

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044204**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.31

(21) Номер заявки
202090735

(22) Дата подачи заявки
2018.09.14

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)

(54) **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ ХЛОПРОКАИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/559,220**

(32) **2017.09.15**

(33) **US**

(43) **2020.06.22**

(86) **PCT/IB2018/057073**

(87) **WO 2019/053657 2019.03.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТЕТИКА С.А. (СН)

(72) Изобретатель:
**Митидьери Аугусто, Донати
Элизабетта, Бьянки Клара (СН)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2005137177**

GARY CASS ET AL: "Randomized double-blind study of the clinical duration and efficacy of nesacaine-mpf 2% and 3% in peribulbar anesthesia", **JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY**, vol. 25, no. 12, 1 December 1999 (1999-12-01), pages 1656-1661, XP055520921, US ISSN: 0886-3350, DOI: 10.1016/50886-3350(99)00265-5 abstract

(57) Представлены дозировки и составы хлорпрокаина для местного применения, включая гели и мази, и способы их изготовления и применения, которые являются эффективными, химически стабильными и физиологически сбалансированными в отношении безопасности и эффективности. Дозировки и составы являются особенно пригодными в ходе офтальмологических процедур и при офтальмологических истираниях или травме, исходя из их переносимости и фармакокинетики.

B1

044204

044204

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к дозированным формам для местного применения и составам хлорпрокаина для индукции местной анестезии и обезболивания, которые являются терапевтически эффективными, химически стабильными и, в частности, пригодны для кратковременных офтальмологических медицинских процедур.

Уровень техники, к которому относится изобретение

Местные анестетики выпускаются в продажу без рецепта для облегчения различных состояний, включающих солнечные ожоги, небольшие ожоги, укусы и ужаливания насекомых, повреждения, вызванные ядовитым плющом, желтинником, ядовитым сумахом, и небольшие порезы и ссадины. Также их используют в ходе небольших хирургических процедур. Стоматологи используют их для обеспечения онемения ткани полости рта перед инъекцией местного анестетика; офтальмологи используют их для обеспечения онемения поверхности глаза при проведении небольших хирургических операций и медицинских процедур; и отоларингологи используют их при проведении процедур в ушном канале. Молекулы, одобренные в качестве местных анестетиков в США и Европе, включают, среди прочих, лидокаин, бензокаин, прилокаин и оксибупрокаин.

Хлорпрокаин HCl представляет собой спинальный анестетик короткого действия, который доступен в Европе и США в инъекционных дозированных формах. Он одобрен в Европе для хирургических процедур, длящихся до 40 минут, и в США для интратекального применения и для обеспечения местной анестезии посредством инфильтрации и блокады периферических нервов. Интратекальный инъекционный состав описан в патенте США № 8969412, выданном Sintetica S.A. Этот состав содержит хлорпрокаин HCl, хлорид натрия и достаточное количество хлористоводородной кислоты для обеспечения pH от 3 до 4. В патенте также описано, что при производстве дозированных форм хлорпрокаина важно работать в бескислородной среде, продуваемой азотом, для предупреждения деградации хлорпрокаина. Другие инъекционные составы хлорпрокаина описаны в одобренной FDA инструкции по применению Nesacaine®. Эти составы содержат хлорпрокаин HCl (1-3%), хлорид натрия и необязательно динатрий EDTA дегидрат и метилпарабен. Эта молекула никогда не была одобрена для местного состава, предположительно, поскольку она является высоко гидрофильной и не проходит через кожу.

Несмотря на эти существующие способы лечения остается потребность в местных анестетиках, в частности, в составах, которые являются прозрачными и стерильными, и пригодны для применения в офтальмологических процедурах. Эти составы должны характеризоваться следующим:

- устойчивое анестезирующее действия без значительной вариабельности между пациентами;
- прогнозируемая длительность анестезирующего действия; и
- кратковременная длительность действия, в частности, для применения в кратковременных медицинских процедурах.

Хлорпрокаин HCl никогда не производился в дозированной форме для местного применения, и он мог бы быть привлекательным, в частности, если преодолеть проблемы стабильности и производства.

