

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293553** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.31

(22) Дата подачи заявки
2019.07.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ДОЗИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО**

(31) **18460042.7**

(32) **2018.07.09**

(33) **EP**

(62) **202190214; 2019.07.09**

(71) Заявитель:

**ВАРШАВСКЕ ЗАКЛЯДЫ
ФАРМАЦЕУТЫЧНЕ ПОЛЬФА СА
(PL)**

(72) Изобретатель:

Зарчук Якуб (PL)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к дозирующему устройству, содержащему офтальмологическую жидкую композицию, содержащую аналог простагландина, контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор или уплотнительную прокладку, где уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу, свободного от этиленвинилацетата или пластификатора. Кроме того, настоящее изобретение относится к дозатору и уплотнительной прокладке для дозирующего устройства и к свободной от консервантов офтальмологической композиции латанопроста.

202293553

A2

A2

202293553

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ДОЗИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к дозирующему устройству, содержащему офтальмологическую жидкую композицию, содержащую аналог простагландина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Простагландины или аналоги простагландинов являются хорошо известными активными ингредиентами, обычно вводимыми человеку или животным местным путем в форме глазных капель для лечения глаукомы, и был исследован и разработан ряд аналогов простагландинов.

Однако некоторые аналоги простагландинов слабо растворимы в воде и склонны адсорбироваться на любой части диспенсера, находящейся в контакте с раствором. Это явление является особенно важным при низких концентрациях, поскольку не может быть обеспечена гарантированная доставка требуемого количества активного ингредиента в течение некоторого времени.

Действительно, если активный ингредиент реагирует, обратимо или нет, с одним из составных материалов устройства, то, когда он контактирует с ним, его концентрация в растворе снижается и может стать слишком низкой, чтобы иметь оптимальный терапевтический эффект.

Одним из способов решения этой проблемы является модификация состава раствора, чтобы сделать раствор стабильным и инертным в отношении материала устройства хранения и распределения даже при низких концентрациях.

В настоящее время на рынке доступно множество типов дозирующих устройств, содержащих дозаторы, имеющих различные части, такие как основание клапана, распределительный клапан, элемент захвата воздуха, фильтрующий элемент, держатель фильтрующего элемента и т.д. Эти части могут быть изготовлены из различных материалов и, таким образом, трудно адаптировать состав раствора ко всем материалам устройства, контактирующим с раствором.

Для жидких препаратов, содержащих аналоги простагландинов, демонстрирующих такие недостатки, которые указаны выше, необходимо улучшить ситуацию с адсорбцией на дозатор и растворимостью в воде.

Из документов уровня техники известны некоторые предложения по решению проблемы адсорбции аналогов простагландинов.

В WO2002/22106 A1 описано, что простагландин может стабильно храниться в контейнере из смолы, содержащем полипропилен.

В WO2005/011704 A1 описано, что простагландин может стабильно храниться в контейнере из смолы, изготовленном из полимерного сплава полиэтилентерефталата и полиарилата.

В WO2010/100656 описан способ стабильного хранения фармацевтической композиции, содержащей простагландин(ы), где способ включает стадию хранения

композиции простагландинов в контейнере из полиэтилена, предпочтительно полиэтилена низкой плотности (LDPE), еще более предпочтительно в контейнере из LDPE, имеющем смолу Purell PE 3020 D, который изготовлен с использованием технологии выдувания-фасовки-запаивания (Blow Fill Seal (BFS)).

В WO2013038120 описано устройство для хранения и дозирования фармацевтической жидкости, содержащее по меньшей мере на части внутренней поверхности устройства покрытие, уменьшающее адсорбцию по меньшей мере одного из компонентов жидкости.

Однако не был исследован не только контейнер, но и другие части дозирующего устройства, которые также контактируют с жидкой композицией.

В WO2002/022131 описано изобретение, где растворимость в воде и адсорбцию на контейнере из смолы аналога простагландина повышают путем включения неионного поверхностно-активного вещества и/или антиоксиданта в офтальмологический раствор.

WO2009/145356 относится к не содержащей консерванта офтальмологической композиции, содержащей аналога PGF₂-альфа, неионное поверхностно-активное вещество, стабилизатор, в контейнере, по существу состоящем из полиэтилена. Для стабилизации раствора требуются конкретные эксципиенты.

