

Макулярный отек представляет собой набухание внутри клетчатки внутри критически важной центральной визуальной зоны в заднем полюсе глаза. Аккумулирование жидкости внутри клетчатки имеет тенденцию к дистракции невралных элементов друг от друга и от их локального кровоснабжения, приводя к пассивности визуальной функции в зоне. Обычно процесс является самоограничивающимся, но результатом иногда является перманентная визуальная неспособность. Часто набухание может протекать многие месяцы до просветления. Точный механизм, с помощью которого тормозится набухание, является неопределенным, но, вероятно, что определенные природные метаболические токсины могут играть важную роль в процессе заболевания. Набухание может также следовать за имплантацией пластиковых линз после операции катаракты, особенно если существует выпуклость в капсуле хрусталика, которая сегрегирует гель стекловидного тела от жидкости, заполнившей предшествующую камеру. Продолжительное наличие макулярного отека после операции катаракты является одной из наиболее неприятных ситуаций во всей офтальмологии и является общим правилом.

Впервые, Cox et.al., Arch.Ophthalmol., Vol. 106, Sept. 1988, pp. 1190-95, сообщили, что оральный ацетазоламид (DIMOX®) может вызвать рассасывание хронического макулярного отека, вызванного различными причинами. В этом исследовании, 16 из 41 пациентов показали воспроизводимый ответ на лекарство с частичным или полным рассасыванием отека и улучшение визуальной активности. Терапевтический эффект имел место у более чем половины пациентов с наследственным внешним ретинальным заболеванием или увеитом, но ни в одном из заболеваний с первичными ретинальными сосудистыми нарушениями. Дополнительные исследования подтвердили находки Cox с ацетазоламидом (Fishman et.al., Arch. Ophthalmol., 1989; 107:1445-1452, and Chen et.al., Invest. Ophthalmol., Vis. Sci. 1991, 31:1914-1918) и других исследователей, которые использовали в качестве ингибитора карбоангидразы ацетазоламид ((Fishman et.al., Arch. Ophthalmol., 1993; 111:1640-1646), Другая работа в этой области сообщается Marmor, M.F. Arch. Of OphtholmoL, Vol. 108, № 11, Nov. 1990, pp. 1524-1524; in GB-A-2223166, and by Borhani, H. et al. Ophthal. Surg., vol. 25, № 3, Mar. 1994, pp. 166-169.

Исследования пациентов, которые как было доказано, являются отзывчивыми на лечение ацетазоламидом, обычно показывают дисфункцию пигментных эпителиальных клеток. Эти клетки, которые создают границу наиболее глубокого слоя собственно сосудистой оболочки глаза, имеют ворсиноподобные выступы, которые проявляют правильное смыкание с ретинальными фоторецепторами. Эта гибкая, но тесная ассоциация между пигментными эпителиальными клетками и фоторецепторами является критически важной для ретинального здоровья. Фоторецепторы являются метаболически высокоактивными и продуцируют отходы с большой скоростью. Ворсины пигментного эпителия обычно поглощают метаболиты, регенерируют фото пигмент и обеспечивают питательные вещества через их близко ассоциированную хориокапиллярную сосудистую сетку. Флуоресцеин ангиография пигментного эпителия у индивидуумов с макулярным отеком, которые как было показано, являются отзывчивыми на лечение ацетазоламидом, продемонстрировала просачивание красителя в фоторецепторную зону. Это просачивание ингибировалось обработкой ацетазоламидом.

Существует ряд теорий относительно того как ингибиторы карбоангидразы (ИКА) могут влиять на макулярный отек, однако ни одна из них не является окончательно определенной. Существует по крайней мере 14 различных этиологических подтипов макулярного отека и, вероятно, что некоторые, как будет доказано, являются более отзывчивыми к локальному применению ИКА, чем другие типы. Основание для этого заложили некоторые из вышеупомянутых исследований.