Сущность изобретения

После тщательного исследования и экспериментирования изобретатели разработали составы и дозированные формы хлорпрокаина для местного применения со строго определенным профилем анестезии, которые являются стабильными и прозрачными и, в частности, пригодны для применения в небольших офтальмологических хирургических операциях и процедурах. Таким образом, в первом принципиальном варианте осуществления изобретение относится к составу для местного применения для индукции локального обезболивания или анестезии, содержащему: (а) терапевтически эффективное количество хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли для индукции указанного обезболивания или анестезии; (b) один или несколько загустителей; и (с) воду.

Особенно пригодным загустителем является гидроксипропилцеллюлоза, которая, как было обнаружено, оказывает стабилизирующее влияние на хлорпрокаин. В то время как обычно хлорпрокаин должен содержаться в бескислородной среде с продуванием инертным газом, таким как азот, для предупреждения деградации хлорпрокаина, изобретатели открыли, что хлорпрокаин, составленный с гидроксипропилцеллюлозой, не требует продувания инертным газом.

Другие варианты осуществления основаны частично на неизменном анестезирующем действии и длительности действия составов, и медицинских применениях, возможных благодаря этому. Таким образом, в другом варианте осуществления изобретение относится к способу индукции местного обезболивания или анестезии у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающему местное введение указанному млекопитающему состава по настоящему изобретению.

Дополнительные преимущества изобретения указаны частично в описании, которое следует далее, и частично будут очевидными из описания, и могут быть установлены путем применения настоящего изобретения на практике. Преимущества изобретения могут быть реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что как вышеуказанное общее описание, так и приведенное ниже подробное описание, являются только иллюстративными и поясняющими, и не ограничивают заявленное изобретение.

Подробное описание

Определения и употребление терминов.

В настоящей заявке приводятся ссылки на различные публикации. Содержание этих публикаций включено в настоящую заявку в полном объеме для более подробного описания уровня техники, к которому относится настоящее изобретение. Приведенные ссылки также индивидуально и конкретно включены в настоящее описание в качестве ссылок в отношении материала, содержащегося в них, который обсуждается в предложении, на котором ссылка основана (в котором приведена ссылка).

Как используют в описании и формуле изобретения форма единственного числа включает упоминаемые объекты в форме множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Например, термин "фармацевтический эксципиент" относится к одному или нескольким фармацевтическим эксципиентам для применения в описанных в настоящем описании составах и способах.

Как используют в настоящем описании, термин "приблизительно" компенсирует вариабельность, допустимую в фармацевтической промышленности и присущую фармацевтическим продуктам, такую как отличия дозировки продуктов вследствие варьирования при производстве и обусловленной временем деградации продукта. В одном варианте осуществления термин допускает любое варьирование, которое при применении фармацевтических продуктов на практике позволит оцениваемому продукту считаться фармацевтически эквивалентным или биоэквивалентным указанной дозировке. В другом варианте осуществления термин допускает варьирование в пределах 5% от указанной дозировки или концентрации состава.

Термины "проведение лечения" и "лечение", когда их используют в настоящем описании, относятся к медицинскому ведению пациента с намерением вылечить, смягчить, стабилизировать или предупредить заболевание, патологическое состояние, повреждение или нарушение (в совокупности "нарушение"). Этот термин включает активное лечение, которое представляет собой лечение, направленное конкретно на улучшение при нарушении, а также включает этиологическое лечение, которое представляет собой лечение, направленное на устранение причины ассоциированного с ним нарушения. Кроме того, этот термин включает паллиативное лечение, которое представляет собой лечение, предназначенное для облегчения симптомов, а не для излечения нарушения; превентивное лечение, которое представляет собой лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное ингибирование развития нарушения; и поддерживающее лечение, которое представляет собой лечение, используемое для дополнения другой конкретной терапии, направленной на улучшение при нарушении.

Как используют в рамках изобретения, "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для индукции желаемого биологического ответа. Терапевтически эффективное количество или доза зависят от возраста, пола и массы тела пациента и текущего медицинского состояния пациента. Квалифицированный специалист способен определить надлежащие дозировки в зависимости от этих и других факторов в дополнение к настоящему изобретению.

"Фармацевтически приемлемый" означает тот, который полезен для изготовления фармацевтической композиции, которая в общем является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни с биологической, ни с иной точки зрения, и включает композицию, которая является приемлемой для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. "Фармацевтически приемлемые соли" означают соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью.

