

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292767** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.24

(51) Int. Cl. *A61L 2/00* (2006.01)
A61L 2/02 (2006.01)
A61L 12/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.30

(54) СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ РАСТВОРА, ОБРАЗУЮЩЕГО ТИМОЛОЛСОДЕРЖАЩИЙ ГЕЛЬ, АСЕПТИЧЕСКИМ ФИЛЬТРОВАНИЕМ

(31) **202011014180**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.03.31**

**Сингх Маниш Кумар, Джана Сай
Киран, Харвалкар Маллинат, Део
Кишор, Бахри Дипак (IN)**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2021/052635**

(87) **WO 2021/198911 2021.10.07**

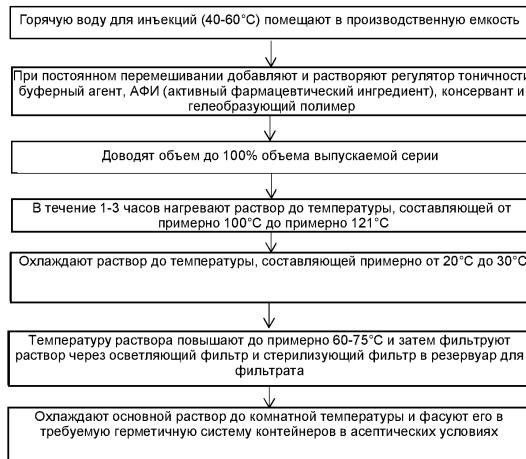
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**СЕНТИСС ФАРМА ПРАЙВИТ
ЛИМИТЕД (IN)**

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к способу стерилизации офтальмологической композиции, содержащей тимолол или его соль, необязательно совместно с фармацевтически приемлемым(и) агентом(ами), при этом стерилизацию осуществляют посредством асептического фильтрования. Настоящее изобретение также относится к способу стерилизации путем оптимизации параметров способа и варьирования продолжительности нагревания при температуре с обеспечением регулирования вязкости офтальмологической композиции посредством метода асептического фильтрования, при этом указанное фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм. Способ прост и экономичен.



A1

202292767

202292767

A1

СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ РАСТВОРА, ОБРАЗУЮЩЕГО ТИМОЛОЛ-СОДЕРЖАЩИЙ ГЕЛЬ, АСЕПТИЧЕСКИМ ФИЛЬТРОВАНИЕМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических наук. Настоящее изобретение относится к способу стерилизации офтальмологической композиции, которая включает тимолол или его соль, необязательно совместно с фармацевтически приемлемым агентом (агентами), при этом стерилизацию осуществляют посредством асептического фильтрования.

Настоящее изобретение также относится к способу стерилизации путем оптимизации параметров способа и варьирования продолжительности нагревания при температуре с обеспечением регулирования вязкости офтальмологической композиции посредством метода асептического фильтрования, при этом указанное фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм. Способ прост и экономичен.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Стерильность лекарственного средства является чрезвычайно важным параметром для фармацевтической промышленности, выпускающей стерильные продукты, такой как производство офтальмологических изделий, и получение стерильного офтальмологического фармацевтического продукта часто является технически сложной задачей. Регуляторными органами устанавливается, что “во всех случаях, когда это возможно, продукты, предназначенные для стерильного использования, должны проходить окончательную стерилизацию нагреванием в содержащем их итоговом контейнере, и в тех случаях, когда проведение окончательной стерилизации нагреванием невозможно из-за нестабильности препарата или несовместимости с типом упаковки (например, пластиковые бутылки-пипетки для глазных капель), следует рассмотреть альтернативный способ стерилизации”.

Стерилизация может быть осуществлена с применением других методик, таких как стерилизация влажным или сухим нагреванием, облучение ионизирующим излучением, обработка этиленоксидом (или другими подходящими газообразными стерилизующими агентами) или фильтрование с последующим заполнением стерильных контейнеров с

итоговым содержимым в асептических условиях. Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки.

Для обеспечения стерильности продукта в фармацевтической промышленности обычной практикой является проведение стерилизации вязких офтальмологических лекарственных форм влажным нагреванием/водяным паром, например, автоклавированием или нагреванием *in situ*. Стерилизация включает нагревание стерилизуемого офтальмологического раствора или суспензии до температуры 121°C в течение примерно 15-20 минут. Однако во многих случаях это нежелательно по причине чувствительности лекарственного средства или вспомогательных веществ к нагреванию, несовместимости вспомогательных веществ и лекарственного средства при повышенной температуре и общих связанных с обработкой затрат. Дополнительно, в случае вязкого фармацевтического препарата, нагревание часто меняет физические признаки препарата, такие как внешний вид и вязкость, в результате изменения свойств применяемого полимера.

Далее асептические методики могут быть применены при получении офтальмологических растворов, содержащих стойкие к нагреванию полимеры. Согласно таким методикам, раствор полимера готовят отдельно и затем стерилизуют автоклавированием. Активный ингредиент и другие ингредиенты могут быть растворены в воде для инъекций и простерилизованы фильтрованием. Раствор полимера и раствор активного ингредиента смешивают и дополняют до требуемого объема асептическим способом. Этот способ очень сложен, и проведение стерильных операций всегда связано с высокими рисками.

В документе US 4861760 рассмотрена фармацевтическая композиция, предназначенная для контакта с физиологической жидкостью, отличающаяся тем, что указанная композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для превращения в гель *in situ*; при этом указанная композиция содержит в водном растворе по меньшей мере один полисахарид такого типа, который подвергается фазовому превращению жидкость-гель *in situ* в результате повышения ионной силы указанной физиологической жидкости.

В документе WO 2000035439 A1 предложен способ получения композиции топических бета-блокаторов, имеющей повышенную эффективность, в котором готовый продукт подвергают автоклавированию и помещают в стерильную упаковку.