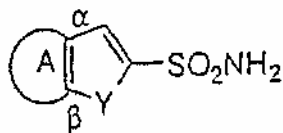
Другое, даже более распространенное хроническое состояние, которое обычно предполагалось как являющееся необратимым, представляет собой макулярная дистрофия. Макулярная дистрофия является наиболее общей причиной приобретенной практической слепоты. Вместо аккумуляции жидкости в наружной части сетчатки, твердые накопления липофусцина, метаболического отхода, имеют тенденцию накапливаться между фоторецепторами и ворсинками сетчатки пигментного эпителия. Эти накопления постепенно увеличиваются, и в их ранней патологической фазе создают дискретные накопления известные как друзы. Предполагается, что липофусцин накапливается в результате процесса известного как апоптоз, разрушение фоторецепторных элементов. Распространение клеточных компонентов фоторецепторов является постоянно происходящим процессом в здоровой сетчатке. Хороший ретинальный пигментный эпителиальный метаболизм обычно обеспечивает быстрое просветление таких катаболических побочных продуктов зрения. Интересно предположить, что улучшенная локальная циркуляция или стабилизация мембранного pH градиента может замедлить или предотвратить накопление липофусцина. Когда друзы накапливаются количественно и начинают коалесцировать, обширные зоны ретинальных фоторецепторов перманентно высвобождаются из их соседствующих ворсин ретинального пигментного эпителия. Секции сетчатки, затронутые таким образом, становятся слепыми. Наибольшая склонность среди стареющего населения состоит в том, что друзы накапливаются в самой центральной зоне зрения, пятне. Текущей терапии не хватает какой либо существенной клинической научной основы, связанной с цинком в форме таблеток, как одного из применяемых методов лечения. Таким образом, метод лечения и/или предупреждения макулярной дистрофии, связанной с возрастом, желательным было бы приветствовать медицинским сообществом.

Было найдено, что лекарства класса ингибиторов карбоангидразы (ИКА), когда применяются локально, являются полезными при лечении и/или предупреждении макулярного отека и связанной с возрастом макулярной дистрофии. ИКА включают такие лекарства как дорзоламид, ацетазоламид, метазоламид и другие соединения, которые описываются в патентах США 5153192, 5300499, 4797413, 4386098, 4416890 и 4426388 и патентной заявке, находящейся на рассмотрении, 93/16701. Соединения, раскрытые в этих патентах и заявках, если они выполнены в форме для локального применения, рассматриваются как такие, которые пригодны для способа лечения согласно данной заявке. Дорзоламид, S,S,-5,6-дигидро-4-этиламино-6-метил-4Н-тиено-[2,3-б]-тиопиран-2-сульфонимид-7,7 диоксид гидрохлорид и его транс энантиомер являются полезными при лечении глазной гипертензии, связанной с глаукомой. ИКА проявляют свою активность путем ингибирования образования фермента -карбоангидразы, они перепятствуют образованию внутриглазной жидкости за счет карбоангидразы. Ингибированием карбоангидразы ИКА блокируют карбоангидразный путь образования внутриглазной жидкости.

Дорзоламид, который известен также под торговой маркой TRUSOPT[®], является первым выполненным в форме для локального применения эффективным КАИ для клинического применения.

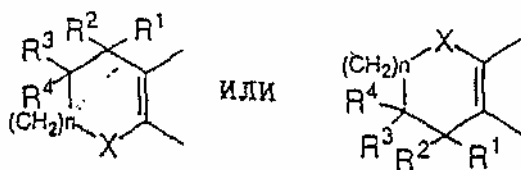
Настоящее изобретение направлено на способ лечения и/или предупреждения макулярного отека путем локального применения ИКА к глазу. Настоящее изобретение направлено также на способ лечения и/или предупреждения макулярной дистрофии путем локального применения ИКА к глазу. В частности, было найдено, что дорзоламид может эффективно улучшать зрение пациента, страдающего от макулярного отека.