Когда масса активного ингредиента приведена без упоминания свободного основания или соли активного ингредиента, понятно, что масса может относиться к массе свободного основания или к массе всей соли. Аналогично, когда молекула может существовать в качестве гидрата и приведена масса молекулы, понятно, что масса может относиться к массе гидрата или массе молекулы без гидратирующих молекул воды.

Когда диапазоны выражены в настоящем описании путем указания альтернативных верхних и нижних границ диапазона, будет понятно, что конечные точки могут быть комбинированы любым образом так, чтобы это было математически осуществимо. Таким образом, например, диапазон от 50 или 80 до 100 или 70 альтернативно может быть выражен как ряд диапазонов от 50 до 100, от 50 до 70, и от 80 до 100. Когда ряд верхних границ или нижних границ связан с использованием фразы "и/или", будет понятно, что верхние границы могут быть неограниченными нижними границами или скомбинированы с нижними границами, и наоборот. Таким образом, например, диапазон более 40% и/или менее 80% включает диапазоны более 40%, менее 80%, и более 40%, но менее 80%.

Когда в настоящем описании приведены проценты, концентрации или другие единицы измерения, понятно, что эти единицы измерения представляют собой проценты по массе, если не указано иное.

Обсуждение принципиальных вариантов осуществления.

Изобретение может быть определено на основе нескольких основных вариантов осуществления, которые могут быть скомбинированы любым образом, физически и математически возможным, с получением следующих основных вариантов осуществления.

В первом основном варианте осуществления изобретение относится к составу для местного применения для индукции местного обезболивания или анестезии, содержащему: (а) терапевтически эффек-

тивное количество хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли для индукции указанного местного обезболивания или анестезии; (b) один или несколько загустителей, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозу; и (c) воду.

Во втором основном варианте осуществления изобретение относится к гелю для местного применения для индукции местного обезболивания или анестезии, содержащему: (a) терапевтически эффективное количество хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли для индукции указанного местного обезболивания или анестезии; (b) один или несколько загустителей, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозу; и (c) воду.

В третьем основном варианте осуществления изобретение относится к офтальмологическому гелю для местного применения для индукции местного обезболивания или анестезии, содержащему: (a) терапевтически эффективное количество хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли для индукции указанного местного обезболивания или анестезии; (b) один или несколько загустителей, предпочтительно гидроксиэтилцеллюлозу; и (c) воду.

В четвертом основном варианте осуществления изобретение относится к способу производства состава по настоящему изобретению, включающему смешение хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли, одного или нескольких загустителей, средства для коррекции pH и воды для получения состава.

В пятом основном варианте осуществления изобретение относится к способу индукции местного обезболивания или анестезии у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающему местное введение указанному млекопитающему состава по настоящему изобретению.

Обсуждение подвариантов осуществления состава.

Изобретение может стать более понятным с помощью различных подвариантов осуществления, которые могут модифицировать любые принципиальные варианты осуществления. Эти подварианты осуществления можно комбинировать любым образом, который является осуществимым с математической и физической точки зрения, с получением дополнительных подвариантов осуществления, которые в свою очередь могут модифицировать любые из основных вариантов осуществления.

Пригодные дозированные формы для составов по настоящему изобретению включают гели, лосьоны, мази, пасты и кремы. Концентрация по массе хлорпрокаина в составе, как правило, находится в диапазоне от 1% до 5%, или от 2% до 4%, но наиболее она составляет приблизительно 3%. Хлорпрокаин, как правило, присутствует в качестве соли, и эта концентрация, как правило, основана на массе всей соли, хотя эти проценты также можно использовать, исходя из массы свободного основания. Особенно предпочтительной солью для составов по настоящему изобретению является гидрохлорид.

Загуститель также является важным компонентом состава для обеспечения стабильности состава и его пригодности в медицинских применениях, в частности, офтальмологических применениях. Предпочтительно загуститель обеспечивает прозрачный состав и, тем не менее, легко поддается переработке для получения продукта с подходящей вязкостью и эксплуатационными характеристиками. Подходящие загустители включают, например, производные целлюлозы, натуральные камеди и неорганические соединения. Более конкретные примеры включают метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ксантановую смолу, гуаровую камедь, пектин, силикат алюминия, алюмосиликат магния, диоксид кремния и их комбинации.