При разработке лекарственной формы, содержащей раствор, образующий офтальмологический гель, включающий тимолол, авторы настоящего изобретения

разработали простую методику, которая позволяет не выполнять стерилизацию водяным паром или автоклавирование офтальмологических лекарственных форм для превращения продукта в стерильный.

5 Неожиданно было обнаружено, что асептическое фильтрование раствора для офтальмологического введения, включающего тимолол или его соль, наиболее предпочтительно, малеат тимолола, и один или более фармацевтически приемлемых агентов, может придавать офтальмологической лекарственной форме такую же стерильность, которая достигается стерилизацией водяным паром, автоклавированием и/или асептическим смешиванием, причем фильтрование осуществляют в асептических
10 условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Новизна состоит в способе стерилизации с помощью асептического фильтрования и в том, что авторы изобретения оптимизировали параметры способа посредством варьирования продолжительности нагревания при соответствующей температуре с обеспечением
15 регулирования вязкости офтальмологической композиции согласно настоящему изобретению, и, соответственно, фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Главная задача настоящего изобретения состоит в обеспечении способа стерилизации путем оптимизации параметров способа и варьирования продолжительности нагревания при температуре с обеспечением регулирования вязкости офтальмологической композиции посредством метода асептического фильтрования, при этом указанное фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной
25 очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Другая задача настоящего изобретения состоит в предложении стерилизации офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, где стерилизацию осуществляют
30 посредством асептического фильтрования.

Другая задача состоит в предложении способа стерилизации офтальмологической согласно настоящему изобретению, где способ представляет собой методику асептического

фильтрования, согласно которой фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

5 Другая задача настоящего изобретения состоит в предложении асептически расфасованной офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, где указанная композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ* после введения.

10 Другая задача настоящего изобретения состоит в предложении фармацевтических композиций, в частности, офтальмологических композиций и средств доставки лекарственного средства, которые подходят для введения в виде жидкостей и превращаются в гель при контакте с глазом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

15 На Фиг. 1 представлена блок-схема способа получения раствора, образующего тимолол-содержащий гель, стерилизуемого асептическим фильтрованием.

На Фиг. 2 представлено влияние температуры и продолжительности нагревания на вязкость композиции согласно изобретению. Подробности представлены ниже:

Опыт	Температура и продолжительность нагревания	Вязкость (сантиПуаз)
Опыт-1	121°C в течение 20 минут	114,7
Опыт-2	121°C в течение 20 минут	146,9
Опыт-3	100°C в течение 60 минут	410
	100°C в течение 120 минут	271
	100°C в течение 180 минут	243
	100°C в течение 240 минут	226
Опыт-4	110°C в течение 150 минут	58,35
Опыт-5	110°C в течение 120 минут	102,9

20 На Фиг. 3 представлено сравнение вязкости коммерчески доступных образцов и испытуемых образцов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу стерилизации офтальмологической композиции, включающей тимолол или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, где стерилизацию осуществляют посредством асептического фильтрования.

Настоящее изобретение относится к стерилизации офтальмологической композиции асептическим фильтрованием, где фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Настоящее изобретение относится к способу стерилизации, включающему оптимизацию параметров способа варьированием продолжительности нагревания при соответствующей температуре с целью регулирования вязкости офтальмологической композиции, где стерилизацию осуществляют асептическим фильтрованием, а именно, через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Настоящее изобретение относится к асептически расфасованным офтальмологическим композициям, включающим тимолол или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно малеат тимолола, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами.

Настоящее изобретение также относится к асептически расфасованной офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, где указанная композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ*.

Кроме того, настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям. В частности, настоящее изобретение относится к офтальмологическим композициям и средствам доставки лекарственного средства, которые подходят для введения в виде жидкости (жидкостей) и превращаются в гель при контакте с глазом.

Малеат тимолола имеет следующее химическое наименование: соль (-)-1-(трет-бутиламино)-3-[(4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]-2-пропанола малеат (1:1). В

структуре малеата тимолола имеется асимметрический атом углерода, и малеат тимолола предоставлен в виде левовращающего изомера.

5 В одном из вариантов реализации настоящего изобретения офтальмологическая композиция согласно изобретению включает от примерно 0,01 до 1% (масс./об.) бета-блокатора, предпочтительно примерно от 0,1 до 0,5% (масс./об.).

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу получения офтальмологической композиции, в котором процедура включает получение основного раствора, включающего другие ингредиенты и активные ингредиенты, и последующую тепловую обработку основного раствора в технологической емкости.

10 Кроме того, способ включает стерилизацию раствора, образующего тимолол-содержащий гель, асептическим фильтрованием, где фильтрование нагретого раствора осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм, затем производят асептическое смешивание основного раствора и асептическую расфасовку (заполнение).
15

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу стерилизации, созданному посредством оптимизации параметров способа, включающей варьирование продолжительности нагревания при соответствующей температуре с целью регулирования вязкости офтальмологической композиции, включающей тимолол или его
20 фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно малеат тимолола, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами.

В других вариантах реализации стерилизацию осуществляют асептическим фильтрованием, где фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим
25 фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к асептически расфасованной офтальмологической лекарственной форме в виде раствора, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, которая предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для
30 образования геля *in situ*.

Другой аспект относится к способу получения офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, активируемый ионами гелеобразующий полимер и необязательно фармацевтически приемлемые агенты, где указанный способ включает стерилизацию офтальмологической композиции асептическим фильтрованием.

- 5 Согласно другому аспекту, активируемый ионами гелеобразующий полимер представляет собой геллановую камедь и является единственным гелеобразующим полимером, который может подвергаться гелеобразованию при контакте с глазом.