В частности, способ лечения и/или предупреждения макулярного отека и макулярной дистрофии включает локальное применение соединения, имеющего формулу:



(I)

где А вместе с двумя атомами углерода, отмеченными как α и β , представляет группу



где:

X представляет -S-, -SO-, -SO₂- или -CH₂-;

Y представляет -S-, -O- или -NR³-, где R³ представляет водород, C₁₋₃ алкил или бензил;

n равно 1 или 2;

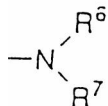
R¹, R², R³, R⁴ независимо выбираются из:

1) водорода,

2) OR⁵ где R⁵ представляет:

a) водород,

b) C₁₋₅ алкил, или незамещенный или замещенный OH, или



где R⁶ и R⁷ независимо представляют водород, или C₁₋₅ алкил, или, соединенные вместе, образуют гетероцикл с атомом азота, к которому они присоединяются, такой как пиперидино, морфолино или пиперазино,

c) C₁₋₅ алканойл, или незамещенный или замещенный -OH, -NR⁶R⁷-, -NH-COR⁸ или -COR⁸, где R⁸ представляет -OH, -NR⁶R⁷ или C₁₋₅ алкокси,

d) -CO-R⁹, где R⁹ представляет -NR⁶R⁷ или 5- или 6-ти членный ароматический гетероцикл, такой как пиридил, имидазолил, пиазинил, тиазолил, тиенил или оксазолил,

3) -NR⁶R⁷-,

4) -NHR¹⁰, где R¹⁰ представляет:

a) -SO₂NR⁶R⁷-,

b) -SO₂R¹¹, где R¹¹ представляет C₁₋₅ алкил, или

c) -CONR⁶R⁷-,

5) C₁₋₅ алкила, или незамещенного или замещенного

a) -OR⁵,

b) -CN,

c) -NR⁶R⁷ или

d) -COR⁸

6) -SO₂R¹¹, 7) -SO₂NR⁶R⁷ или

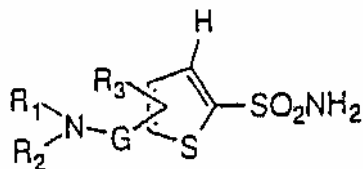
8) галоида, такого, как хлор, бром или фтор; R¹ и R³ или R² и R⁴, взятые вместе, представляют двойную связь; R¹ и R² или R³ и R⁴, взятые вместе, представляют

1) =O или

2) =NOR¹², где R¹² представляет водород или C₁₋₃ алкил; и одна из -CH₂-групп -(CH₂)_n- может быть замещенной -COR⁹, -CH₂R⁸ или -CH₂COR⁸.

Соединения формулы I описываются в патенте США 4797413 и готовятся способами, описанными в нем, патенте, который раскрывается здесь ссылкой.

Дополнительно, способ включает локальное применение тиофенсульфонамидного соединения, имеющего формулу:



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R_1 представляет H; C_{1-4} алкил; C_{2-4} алкил, необязательно замещенный OH, галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$.

R_2 представляет H; C_{1-8} алкил; C_{2-8} алкил, замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$; C_{3-7} алкинил, незамещенный или необязательно замещенный OH, NR_5R_6 или C_{1-4} алкокси; C_{1-3} алкил, замещенный фенилом или гетероарил, который может быть незамещенным или необязательно замещенным OH, $C(H_2)_nNR_5R_6$, галоидом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоидалкокси, $C(=O)R_7$, $S(=O)_mR_8$ или $SO_2NR_5R_6$, где m равно 0-2 и n равно 0-2; C_{2-4} алкокси, необязательно замещенный NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$; фенил или гетероарил, незамещенный или необязательно замещенный OH, $(CH_2)_nR_5R_6$, галоидом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоидалкокси, $C(=O)R_7$, $S(=O)_mR_8$ или $SO_2NR_5R_6$, где m равно 0-2, n равно 0-2; при условии, что R_1 и R_2 не могут быть оба H; или R_1 и R_2 могут соединяться с образованием насыщенного кольца из 5 или 6 атомов, выбранных из O, S, C или N, которое может быть незамещенным или необязательно замещенным на атоме углерода OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$; C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом необязательно замещенным OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$, или на атоме азота NR_5R_6 , C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$, C_{1-6} алкилом или C_{2-6} алкилом, необязательно замещенным OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$.