Гидроксиэтилцеллюлоза оказалась особенно пригодной для составов по настоящему изобретению в концентрациях по массе в диапазоне от 0,1% до 2,5%. Предпочтительная концентрация по массе гидроксиэтилцеллюлозы находится в диапазоне 0,25% до 2,0% гидроксиэтилцеллюлозы по массе, или от 0,75% до 1,75%, и наиболее предпочтительно она составляет 1,0% или 1,5%.

Для составов также является полезным добавление средства для коррекции pH для предупреждения гидролиза хлорпрокаина. Значение pH состава предпочтительно снижают до pH от 1 до 6, от 2 до 5, или от 3 до 4 с использованием средства для коррекции pH. Подходящие средства для коррекции pH для применения в составах включают хлористоводородную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту и виннокаменную кислоту, причем наиболее предпочтительной является хлористоводородная кислота. В значениях концентрации в составы обычно добавляют хлористоводородную кислоту, эквивалентную от 0,05% до 0,35% или от 0,10% до 0,25% 1 N хлористоводородной кислоте, предпочтительно от 0,13% до 0,17% 1 N хлористоводородной кислоте.

Составы представляют собой составы на водной основе. Воду, используемую в составах, предпочтительно очищают и дегазируют посредством барботирования азота или другого подходящего способа.

В любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, включая конкретные варианты осуществления, описанные в непосредственно следующих ниже абзацах:

концентрация хлорпрокаина HCl в составе может составлять 2-4 мас.%, 2,5-3,5 мас.% или приблизительно 3,0 мас.%;

вязкость состава может составлять 300-1500 мПа·с, 600-1400 мПа·с, 500-900 мПа·с, 600-750 мПа·с, 900-1500 мПа·с, или 1100-1400 мПа·с. Следовательно, гидроксиэтилцеллюлозу можно добавлять в количестве (q.s.), требуемом для достижения какой-либо из вышеуказанных вязкостей;

концентрация гидроксиэтилцеллюлозы в составе может составлять 0,25-2,0 мас.%, 0,5-1,5 мас.%, 0,6-1,4 мас.%, 0,5-1,0 мас.%, 0,6-0,9 мас.%, 0,7-0,8 мас.%, 0,8-1,2 мас.%, или 0,9-1,1 мас.%; и/или рН состава может представлять собой рН 2,5-4,5, рН 2,8-3,8 или рН 3,0-3,4. Следовательно, HCl можно добавлять в количестве (q.s.), требуемом для достижения любого из вышеуказанных уровней рН.

В одном конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; от 0,25 до 2,0% гидроксиэтилцеллюлозы; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8 до 4,0 и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; от 0,6 до 0,9% гидроксиэтилцеллюлозы; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8-4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; от 0,8 до 1,2% гидроксиэтилцеллюлозы; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8-4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; гидроксиэтилцеллюлозу q.s. до 600-1400 мПа·с; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8 до 4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; гидроксиэтилцеллюлозу q.s. до 500-900 мПа·с; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8 до 4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; гидроксиэтилцеллюлозу q.s. до 600-800 мПа·с; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 3,0 до 4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; гидроксиэтилцеллюлозу q.s. до 900-1500 мПа·с; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 2,8 до 4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В другом конкретном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит от 2% до 4% по массе хлорпрокаина HCl; гидроксиэтилцеллюлозу q.s. до 1100-1400 мПа·с; хлористоводородную кислоту q.s. до рН от 3,0 до 4,0; и очищенную воду q.s. до 100%.

В особенно предпочтительном варианте осуществления состав по настоящему изобретению содержит 3% по массе хлорпрокаина HCl; от 0,25 до 2,0% гидроксиэтилцеллюлозы; хлористоводородную кислоту в объеме, эквивалентном от 0,17% до 0,13% 1 Н хлористоводородной кислоте; и очищенную воду q.s. до 100%.

Составы также могут быть охарактеризованы посредством других признаков. Например, в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения состав предпочтительно является стерильным. Кроме того, в любом из вариантов осуществления состав предпочтительно имеет вязкость от 100 до 12000 мПа·с или от 1000 до 10000 мПа·с, или от 4000 до 9000 мПа·с, при определении с использованием вращающегося стержня BrookField DV II+Pro 2 или 3 при 100 об/мин, как описано в разделе 2.2.10 Европейской фармакопеи издания 2016 года. Также состав предпочтительно является либо прозрачным, либо светопропускающим.