Согласно одному из аспектов, тимолол может присутствовать в виде малеата тимолола. Офтальмологические композиции согласно настоящему изобретению включают
10 терапевтически эффективное количество тимолола или его соли в виде гелеобразующего раствора.

Офтальмологическая композиция согласно настоящему изобретению может быть получена с использованием фармацевтически приемлемых агентов. Фармацевтически приемлемые агенты могут быть выбраны из одного или более следующих: консерванта, гелеобразующих
15 полисахаридов, хелатирующего агента, регулятора тоничности, буферного агента, загустителя, поверхностно-активных веществ, солюбилизующих агентов, стабилизирующих агентов, регулятора рН и/или скользящих веществ и подобных агентов.

Подходящие гелеобразующие полисахариды включают ксантановую камедь, камедь бобов рожкового дерева, геллановую камедь, каррагенаны и комбинации перечисленных веществ.

20 Согласно одному из аспектов настоящего изобретения, офтальмологическая композиция содержит от примерно 0,1% до примерно 2,0% масс. геллановой камеди. Геллановая камедь способна превращаться из жидкости в твердую фазу, и образует гель при контакте с глазом.

Консерванты включают, без ограничений, хлорид бензалкония, бромид бензододециния, ацетат фенилртути, хлорбутанол, бензиловый спирт, парабены и тимеросал.
25 Предпочтительно консервант представляет собой хлорид бензалкония, и более предпочтительно консервант представляет собой бромид бензододециния.

Хелатирующие агенты, подходящие для задач настоящего изобретения, включают, без ограничений, этилендиаминтетраацетатные соли, такие как этилендиаминтетраацетат
динатрия, этилендиаминтетраацетат кальция-динатрия, этилендиаминтетраацетат натрия,
30 этилендиаминтетраацетат тринатрия и этилендиаминтетраацетат дикалия.

Регуляторы тоничности включают, без ограничений, маннит, сорбит, хлорид натрия, борат натрия и подобные вещества, а также их смеси.

Загустители, подходящие для задач настоящего изобретения включают, без ограничений, один или более из следующих: гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, геллановую камедь, поливинилпирролидон, карбополы и подобные вещества.

Согласно другому аспекту, офтальмологические композиции согласно настоящему изобретению вводят в жидкой форме, такой как глазные капли, и вводят таким образом, каким обычно вводят глазные капли.

10 Согласно другому аспекту, настоящим изобретением предложена стерильная офтальмологическая композиция, включающая тимолол или его фармацевтически приемлемые соли, для лечения повышенного внутриглазного давления у пациентов, страдающих внутриглазной гипертензией или открытоугольной глаукомой.

Согласно другому аспекту, настоящим изобретением предложен новый, упрощенный и эффективный способ получения стерильной офтальмологической композиции, включающей тимолол или его фармацевтически приемлемые соли в гелеобразующем растворе.

В одном из предпочтительных вариантов реализации величина рН офтальмологической композиции составляет от примерно 5,0 до примерно 7,5, предпочтительно от примерно 5,5 до примерно 7,1, и осмоляльность офтальмологической композиции составляет от примерно 250 мОсмоль/кг до примерно 350 мОсмоль/кг.

Может быть применен любой фармацевтически приемлемый упаковочный материал, предпочтительно упаковочный материал, подходящий для содержания офтальмологического фармацевтического препарата, более предпочтительно стерильной офтальмологической композиции.

Фармацевтически приемлемые упаковочные материалы включают, без ограничений, полиэтилен низкой плотности ("ПЭНП"), полиэтилен высокой плотности ("ПЭВП"), полипропилен, полистирол, поликарбонат, сложные полиэфиры (такие как полиэтилентерефталат и полиэтиленнафталат), нейлон, поливинилхлорид, поливинилиденхлорид, политетрафторэтилен и другие материалы, известные специалистам в данной области техники. Особенно предпочтительными являются гибкие

бутылки, полученные из ПЭНП, ПЭВП или полипропилена или включающие указанные материалы.

5 В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению стерильна, и ее предпочтительно фасуют в стерильные контейнеры многоразового использования или одноразового использования, предпочтительно в контейнеры одноразового использования.

10 В другом варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению стерильна, и ее предпочтительно фасуют в стерильные контейнеры многоразового использования или одноразового использования, предпочтительно в контейнеры многоразового использования.

Предпочтительные контейнеры включают бутылки, предпочтительно бутылку-пипетку (например, бутылку или ампулу, подходящую для закапывания композиции), более предпочтительно, бутылку или пипетку одноразового или многоразового использования. Контейнеры предпочтительно стерилизуют, предпочтительно до заполнения. Для 15 стерилизации контейнеров может быть применен любой подходящий способ, который может быть подобран специалистом в данной области техники. Некоторые предпочтительные способы включают облучение гамма-излучением и/или обработку газообразным этиленоксидом.

20 Для асептического фильтрования фармацевтических офтальмологических лекарственных форм на водной основе доступны различные стерилизующие мембранные фильтры, изготовленные, например, из ацетата целлюлозы, нейлона, простого полиэфирсульфона (ПЭС), полипропилена (ПП), поливинилдифторида (ПВДФ) и подобных материалов.