R^3 представляет H; галоид; C_{1-4} алкил; C_{1-8} алкокси; C_{1-8} алкилтиол; C_{2-8} алкокси, необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(O)R_7$; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный R_4 ; или R_1 и R_3 могут соединяться вместе с атомами углерода с образованием кольца из 5 или 7 членов, в котором указанные атомы углерода могут быть незамещенными или необязательно замещенными R_4 .

R^4 представляет OH; C_{1-4} алкил, незамещенный или необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$; C_{1-4} алкокси; C_{2-4} алкокси, необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$, NR_5R_6 , фенилом или гетероарил, незамещенным или необязательно замещенным OH, $(CH_2)_nNR_5R_6$, галоидом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоидалкокси, $C(O)R_7$, $S(=O)_mR_8$ или $SO_2NR_5R_6$, где m равно 0-2 и n равно 0-2;

при условии, что, когда R_3 находится в 4 положении и представляет H или галоид, тогда R_1 и R_2 не являются H, C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным OH, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкоксикарбонил, и они не соединяются с образованием 5, 6 или 7 членного кольца, насыщенного или ненасыщенного, включающего атомы, необязательно выбранные из C, O, S, N, в котором указанный азот, когда кольцо является насыщенным, необязательно замещается H или C_{1-6} алкилом, или в котором указанный углерод необязательно замещается C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси или OH и, когда R_3 находится в 5 положении и представляет H, Cl, Br или C_{1-3} алкил, тогда ни R_1 , ни R_2 не могут быть H или C_{1-4} алкилом.

R_5 и R_6 являются одинаковыми или разными и представляют H; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный OH, галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$; C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкокси, необязательно замещенный OH, галоидом; C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$; C_{3-7} алкинил, незамещенный или необязательно замещенный OH, NR_5R_6 или C_{1-4} алкокси; C_{1-2} алкил, C_{1-3} циклоалкил, или R_5 и R_6 могут соединяться с образованием кольца из 5 или 6 атомов, выбранных из O, S, C или N, которое может быть незамещенным, или необязательно замещенным на углероде OH, $(=O)$, галоидом, C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$; C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным OH, галоидом, C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$, или на азоте C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$, $S(=O)_mR_8$, C_{1-6} алкилом или C_{2-6} алкилом, необязательно замещенным OH, галоидом, C_{1-4} алкокси, $C(=O)R_7$, или на сере $(=O)_m$, где m равно 0-2.

R_7 представляет C_{1-8} алкил; C_{1-8} алкил, необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_9$, C_{1-4} алкокси; C_{2-4} алкокси, необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом или C_{1-4} алкокси; или NR_5R_6

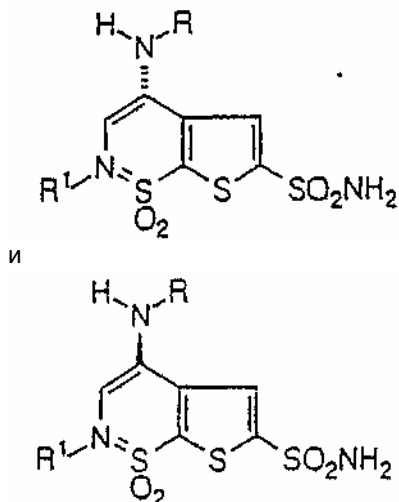
R_8 представляет C_{1-4} алкил; C_{2-4} алкил, необязательно замещенный OH, NR_5R_6 , галоидом, C_{1-4} алкокси или $C(=O)R_7$.

R_9 представляет C_{1-4} алкил; C_{1-4} аминоалкокси, C_{1-3} алкиламино или ди- C_{1-3} алкиламино; и

G представляет $C(=O)$ или SO_2 .