Способы лечения.

Составы по настоящему изобретению можно использовать в любом способе, в котором исторически используются местные анестетики, хотя они особенно применимы в офтальмологических способах применения. Было обнаружено, что составы являются эффективными для индукции локальной анестезии или обезболивания на поверхности роговицы, и их можно использовать в ходе глазной хирургической операции или в случае истирания или травмы роговицы. Особенно пригодные хирургические операции для применения настоящего изобретения на практике включают, например, хирургическую операцию на катаракте, лечение макулопатии, общепринятую хирургическую операцию по поводу глаукомы, витректомию, хирургические операции против диабетической нефропатии и различные лазерные хирургические операции, включая лазерную кератопластику in situ и фоторефракционную кератэктомию.

Составы индуцируют локальное обезболивание или анестезию в глазу, и они осуществляют это, не индуцируя значительное раздражение.

Способы изготовления.

Составы по настоящему изобретению можно изготавливать с использованием общепринятых способов производства, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (22d edition), хотя было сделано несколько открытий для улучшения производства.

Например, было открыто, что составы могут быть подвергнуты обработке в присутствии воздуха без продувания азотом. Таким образом, например, готовый состав можно помещать в подходящие контейнеры, такие как саше, пробирки, банки и флаконы, в присутствии воздуха.

В то время как лекарственный продукт может быть упакован в упаковки различных форматов, предпочтительным форматом упаковки является однодозовый формат с содержанием приблизительно от 0,5 до 2 граммов геля. Например, лекарственное средство может быть упаковано в конверт из двух нахо-

дящихся друг напротив друга листов, склеенных по периферии, который разрывают на одном конце перед применением и гель выдавливают из контейнера. Предпочтительной упаковкой является однодозовый флакон из полиэтилена низкой плотности, такого как 1840 Н LDPE от LyondellBasell Industries N.V., Rotterdam Netherlands.

Кроме того, изобретатели разработали способ стерилизации раствора лекарственного средства перед смешением с гелеобразными эксципиентами. Это осуществляют с использованием стерилизации фильтрованием раствора лекарственного средства через гидрофильную кассету, имеющую ширину пор от 0,22 до 0,45 микрометров.

В одном варианте осуществления, который является особенно пригодным для получения составов более высокой вязкости, способ смешения всех ингредиентов состава подразделен на несколько отдельных стадий, включающих (а) смешение указанных одного или нескольких загустителей, указанного средства для коррекции рН и воды для получения плацебо-матрикса, (b) термическую стерилизацию плацебо-матрикса, (с) смешение хлорпрокаина или его фармацевтически приемлемой соли с водой или необязательно средством для коррекции рН с получением раствора лекарственного средства, (d) стерилизацию раствора лекарственного средства путем фильтрования указанного раствора лекарственного средства через фильтр, имеющий ширину пор от 0,22 до 0,45 мкм, и (е) смешение плацебо-матрикса и раствора лекарственного средства с получением указанного состава.

В этом варианте осуществления может соблюдаться одно или все из следующих условий:

хлорпрокаин можно растворять в воде при приблизительно 40°C до концентрации 0,06-0,1 г/мл, чтобы гарантировать полную солюбилизацию хлорпрокаина без осаждения;

раствор хлорпрокаин/вода можно подкислять HCl при приблизительно 40°C, чтобы стабильность или растворимость хлорпрокаина не изменялась; таким образом, не влияя ни на деградацию API, ни на его растворимость;

плацебо-матриксу можно позволять охладиться перед добавлением раствора лекарственного средства;

раствор хлорпрокаин/вода можно переносить посредством стерилизации фильтрованием в раствор гидроксиэтилцеллюлоза/плацебо-матрикс;

остаток в емкости, использованной для смешения хлорпрокаина и воды, можно промывать приблизительно 5% воды и добавлять обратно в смесь хлорпрокаин/гидроксиэтилцеллюлоза.