Основной вариант реализации настоящего изобретения относится к способу получения стерильной офтальмологической композиции, включающему:

25 а) загрузку в производственную емкость горячей воды при температуре, составляющей от примерно 40°C до примерно 60°C, предпочтительно примерно 50°C;

б) получение раствора посредством добавления и растворения маннита, трометамин, малеата тимолола, бензододециния бромид и геллановой камеди при постоянном перемешивании и доведение до 100% объема;

30 в) нагревание раствора, полученного в этапе (б), до температуры, составляющей примерно 100°C до примерно 121°C, посредством пропускания водяного пара через рубашку

производственной емкости в течение периода, примерно составляющего от 1 до 3 часов с обеспечением снижения вязкости раствора до требуемых величин;

d) охлаждение раствора, полученного на этапе (с), до комнатной температуры ($25 \pm 5^\circ\text{C}$);

5 e) повышение температуры раствора, полученного в этапе (d), до температуры, составляющей от примерно 60°C до примерно 75°C с получением вязкого раствора;

f) асептическое фильтрование вязкого раствора, полученного на этапе (e), через осветляющий фильтр с размером пор 0,45 мкм (фильтр предварительной очистки) с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм для стерилизации основного раствора; и

10 g) заполнение профильтрованного раствора в асептических условиях в в трехсекционные флаконы.

В другом варианте реализации настоящего изобретения способ не включает автоклавирование малеата тимолола.

15 В другом варианте реализации настоящего изобретения способ стерилизации не включает автоклавирование офтальмологической композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения нагревание раствора предпочтительно осуществляют при температуре, составляющей от примерно 105°C до примерно 115°C .

20 В другом варианте реализации настоящего изобретения вязкость композиции регулируют посредством оптимизации продолжительности нагревания раствора в течение 2 часов.

В другом варианте реализации настоящего изобретения офтальмологическая композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ* после введения.

25 Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу получения стерилизованной офтальмологической композиции, включающей эффективное количество тимолола или его соли, при этом способ включает стерилизацию офтальмологической композиции, которую обеспечивают асептическим фильтрованием.

В другом варианте реализации настоящего изобретения фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр.

5 В другом варианте реализации настоящего изобретения осветляющий фильтр предварительной очистки имеет поры размером 0,45 мкм, и стерилизующий фильтр имеет поры размером 0,2 мкм.

10 Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу получения офтальмологической композиции, включающей эффективное количество тимолола или его соли, при этом способ включает стерилизацию офтальмологической композиции асептическим фильтрованием, и фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм при температуре, составляющей от примерно 60°C до примерно 75°C.

15 В другом варианте реализации настоящего изобретения офтальмологическая композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ* после введения.

В другом варианте реализации настоящего изобретения офтальмологическая композиция подходит для введения в виде жидкости (жидкостей) и превращается в гель при контакте с глазом.

20 В другом варианте реализации настоящего изобретения офтальмологическая композиция включает тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, и стерилизацию осуществляют посредством асептического фильтрования.

25 В другом варианте реализации настоящего изобретения величина рН офтальмологической композиции составляет от примерно 5,0 до примерно 7,5, предпочтительно от примерно 5,5 до примерно 7,1, и осмоляльность композиции составляет от примерно 250 мОсмоль/кг до примерно 350 мОсмоль/кг.

30 В другом варианте реализации настоящего изобретения величина вязкости офтальмологической композиции составляет от примерно 40 сП (40 сантиПуаз) до примерно 150 сП, предпочтительно от примерно 50 сП до примерно 120 сП и более предпочтительно от примерно 70 сП до примерно 110 сП.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано на примере конкретных вариантов реализации, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что существуют определенные модификации и эквиваленты этих вариантов, которые также включены в объем настоящего изобретения.

5 ПРИМЕРЫ

Ниже приведены примеры составов предпочтительной композиции согласно настоящему изобретению, однако, объем настоящего изобретения не ограничен каким-либо образом приведенными примерами.

Пример 1

Ингредиенты	Количество (мг/мл)
Малеат тимолола*	6,8
Бензододециния бромид	0,12
Геллановая камедь	5,9
Маннит	40,93
Трометамин	1,8
Вода для инъекций	Количество, достаточное для получения объема 1 мл

10 *6,8 мг малеата тимолола эквивалентны 5 мг тимолола

Процедура: Для получения офтальмологических композиций согласно приведенным выше примерам применяли нижеследующую процедуру.

I. Получение основного раствора:

- 1) Горячую воду для инъекций помещают в производственную емкость при температуре, составляющей от примерно 40°C до примерно 60°C, предпочтительно примерно 50°C.
15
- 2) При постоянном перемешивании добавляют и растворяют маннит, трометамин, малеат тимолола, бензододециния бромид и геллановую камедь.
- 3) Доводят объем до 100% объема выпускаемой серии добавлением воды для инъекций.
- 4) Нагревают раствор до температуры, составляющей от примерно 100°C до примерно 121°C, предпочтительно до температуры от примерно 105°C до примерно 115°C,
20 посредством пропускания водяного пара через рубашку производственной емкости в

течение периода, примерно составляющего от 1 часа до 3 часов, предпочтительно примерно 2 часа, с целью снижения вязкости препарата до требуемых величин.

5) Прекращают нагревание и охлаждают раствор до комнатной температуры ($25 \pm 5^\circ\text{C}$).

II. Фильтрация и фасовка:

- 5 1) Повышают температуру раствора до значений от примерно 60°C до примерно 75°C и выполняют асептическое фильтрование вязкого раствора через осветляющий фильтр с размером пор $0,45 \text{ мкм}$ (фильтр предварительной очистки) с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор $0,2 \text{ мкм}$ для стерилизации основного раствора.
- 10 2) Профильтрованный раствор фасуют в асептических условиях во флаконы, состоящие из трех деталей, и помещают в климатическую камеру.

Способ: Ниже приведен способ определения вязкости коммерческих образцов.