Соединения формулы II описываются и готовятся способами, описанными в патенте США 5153192, который раскрывается и вводится здесь ссылкой.

Предпочтительные соединения формулы II включают соединения формулы:



где R выбирается из $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и R^1 выбирается из $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}$ или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение основано на открытии того, что ИКА, когда применяются локально, могут рассасывать макулярные отеки различных типов. Было найдено, что пациент способен быстро улучшить остроту зрения, что измеряется увеличением количества линий, которые пациент способен прочитать на стандартном табло для зрения после 40 суток лечения ИКА.

Исследование было проведено с использованием TRUSOPT[®], конкретного ингибитора карбоангидразы. Это соединение является известным соединением, применяемым для восстановления внутриглазного давления, как описано в патенте США 4797413.

Использованный ИКА предпочтительно вводился в форме офтальмических фармацевтических композиций в форме для локального применения, таких как растворы, мази или твердые вставки. Составы с этим соединением могут содержать от 0.01 до 5% и особенно от 0.5 до 2% лекарственного средства. Могут быть применены более высокие дозировки, например, около 10%, или более низкие дозировки, при условии, что они обеспечивают дозу эффективную для увеличения скорости потока крови. В качестве однократной дозы 0.001-5.0мг, предпочтительно 0.005-2.0мг, и особенно 0.005-1.0мг соединение применяется для глаза человека.

Фармацевтический препарат, который содержит соединение, может быть подходящим образом смешан с нетоксичным фармацевтическим органическим носителем или нетоксичным фармацевтическим неорганическим носителем. Типичными фармацевтически приемлемыми носителями являются, например, вода, смеси воды и смешивающихся с водой органических растворителей, таких как низшие алканола или аралканола, растительные масла, полиалкиленгликоли, желе на нефтяной основе, этилцеллюлоза, этилолеат, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, изопропилмиристат и другие, обычно применяемые приемлемые носители. Фармацевтический препарат может также содержать нетоксичные вспомогательные вещества, такие как эмульгирующие агенты, консерванты, смачивающие агенты, агенты, представляющие основную часть препарата, и им подобные, как, например, полиэтиленгликоли 200, 300, 400 и 600, карбовоски 1000, 1500, 4000, 6000 и 10000, бактерицидные компоненты, такие как четвертичные аммониевые соединения, соли фенилртути, обладающие, как известно, стерилизующими свойствами в холодных условиях и которые являются не вредными при применении, тимеросаль, метил и пропил парабен, бензиловый спирт, февддтанол, буферные ингредиенты, такие как борат натрия, ацетаты натрия, глюконатные буферы и другие обычные ингредиенты, такие как монолаурат сорбитана, триэтанолламин, олеат, моноальмитат полиоксиэтиленсорбитана, сульфосукцинат диоктил натрия, моноглицерин, тиосорбитол, этилендиамин тетрауксусная кислота и им подобные. Кроме того, могут быть использованы пригодные офтальмические наполнители, в качестве среды носителя для настоящей цели, включающие обычные системы на основе фосфатного буферного наполнителя, изотонические наполнители на основе борной кислоты, изотонические наполнители на основе хлористого натрия, изотонические наполнители на основе бората натрия и им подобные. Фармацевтический препарат может быть также в форме твердой вставки. Например, можно использовать твердый водорастворимый полимер в качестве носителя для лекарственного средства. Полимер, используемый в форме вставки, может быть любым водорастворимым нетоксичным полимером, например, производными целлюлозы, такими как метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (низшее гидроксиалкильное производное целлюлозы), гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза; акрилаты, такие как соли полиакриловой кислоты, этилакрилаты, полиакриламиды; натуральные продукты, такие как желатин, альгинаты, пектины, трагакант, карайя, хондрус, агар, акация; производные крахмала, такие как ацетат крахмала, гидроксиметильные эфиры крахмала, гидроксипропильный крахмал, а также другие синтетические производные, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поливинилметилэфир, полиэтиленоксид, нейтрализованная карбополярная и ксантановая смола и смеси указанных полимеров.