Независимо от способа изготовления, предпочтительным загустителем является гидроксиэтилцеллюлоза в количестве, которое обеспечивает желаемую вязкость, и предпочтительным средством для коррекции рН является хлористоводородная кислота (1 Н), способ предпочтительно включает смешение 3% по массе хлорпрокаина HCl, от 0,25 до 2,0% гидроксиэтилцеллюлозы, хлористоводородной кислоты q.s. до рН 3,0-4,0 (или в объеме, эквивалентном от 0,17% до 0,13% 1 Н хлористоводородной кислоты) и очищенной воды q.s. до 100% с получением состава.

Примеры

В приведенных ниже примерах были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении чисел (например, количества, температура и т.д.), однако следует учитывать некоторые погрешности и отклонения. Приведенные ниже примеры приведены для предоставления специалистам в данной области полного раскрытия и описания того, как способы, заявленные в изобретению, проводят и оценивают, и они предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают их изобретением.

Пример 1. Изготовление составов.

С использованием исходных материалов, описанных в табл. 1а, изготавливали гели с 3% хлорпрокаином, имеющие составы, приведенные в таблицах 1b и 1с, следующим образом.

Таблица 1а

Перечень исходных материалов

Исходный материал - торговое название	Фаза
Очищенная вода	A
Гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol 250 M Pharma™)	B
Хлорпрокаина гидрохлорид	C
Хлористоводородная кислота 1 Н	D

В подходящем устройстве для смешения, оборудованном мешалкой и гомогенизатором, В добавляли небольшими порциями к А при перемешивании до тех пор, пока не образовывался однородный гель без недиспергированных частиц. При необходимости смесь можно было нагревать вплоть до 60°C. Затем смесь охлаждали при перемешивании до тех пор, пока она не достигала температуры 25-28°C. Затем добавляли С и перемешивали до полного образования однородного геля без недиспергированных частиц. Затем рН доводили до 2,70-4,00 добавлением D, и смесь стерилизовали через стерильный фильтр, имеющий размер пор от 0,22 до 0,45 мкм.

Таблица 1b

Состав 1

Исходные материалы	Назначение	%
Очищенная вода	Растворитель	96,330
Гидроксиэтилцеллюлоза	Загуститель	0,500
Хлорпрокаина гидрохлорид	Активный фармацевтический ингредиент	3,000
Хлористоводородная кислота 1 Н	Модификатор pH	0,170
Итого		100,000

Таблица 1c

Состав 2

Исходные материалы	Назначение	%
Очищенная вода	Растворитель	95,850
Гидроксиэтилцеллюлоза	Загуститель	1,000
Хлорпрокаина гидрохлорид	Активный фармацевтический ингредиент	3,000
Хлористоводородная кислота 1 Н	Модификатор pH	0,150
Итого		100,000

Сходный состав можно получать с использованием еще более высокой концентрации гидроксиэтилцеллюлозы (такой как 1,5%), используя по существу те же соотношения эксципиентов, что и в составах 1 и 2, и способов, описанных в настоящем описании.

Пример 2. Альтернативный способ производства и составы.

С использованием исходных материалов, по существу как описано в табл. 1a, получали гели с 3% хлорпрокаином, имеющие составы, приведенные в табл. 2b, в соответствии с схемой последовательности процесса, приведенной в табл. 2a:

Таблица 2а

Схема последовательности процесса:

Фаза API	Фаза геля	Контроль в ходе процесса, фаза API	Контроль в ходе процесса, фаза геля
Добавление приблизительно 40% воды для инъекций	Добавление приблизительно 40% воды для инъекций		
Охлаждение при 40°C	Охлаждение при 40°C		
Добавление хлорпрокаина и перемешивание до полного растворения	Добавление гидроксиэтилцеллюлозы и перемешивание до полного растворения		
Коррекция pH до 3,0 с использованием 1 Н HCl		Внешний вид, pH, биологическая нагрузка	Внешний вид, pH, биологическая нагрузка
Стерилизация фильтрованием	Стерилизация нагреванием (F ₀)	Тест целостности на фильтре	
Перенос		Контроль в ходе процесса	
	Дополнение недостающим количеством воды	pH, вязкость	
	фильтрование с целью осветления (45 микрон)		
	Заполнение	Масса содержимого	
	Вторичное упаковывание	испытание на герметичность	