1. Описание: В чистую, сухую пробирку помещают 15-20 мл образца и визуально определяют цвет и состояние раствора.
- 15 2. pH: В подходящую сухую пробирку/стеклянный химический стакан помещают 15-20 мл образца, и измеряют pH образца раствора подходящим калиброванным pH-метром.
3. Осмолярность: В соответствии с маркой/моделью измерительного устройства (Osmomate 030 или устройства Advanced Instruments) в пробирку для образца помещают от 50 мкл до 200 мкл образца и определяют осмолярность с помощью подходящего, предварительно откалиброванного осмометра. Показания измерительного устройства представляют собой осмолярность в мОсмоль/кг, и из величины осмолярности вычисляют величину осмолярности в соответствии с формулой, приведенной ниже:
- 20

$$\text{Осмолярность } (\xi c) \{ \text{мОсмоль/л} \} = 1000 \xi m / (1000/\rho + \sum W_i V_i)$$

Где:

- 25 ξm – Осмолярность раствора (измеряемая устройством)
 ρ – Плотность образца
 W_i – Масса удельного объема (г)
 V_i – Парциальный удельный объем.

4. Вязкость: Примерно 9 мл образца помещают в пробоотборную емкость и собирают малый держатель образца вискозиметра Brookfield LV DV-II + Pro или вискозиметра Brookfield LV DV-I+. В испытуемый образец помещают измерительный наконечник No. S-31, наконечник центруют, и регулируют температуру образца таким образом, чтобы она составляла примерно $25 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Устанавливают скорость 100 об./мин. Двигатель переключают в положение "ON" и ожидают стабилизации показаний в течение примерно 15 минут. Спустя 15 минут записывают величину вязкости.

Показатели коммерческих образцов приведены ниже в Таблице 1.

Таблица 1

10

Показатели коммерческих образцов

Коммерческие образцы	Номер партии	Описание	pH	Осмолярность	Вязкость
Timoptic-XE® 0,5%, Valeant Pharmaceuticals	42770	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,72	284 мОсмоль/л	86,4 сП
	44504	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,78	284 мОсмоль/л	88,2 сП
	46455	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,87	283 мОсмоль/л	105,0 сП
Офтальмологический гелеобразующий раствор малеата тимолола, 0,5%, Bausch + Lomb	180374	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,82	286 мОсмоль/л	77,3 сП
	180173А	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,84	289 мОсмоль/л	79,20 сП
	192441	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	6,84	285 мОсмоль/л	49,65 сП

Наблюдение: Приведенные выше данные показывают, что рН, осмолярность и вязкость коммерческих образцов находились в следующих диапазонах: 6,7 – 6,9, 280 - 290 мОсмоль/л и 49 - 105 сП, соответственно.

5 **Вывод:** На основании данных, полученных при анализе коммерческих образцов, было показано, что вязкость композиции является критическим качественным параметром, и было необходимо достичь величин вязкости, соответствующих диапазонам вязкости коммерческих образцов.

В рамках описанного выше способа получения проводили различные эксперименты, и ниже представлены результаты этих экспериментов.

10 **Опыт-1** проводили в соответствии с описанным выше способом получения, и основной раствор нагревали до примерно 121°C в течение 20 минут. Полученные для этой партии результаты проведения способа представлены ниже в Таблице 2.

Таблица 2

15 Офтальмологический гелеобразующий 0,5%-ный раствор малеата тимолола (партия No: N20065)

№. образца	Состояние образца	Внешний вид	Вязкость
1	После доведения до целевого объема	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	1207 сП
2	После тепловой обработки при 121°C в течение 20 минут	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	113,2 сП
3	После фильтрования	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	114,7 сП

Опыт-2 проводили в соответствии с описанным выше способом получения, и основной раствор нагревали до примерно 121°C в течение 20 минут. Полученные для этой партии результаты проведения способа представлены ниже в Таблице 3.

20

Таблица 3

Офтальмологический гелеобразующий 0,5%-ный раствор малеата тимолола (партия No: TR/18/041)

№. образца	Состояние образца	Внешний вид	Вязкость
1	После доведения до целевого объема	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	881,4 сП
2	После тепловой обработки при 121°С в течение 20 минут	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	145,2 сП
3	После фильтрования	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	146,9 сП

Наблюдение: Приведенные выше данные показывают, что после нагревания при 121°С в течение 20 минут вязкость продукта не соответствовала диапазону вязкости коммерческих образцов (данные по вязкости коммерческих образцов – см. Таблицу 1).

- 5 Дальнейшая оптимизация продолжительности тепловой обработки для достижения требуемой вязкости нецелесообразна, поскольку более высокие температуры могут приводить к флуктуациям, наблюдаемым в описанных выше партиях (Опыты 1 и 2). Таким образом, дальнейшую оптимизацию осуществляли при более низкой температуре.

- 10 **Опыт-3** проводили в соответствии с описанным выше способом получения, и основной раствор нагревали до примерно 100°С в течение 240 минут. Образцы отбирали, спустя разные моменты времени (60 минут, 120 минут, 180 минут и 240 минут), и оценивали их вязкость для определения применимости способа.

Таблица 4

15 Офтальмологический гелеобразующий 0,5%-ный раствор малеата тимолола (Партия №: PR3F041-90)

Описание	Вязкость
Тепловая обработка при 100°С в течение 60 минут	410 сП
Тепловая обработка при 100°С в течение 120 минут	271 сП
Тепловая обработка при 100°С в течение 180 минут	243 сП
Тепловая обработка при 100°С в течение 240 минут	226 сП

Наблюдение: Данные показывают, что вязкость продукта снижается при нагревании при 100°C, но для достижения требуемой вязкости необходимо большее время, что экономически невыгодно.

Опыт-4 проводили в соответствии с описанным выше способом получения, и основной раствор нагревали до примерно 110°C в течение 2 часов 30 минут. Полученные для этой партии результаты проведения способа представлены ниже в Таблице 5.