Предпочтительно, твердая вставка готовится из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или из других синтетических материалов, таких как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид или поливинилметилэфир. Гидроксипропилцеллюлоза, один из предпочтительных полимеров для приготовления вставки, является доступной в нескольких полимерных формах, все из которых являются пригодными для приготовления этих вставок. Таким образом, продукт, продаваемый Hercules, Inc. Wilmington, Delaware под торговой маркой KLUCEL[®] такой как KLUCEL HF, HWF, MF, GF, JF, LF и EF,

который предназначается для основы фармацевтического применения, является особенно полезным. Молекулярный вес этих полимеров, пригодных для описанных здесь целей, может составлять, по крайней мере, от 30000 до около 1000000 или более. Аналогично, может быть использован полиэтиленоксид, имеющий молекулярный вес вплоть до 5000000 или выше, и предпочтительно от 100000 до 5000000. Кроме того, например, может быть использован POLYOX™ полимер, поставляемый Union Carbide Co., имеющий молекулярный вес от около 50000 до 5000000 или более и, предпочтительно, от 3000000 до 4000000. Другие конкретные полимеры, которые являются полезными, представляют поливинилпирролидон, имеющий молекулярный вес от около 10000 до около 1000000 или выше, предпочтительно, вплоть до 350000 и особенно, от около 20000 до около 60000; поливиниловый спирт, имеющий молекулярный вес от около 30000 до 1000000 или выше, в частности, около 400000 и особенно, от около 100000 до около 200000; гидроксипропилметил целлюлоза, имеющая молекулярный вес от около 10000 до 1000000 или выше, в частности, вплоть до около 200000 и, особенно, от около 80000 до около 125000; метилцеллюлоза, имеющая молекулярный вес от около 10000 до около 1000000 или выше, предпочтительно вплоть до около 200000 и, особенно, от около 50 до 100000; и CARBOPOL™ (карбоксивиниловый полимер) B.F. Goodrich and Co. обозначенный марками 934940 и 941.

Ясно, что для задач этого изобретения тип и молекулярный вес полимера не являются критическими. Могут быть использованы любые водорастворимые полимеры, имеющие средний молекулярный вес, которые будут растворять полимер и, соответственно, лекарственное средство в течение любого желаемого промежутка времени. Поэтому, могут быть приготовлены вставки с учетом удерживания и, соответственно, эффективности в глазу в течение любого желаемого промежутка времени. Вставка может быть в форме квадрата, треугольника, овала, круга, тороида, полукруга, в форме серпа и им подобных форм. Предпочтительно, вставка выполняется в форме стержня, тороида, овала или серпа. Вставка может быть легко приготовлена, например, растворением лекарственного средства и полимера в пригодном растворителе и выпариванием раствора с получением тонкой пленки полимера, которая может быть затем последовательно разделена для приготовления вставок соответствующего размера. Или же вставка может быть приготовлена нагреванием полимера и лекарственного средства и формованием получающейся смеси в форме тонкой пленки. Предпочтительно, вставки готовятся процедурами формования или экструзии хорошо известными в этой области. Сформованный или экструдированный продукт может быть затем последовательно разделен с получением вставок пригодного размера для того, чтобы легко вводиться в глаз. Например, отлитые пленки или пленки, сформованные прессованием, имеющие толщину от около 0.24мм до около 15.0мм, могут быть подразделены с получением пригодных вставок. Треугольные сегменты из отлитой или прессованной пленки, имеющие толщину между около 0.5мм и 1.5мм, могут быть разрезаны с получением форм, таких как треугольные пластинки 4х5-20мм или овальные формы сравнимого размера. Аналогично, экструдированные стержни, имеющие диаметр между 0.5 и 1.5мм, могут быть разрезаны на подходящие секции с обеспечением желаемого количества полимера. Например, найдено, что стержни 1.0-1.5мм в диаметре и около 20мм в длину являются удовлетворительными. Вставки могут быть также непосредственно получены путем литья под давлением. Предпочтительно, чтобы офтальмические вставки, содержащие лекарственное средство, настоящего изобретения получались таким образом, чтобы они были гладкими и не содержали каких-либо острых углов или концов, которые могут вызвать повреждение глаза. Так как термины гладкие и острые углы или концы являются субъективными терминами, в этой заявке эти термины используются для указания на то, что не будет иметь места чрезмерное раздражение глаза от использования вставки.