Таблица 2b

Составы

Номер испытания	E08	E09	E10	E11	E12	E13
Компоненты	Соотношения (м/м) %					
Хлорпрокаин HCL	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Natrosol*	1,0	0,75	1,5	1,25	1,0	1,15
Очищенная вода (фаза геля)	41,0	41,0	41,0	41,0	41,0	41,0
Очищенная вода (фаза API)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Очищенная вода (промывание)	~5,0	~5,0	~4,5	~4,75	~5,0	~5,0
HCl (1 Н или 10%)	Вплоть до pH 3,0-4,0					

*Категория Н или ННХ в зависимости от целевой вязкости (Н для E08, ННХ для других испытаний)

Вязкость составов, описанных в табл. 2В, количественно определяли с использованием вращающегося стержня BrookField DV II-Pro 2 или 3 при 100 об/мин, как описано в разделе 2.2.10 Европейской фармакопеи издания 2016 года. Результаты измерения вязкости представлены в табл. 3с.

Таблица 3с

Результаты измерения вязкости

	E08	E09	E10	E11	E12	E13
Вязкость (мПа с)	660	660	Более 3500	2320	1308	1577
Промышленная осуществимость	Да	Да	Низкая вероятность	Низкая вероятность	Да	Да, вероятно

Пример 3. Испытания стабильности составов.

Составы, описанные в таблицах 1b и 1с, тестировали в отношении стабильности после хранения в течение шести месяцев при 20°C±5°C в защищенном от света месте в двух типах упаковок: стеклянные упаковки и стеклянные флаконы с бутиловой пробкой и алюминиевым колпачком. Способы проведения анализов стабильности описаны в табл. 3а. Результаты тестирования стабильности приведены в табл. 3б.

Таблица 3а

Тестируемые изделия и методики анализа

Тестируемое изделие	Методика анализа
Внешний вид	Визуальный
рН (как есть)	рН-метр: MetrOhm 744 (Rif DM12); Ref. Ph Eur 2.2.3 текущее издание
Вязкость (мПа с)	Стержень BrookField DV II-Pro, 100 об/мин Ref. Ph Eur 2.2.10, текущее издание*
Анализ хлорпрокаина HCl, %	ВЭЖХ
Примесь АСВА % (ВЭЖХ)	ВЭЖХ
Примесь гидроксипрокаина % (ВЭЖХ)	ВЭЖХ
Неизвестные примеси	ВЭЖХ
Общее содержание примесей % (известные+неизвестные) (ВЭЖХ)	ВЭЖХ

* 2-скоростной стержень использовали для 90 мПа для состава 1; 3-скоростной стержень использовали для 400 мПа для состава 2.

Таблица 3б

Стабильность состава 1

Испытание	T ₀	T _{6mo} (до стерилизации)	T _{6mo} (после стерилизации)
Внешний вид	пройден	пройден	пройден
рН	3,6	3,2	не проверялось
хлорпрокаин HCl (%)	105,48	103,88	104,10
Общее содержание примесей (%)	0,402	0,679	0,653

Таблица 3с

Стабильность состава 2

Испытание	T ₀	T _{6mo} (до стерилизации)	T _{6mo} (после стерилизации)
Внешний вид	пройден	пройден	пройден
pH	3,39	3,21	не проверялось
хлорпрокаин HCl (%)	107,18	111,47	105,72
Общее содержание примесей (%)	0,408	0,727	0,662

Пример 3. Испытание эффективности у кроликов.

Обезболивающий эффект составов хлорпрокаина HCl после однократного вливания кроликам-альбиносам оценивали с использованием описанного ниже протокола. В это исследование включали восемнадцать животных, и их подразделяли на 6 групп по три животных в каждой. Исследуемые составы, состав отрицательного контроля и положительный контроль вливали (50 мкл на введение) в правый глаз на 1 и 5 сутки и в левый глаз на 2 сутки. Протестированные составы описаны в табл. 3а.