Таблица 5

Офтальмологический гелеобразующий 0,5%-ный раствор малеата тимолола (Партия No: TR/20/007)

№. образца	Состояние образца	Внешний вид	Вязкость
1	После доведения до целевого объема	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	1006 сП
2	После тепловой обработки при 110°C в течение 2 часов 30 минут	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	57,60 сП
3	После фильтрования	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	58,35 сП

10

Затем партию (Партия No: TR/20/007) помещали в климатическую камеру, в которой поддерживали следующие условия: 40°C и не более 25% относительной влажности, на период 6 месяцев; полученные данные представлены ниже в Таблице 6.

Таблица 6

Условия в климатической камере	Исходное состояние	40°C/не более 25% относительной влажности	
		3 месяца	6 месяцев
Испытуемый параметр			
Внешний вид	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор
pH	6,85	6,72	6,68
Осмолярность (мОсмоль/л)	294	301	306

Вязкость (сП)	56,4	51,3	42,45
---------------	------	------	-------

Наблюдение: Приведенные данные показывают, что после выдержки в климатической камере при 40°C и не более 25% относительной влажности в течение 6 месяцев вязкость продукта была менее 50 сП, что не соответствует диапазону вязкости коммерческих образцов (данные по вязкости коммерческих образцов – см. Таблицу 1). Величины рН и осмолярности не претерпели значительных изменений и сравнимы с показателями коммерческих образцов.

Вывод: На основании описанных выше опытов можно наблюдать, что на вязкость препарата влияет температура и продолжительность тепловой обработки раствора. Даже если вязкость препарата изначально находилась в пределах требуемого диапазона, после нагревания основного раствора при примерно 110°C в течение 2 часов 30 минут вязкость продукта может снижаться при выдерживании в климатической камере и может выходить за пределы указанного диапазона (данные по вязкости коммерческих образцов – см. Таблицу 1). Таким образом, необходимо оптимизировать продолжительность тепловой обработки таким образом, чтобы вязкость продукта находилась в требуемом диапазоне даже по окончании срока хранения или по окончании исследования стабильности с ускоренной деградацией в климатической камере.

Таким образом, имеется необходимость оптимизации параметров способа с целью регулирования вязкости или обеспечения того, чтобы вязкость не достигала значений менее 50 сП, и имела значения, наблюдаемые в опытах с коммерческими образцами, т.е. величины вязкости находились в диапазоне от 49 до 105 сП.

Таким образом, авторы настоящего изобретения создали способ стерилизации, оптимизировав параметры способа посредством варьирования продолжительности нагревания при соответствующей температуре с целью регулирования вязкости офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами.

Так, стерилизацию осуществляют асептическим фильтрованием, и фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Опыт-5 (Партия No: TR/20/011):

Опыт-5 проводили в соответствии с описанным выше способом получения, и основной раствор нагревали до примерно 110°C в течение 2 часов. Полученные для этой партии результаты проведения способа представлены ниже в Таблице 7.

Таблица 7

- 5 Офтальмологический гелеобразующий 0,5%-ный раствор малеата тимолола (Партия No: TR/20/011)

№. образца	Состояние образца	Внешний вид	Вязкость
1	После доведения до целевого объема	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	799,2 сП
2	После тепловой обработки при 110°C в течение 2 часов	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	97,8 сП
3	После фильтрования	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	102,9 сП

- 10 Затем партию (Партия No: TR/20/011) помещали в климатическую камеру, в условия: 40°C и не более 25% относительной влажности на период 6 месяцев; полученные данные представлены ниже в Таблице 8.

Таблица 8

Условия в климатической камере	Исходное состояние	40°C/не более 25% относительной влажности	
		3 месяца	6 месяцев
Испытуемый параметр			
Внешний вид	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор	Прозрачный, бесцветный, вязкий раствор
рН	6,85	6,75	6,65
Осмолярность (мОсмоль/л)	296	302	303
Вязкость (сП)	102,9	85,5	82,5
Исследование содержания тимолола	99,2%	97,5%	96,9%

Содержание бромида бензододециния	101,5%	100,3%	95,5%
Сопутствующие вещества			
Соединение В, имеющее отношение к тимололу	0,31%	0,32%	0,34%
Соединение G, имеющее отношение к тимололу	0,20%	0,42%	0,37%
Соединение D, имеющее отношение к тимололу	0,02%	н.о.*	н.о.*
Неизвестная загрязняющая примесь с самым высоким содержанием	0,04%	0,07%	0,09%
Общее количество загрязняющих веществ	0,57%	0,81%	0,80%

*н.о. – не определено

Наблюдение: Данные, представленные в Таблице 8, показывают, что вязкость препарата согласно изобретению соответствовала диапазону вязкости коммерческих образцов (данные по вязкости коммерческих образцов – см. Таблицу 1) даже после выдержки в климатической камере при 40°C и не более 25% относительной влажности в течение 6 месяцев. Дополнительно в образце определяли рН, осмолярность, определяемое содержание тимолола, содержание бромида бензододециния и сопутствующих веществ. Результаты показывают, что препарат был стабильным даже после выдержки в климатической камере при 40°C и не более 25% относительной влажности в течение 6 месяцев, поскольку значительных отклонений параметров от их исходных значений не наблюдали.

Таким образом, авторами настоящего изобретения посредством оптимизации параметров способа за счет варьирования продолжительности нагревания при соответствующей температуре с целью регулирования вязкости офтальмологической композиции, включающей тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, был создан простой и эффективный способ стерилизации.

Так, стерилизацию осуществляют асептическим фильтрованием, и фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной

очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм.

5 Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано на примере конкретных вариантов его реализации, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что существуют определенные модификации и эквиваленты этих вариантов, которые также включены в объем настоящего изобретения. Примеры приведены для иллюстрации конкретных аспектов настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения, определяемый прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

ПРИМЕНИМОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Авторами настоящего изобретения предложен способ получения стерильной офтальмологической композиции. Способ получения прост и экономичен.