Глазные медицинские вставки могут также содержать пластификаторы, буферные агенты и консерванты. Пластификаторы, пригодные для этой цели, должны, конечно, также быть полностью растворимыми в слезных жидкостях глаза. Примеры пригодных пластификаторов, которые могут быть упомянуты, представляют воду, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, триметилолпропан, ди- и трипропиленгликоль, гидроксипропилсахароза и им подобные. Обычно, такие пластификаторы могут быть представлены в офтальмической вставке в количестве, в области от вплоть 1 до около 30 вес. %. Особенно предпочтительным пластификатором является вода, которая присутствует в количествах, по крайней мере, около 5% и вплоть до около 40%. В действительной практике, содержание воды от около 10% до около 20% является предпочтительным, так как она может легко придавать и добавлять желаемую мягкость и гибкость вставке.

Когда пластифицируют твердый лекарственный продукт водой, продукт контактирует с воздухом, обладающим относительной влажностью, по крайней мере, 40% до того как указанный продукт захватит, по крайней мере, около 5% воды и станет более мягким и более гибким. В предпочтительном варианте, относительная влажность воздуха составляет от около 60% до около 99% и контактирование продолжается до тех пор, пока вода не будет присутствовать в количествах от около 10% до около 20%.

Пригодными водорастворимыми консервантами, которые могут быть применены во вставке, являются бисульфат натрия, тиосульфат натрия, аскорбат, бензальконий хлорид, хлорбутанол, тимеросаль, ацетат фенилтрети, борат фенилтрети, парабыны, бензиловый спирт и фенилэтанол. Эти агенты могут присутствовать в количествах от около 0.001 до около 5 вес. % от твердой вставки и, предпочтительно, от около 0.1 до около 2%,

Пригодные водорастворимые буферные агенты представляют собой щелочные и щелочноземельные карбонаты, фосфаты, бикарбонаты, цитраты, бораты и им подобные, такие как фосфат, цитрат, борат, ацетат, бикарбонат и карбонат натрия. Эти агенты могут присутствовать в количествах, достаточных для получения pH системы между от около 5.5 до около 8.0 и, особенно от около 7 до около 8; обычно вплоть до около 2 вес. % от полимера. Вставка может содержать от около 1мг до около 100мг водорастворимого полимера, более конкретно, от около 5 до около 50мг и, особенно, от около 5 до около 20мг. Лекарственное средство присутствует от около 0.1 до около 25вес. % от вставки.

Заявленное применение выполненных в форме для локального применения ингибиторов карбоангидразы для лечения и предупреждения макулярного отека стало задачей изучения для определения того являются ли капли TRUSOPT® эффективными при лечении кистозного макулярного отека. В исследовании субъекту с кистозным макулярным отеком обоих глаз вводили глазные капли

TRUSOPT® дважды ежедневно в виде монотерапии. При флуоресцеин ангиографическом исследовании до лечения, пациент находился в ранней стадии прохождения дифундированного просачивания красителя из расширенных ретинальных капилляров широко распространенных в пределах заднего полюса, индуцировалась интенсивная размытая флуоресценция. В средний промежуток времени протекания процесса, имело место наполнение кист ретинальных ямок среднего размера. После 40 дней, пациента подвергали флуоресцеин ангиографии для определения того оказала ли терапия какое либо влияние на отек. Флуоресцеин ангиография в период после лечения представляла уменьшенное просачивание и первичные небольшие и упакованные агрегаты ретинальных кист, а также улучшение остроты зрения при чтении четырех линий на таблице Снеллена.