Таблица 3а

Тестируемые составы

Группа №	Лечение	Животные №
1	Гель с 3% хлорпрокаином HCl (Состав 1)	1, 2, 3
2	Гель с 3% хлорпрокаином HCl (Состав 2)	4, 5, 6
3	Гель с 5% хлорпрокаином	7, 8, 9
4	Жидкость с 3% хлорпрокаином HCl	10, 11, 12
5	Отрицательный контроль (NaCl 0,9%)	13, 14, 15
6	Положительный контроль Sebesine® (0,4% раствор оксибупрокаина HCl)	16, 17, 18

Исследование было организовано с двумя стадиями: на стадии 1 определяли наименьший стимул (т.е. пороговая длина нейлоновой нити), необходимый для индукции мигательного рефлекса у животных после вливаний каждого из лекарственных средств. Тестировали несколько длин нейлона для определения наиболее короткой длины. Эта стадия навела на мысль об интенсивности силы анестезии для каждого соединения через 5 и 15 минут, и идентифицировала единую длину нити (2,1 см) для применения на следующей стадии.

На стадии 2 проводили оценку длительности анестезии с использованием выбранного порогового значения. Оценивали все лекарственные средства за исключением животных, которых тестировали средством 3, вследствие непереносимости, наблюдаемой для дозы 5%. Длительность обезболивания для каждой группы тестировали с использованием одной и той же длины нейлоновой нити, определенной на стадии 1, так что интенсивность механического стимула была одинаковой для всех групп. На этой стадии оценивали начало эффекта и длительность эффекта при данном уровне механического стимула.

Составы 1 и 2 хорошо переносились, несмотря на их низкое значение pH. На 1 стадии составы 1 и 2 были наиболее эффективными тестируемыми средствами (по сравнению с положительным контролем) с точки зрения глубины анестезии, а за ними следовал состав 4. На 2 стадии анестезирующее действие наблюдалось от 5 мин после вливания до 45 мин для состава 1, 60 мин для состава 2, 20 мин для состава 4, и 90 мин для Sebesine®. Не наблюдали анестезирующего действия для отрицательного контроля. Исходя из этих испытаний, также можно было использовать еще более вязкий состав с большей длительностью действия, при использовании, например, 1,5% или 2% гидроксипропилцеллюлозы.

Другие варианты осуществления

Другие варианты осуществления изобретения станут очевидными специалистам в данной области с учетом описания и при применении на практике изобретения, описанного в настоящем описании. Подразумевается, что описание и примеры следует считать только иллюстративными, причем истинный объем и сущность изобретения указаны в приведенной ниже формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологический состав в форме геля для местного применения для индукции местного обезболивания или анестезии, содержащий:
 - a) 3% хлорпрокаина гидрохлорида;
 - b) от 0,5 до 1,5 гидроксиэтилцеллюлозы в качестве загустителя;
 - c) хлористоводородную кислоту в количестве достаточном для придания составу рН от 2,8 до 4,0; и
 - d) воду.
2. Состав по п.1, содержащий гидроксиэтилцеллюлозу в количестве достаточном для придания вязкости от 300 до 1500 мПа·с.
3. Состав по п.1 или 2, содержащий:
 - a) 3% по массе хлорпрокаина HCl;
 - b) от 0,6% до 1,4% гидроксиэтилцеллюлозы;
 - c) хлористоводородную кислоту в количестве достаточном для придания составу рН от 2,8 до 4,0; и
 - d) очищенную воду q.s. до 100%.
4. Состав по п.2, содержащий:
 - a) 3% по массе хлорпрокаина HCl;
 - b) гидроксиэтилцеллюлозу в количестве достаточном для придания вязкости от 600 до 1400 мПа·с;
 - c) хлористоводородную кислоту в количестве достаточном для придания составу рН 2,8-4,0; и
 - d) очищенную воду q.s. до 100%.
5. Состав по любому из предшествующих пунктов, где состав является стерильным.
6. Состав по любому из предшествующих п.п., где вода представляет собой воду, дегазированную барботированием азота.
7. Состав по любому из предшествующих пунктов, имеющий вязкость от 300 до 1500 мПа·с при определении с использованием стержня BrookField DV II+Pro Spindle 3 при 100 об/мин, как описано в разделе 2.2.10 Европейской фармакопеи издания 2016.
8. Состав по любому из предшествующих пунктов в форме однодозовой упаковки, содержащей от 0,5 до 2 г геля.
9. Состав по любому из предшествующих пунктов, который является прозрачным или светопропускающим.
10. Состав по любому из предшествующих пунктов, способный проходить через гидрофильную кассету, имеющую ширину пор от 0,22 до 0,45 мкм при от 40°C до 70°C под давлением воздуха или азота.