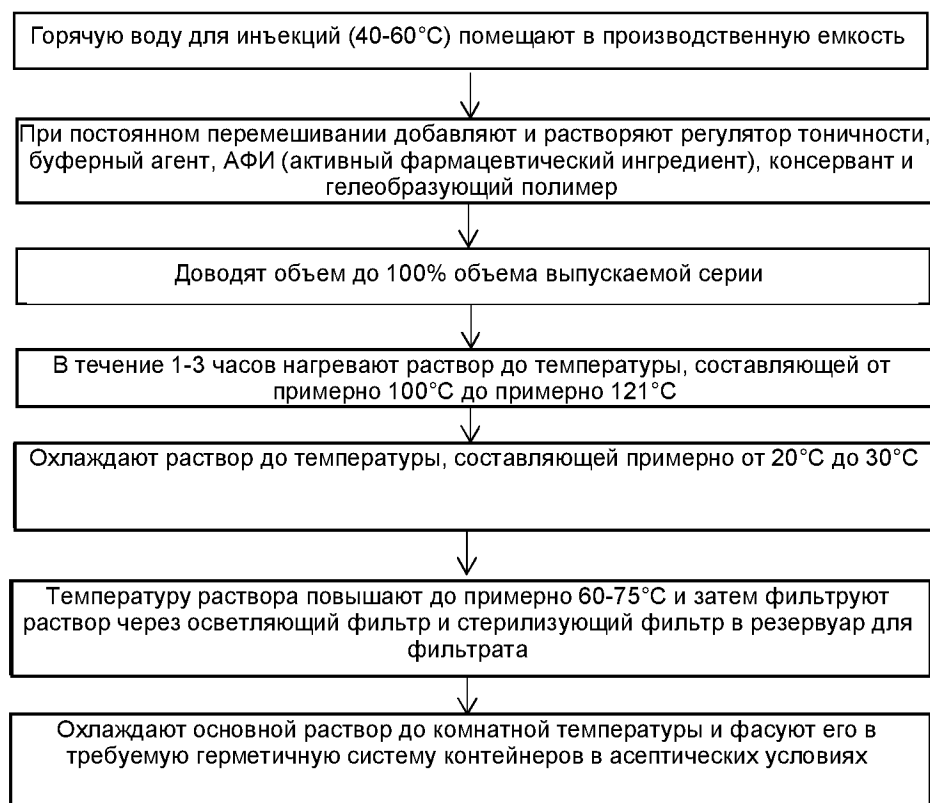
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения стерильной офтальмологической композиции, включающий:
 - a) загрузку в производственную емкость горячей воды при температуре, составляющей от примерно 40°C до примерно 60°C, предпочтительно примерно 50°C;
 - 5 b) получение раствора посредством добавления и растворения маннита, трометамина, малеата тимолола, бензододециния бромид и геллановой камеди при постоянном перемешивании и доведение до 100% объема;
 - c) нагревание раствора, полученного в этапе (b), до температуры, составляющей примерно 100°C до примерно 121°C, посредством пропускания водяного пара через рубашку
 - 10 производственной емкости в течение периода, примерно составляющего от 1 до 3 часов с обеспечением снижения вязкости раствора до требуемых величин;
 - d) охлаждение раствора, полученного на этапе (c), до комнатной температуры ($25 \pm 5^\circ\text{C}$);
 - e) повышение температуры раствора, полученного в этапе (d), до температуры, составляющей от примерно 60°C до примерно 75°C с получением вязкого раствора;
 - 15 f) асептическое фильтрование вязкого раствора, полученного на этапе (e), через осветляющий фильтр с размером пор 0,45 мкм (фильтр предварительной очистки) с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм для стерилизации основного раствора; и
 - g) заполнение профильтрованного раствора в асептических условиях в в трехсекционные
 - 20 флаконы.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ не включает автоклавирование малеата тимолола.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ стерилизации не включает автоклавирование офтальмологической композиции.
- 25 4. Способ по п. 1, в котором нагревание раствора предпочтительно осуществляют при температуре, составляющей от примерно 105°C до примерно 115°C.
5. Способ по п. 1, в котором вязкость композиции регулируют посредством оптимизации продолжительности нагревания раствора в течение 2 часа.

