентрації від 2 до 2,5%, необов'язково хлорид бензалконію в кількості від 0,005 до 0,02%, гідроксид натрію та воду. У ще кращому варіанті композиція включає фумарат кетотифену в концентрації від 0,025%, гліцерин у концентрації 2,125%, необов'язково хлорид бензалконію в кількості від 0,01%, гідроксид натрію та воду.

Офтальмологічну композицію цього винаходу застосовують як очні краплі, або в багатодозовій формі для тривалого зберігання, або в однодозовій формі, не призначеній для зберігання. Вищезгадані очні краплі мають високу терапевтичну цінність, оскільки вони можуть застосовуватися для лікування та тимчасової профілактики свербежу очей через алергічний кон'юнктивіт, а також можуть застосовуватися для лікування та профілактики ознак та симптомів сезонного алергічного кон'юнктивіту.

Незважаючи на низьку концентрацію фармацевтично активного інгредієнта, фумарату кетотифену, рекомендована доза є нижчою за дозу у відомих композиціях фумарату кетотифену. Таким чином, одну краплю композиції цього винаходу можна з користю застосовувати двічі на день, на відміну від 1-2 крапель існуючих композицій, які застосовують чотири рази на день. Той факт, що композицію цього винаходу можна застосовувати з дуже низьким загальним рівнем фармацевтично активного інгредієнта, зокрема, фумарат кетотифену, є одним з несподіваних відкриттів у контексті цього винаходу. Інше відкриття полягає в тому, що стабілізатор, наприклад, едетат натрію, взагалі може бути виключений.

Вищезгадану офтальмологічну композицію одержують шляхом змішування інгредієнтів та розфасовування одержаної в результаті суміші відомими спеціалістам способами. Стерилізацію композиції та первинне розфасовування здійснюють, наприклад, шляхом гамма-опромінення, етиленоксидної обробки, обробки пучком електронів, автоклавування або стерилізації парою.

Приклад 1: Багатодозові форми:

Фумарат кетотифену	0,25мг (0,025%)
Хлорид бензалконію	0,10мг (0,010%)
Гліцерин 100%	21,25мг (2,125%)
Гідроксид натрію 1N	приблизно 0,75мг (~0,075%)

Вода для ін'єкцій до 1,0мл

Приклад 2: Однодозові форми:

Фумарат кетотифену	0,25мг (0,025%)
Гліцерин 100%	21,25мг (2,125%)
Гідроксид натрію 1N	приблизно 0,75мг (~0,075%)

Вода для ін'єкцій до 1,0мл