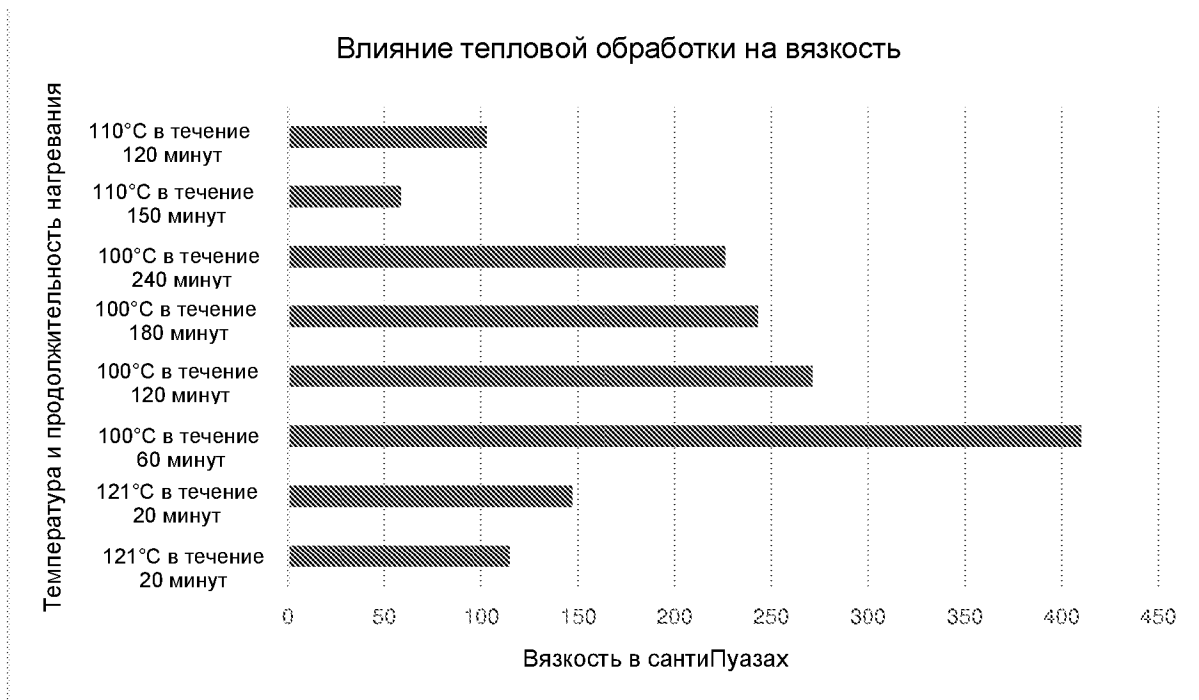
6. Способ по п. 1, в котором офтальмологическая композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ* после введения.
7. Способ получения стерилизованной офтальмологической композиции, включающей эффективное количество тимолола или его соли, при этом способ включает стерилизацию офтальмологической композиции, которую производят асептическим фильтрованием.
8. Способ по п. 7, в котором фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр.
9. Способ по п. 7, в котором осветляющий фильтр предварительной очистки имеет поры размером 0,45 мкм и стерилизующий фильтр имеет поры размером 0,2 мкм.
10. Способ получения офтальмологической композиции, включающей эффективное количество тимолола или его соли, включающий стерилизацию офтальмологической композиции по п. 1 асептическим фильтрованием, при этом фильтрование осуществляют в асептических условиях через осветляющий фильтр предварительной очистки с размером пор 0,45 мкм с последующим фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм при температуре, составляющей от примерно 60°C до примерно 75°C.
11. Способ по п. 10, в котором офтальмологическая композиция предназначена для введения в виде негелеобразной жидкой формы и предназначена для образования геля *in situ* после введения.
12. Способ по пп. 1 и 10, в котором офтальмологическая композиция подходит для введения в виде жидкости (жидкостей) и превращается в гель при контакте с глазом.
13. Способ по пп. 1 и 10, в котором офтальмологическая композиция подходит для введения в виде жидкости (жидкостей) и превращается в гель при контакте с глазом.
14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором офтальмологическая композиция включает тимолол или его соль, необязательно наряду с фармацевтически приемлемыми агентами, и в котором стерилизацию осуществляют посредством асептического фильтрования.
15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором величина рН офтальмологической композиции имеет значение в диапазоне от примерно 5,0 до примерно 7,5, предпочтительно от примерно

5,5 до примерно 7,1, и осмоляльность офтальмологической композиции имеет значение в диапазоне от примерно 250 мОсмоль/кг до примерно 350 мОсмоль/кг.

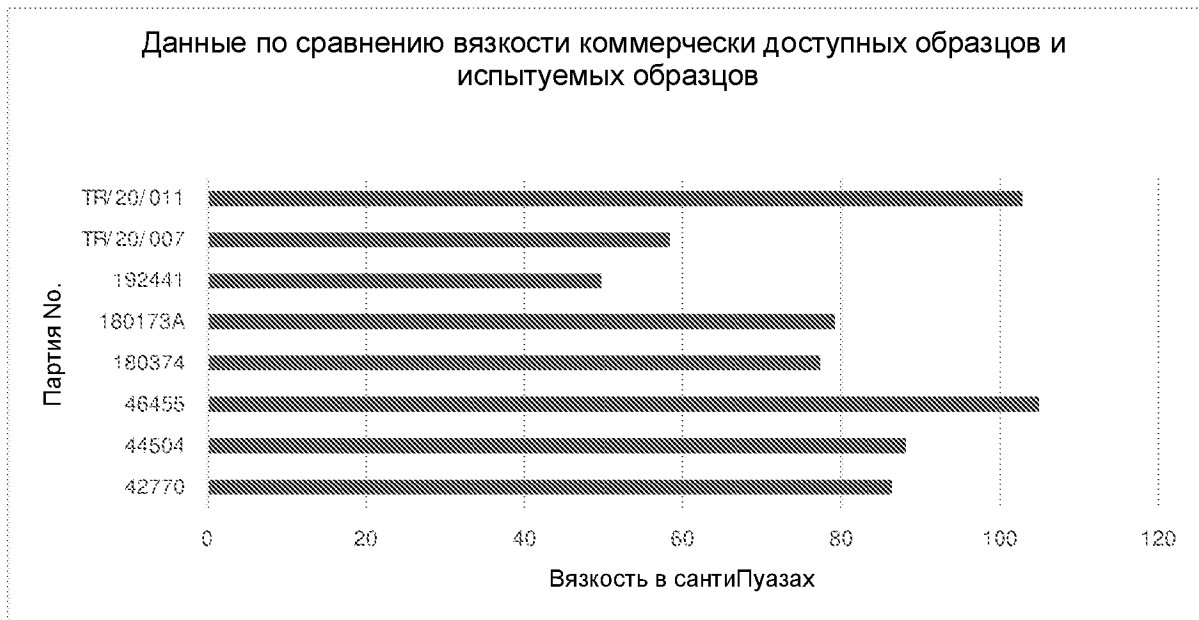
16. Способ по любому из пп.1-15, в котором величина вязкости офтальмологической композиции имеет значение в диапазоне от примерно 40сП до примерно 150 сП, предпочтительно от примерно 50 сП до примерно 120 сП и более предпочтительно от примерно 70 сП до примерно 110 сП.



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3