Таким образом, в данной области существует потребность в устройстве для хранения и дозирования офтальмологических жидких композиций, содержащих аналог простагландина, которое обеспечивает возможность гарантировать содержание активного ингредиента в растворе в течение данного временного интервала без адаптации композиции раствора к различным материалам устройства.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Автор настоящего изобретения заметил, что для дозирующего устройства, которое содержит контейнер, дозатор и уплотнитель между дозатором и контейнером, вышеупомянутые способы устранения адсорбции аналогов простагландинов не являются эффективными. Адсорбция указанных активных веществ негативно влияет на содержимое, несмотря на присутствие поверхностно-активных веществ и материалов контейнера, как описано в документах уровня техники.

Проблемой, решаемой настоящим изобретением, является предоставление дозирующего устройства, содержащего контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, который препятствует снижению концентрации аналога простагландина в жидкой композиции.

Дозирующие устройства, доступные в настоящее время на рынке, содержат уплотнительную прокладку, имеющую пластификатор, такой как этиленвинилацетат (Evatane®).

Первый аспект настоящего изобретения относится к дозирующему устройству, содержащему контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, где указанная

уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Другой аспект настоящего изобретения относится к дозирующему устройству, содержащему контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащему аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, где указанная уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к уплотнительной прокладке для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, где указанная уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к уплотнительной прокладке для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, где указанная уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к дозатору для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, содержащему уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к дозатору для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, содержащему уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Другой аспект настоящего изобретения относится к дозирующему устройству для офтальмологической жидкой композиции, содержащей аналог простагландина, содержащему;

контейнер для офтальмологической жидкой композиции;

дозатор; и

уплотнительную прокладку

где уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Другой аспект настоящего изобретения относится к дозирующему устройству для офтальмологической жидкой композиции, содержащей аналог простагландина, содержащему;

контейнер для офтальмологической жидкой композиции;

дозатор; и

уплотнительную прокладку,

где уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Другой аспект настоящего изобретения относится к дозирующему устройству,

содержащему контейнер со свободным от консервантов офтальмологическим водным раствором, содержащим аналог простагландина, упакованным в него, дозатор и уплотнительную прокладку, причем указанная уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Другой аспект настоящего изобретения относится к свободному от консервантов водному офтальмологическому раствору, содержащему латанопрост, необязательно в комбинации с тимололом или его фармацевтически приемлемой солью, полисорбат 80, динатрий эдетат, регулирующее тоничность вещество, буферное вещество, необязательно регулирующее рН вещество и воду в качестве растворителя.

Под дозирующим устройством подразумевают систему доставки лекарственного средства для хранения и дозирования терапевтического раствора, и его также называют в настоящем описании устройством или диспенсером.

Под дозатором, как описано в настоящем описании, также следует понимать систему укупорки, которая пригодна для выброса или распределения индивидуальных капель жидкости.

Уплотнительная прокладка, которую также называют уплотнительным кольцом или диском, находится между контейнером и дозатором, герметизируя соединение. Уплотнительная прокладка может быть либо вставлена в дозатор, либо фиксирована сверху горлышка контейнера.

Как используют в рамках изобретения, термин "офтальмологическая жидкая композиция" относится к различным дозированным формам, пригодным для местной офтальмологической доставки, или глазным каплям, включая растворы, суспензии, эмульсии, порошки для восстановления, гели и размываемые твердые глазные вкладыши. В конкретном варианте осуществления термин "офтальмологическая жидкая композиция" относится к раствору.

Как используют в рамках изобретения, выражение "уплотнительная прокладка, по существу свободная от" относится к уплотнительной прокладке, изготовленной из полимера, который не включает этиленвинилацетат или пластификатор, или который включает менее 5%, предпочтительно менее 4%, более предпочтительно менее 3%, более предпочтительно менее 2%, более предпочтительно менее 1% и еще более предпочтительно 0% этиленвинилацетата или пластификатора.

Как используют в рамках изобретения, выражение "уплотнительная прокладка, по существу свободная от" относится к уплотнительной прокладке, изготовленной из полимера, который не включает этиленвинилацетата или пластификатора, или в которой он находится в настолько низкой концентрации, что он не проявляет его эффекта адсорбции.

Авторы настоящего изобретения неожиданно открыли, что стабильность с точки зрения нежелательной адсорбции активного вещества офтальмологической жидкой композиции, содержащей аналог простагландина, в дозирующем устройстве с уплотнительной прокладкой, изготовленной из полимера, по существу свободного от

этиленвинилацетата или пластификатора, неожиданно возростала по сравнению с той же композицией в устройствах с уплотнительной прокладкой, изготовленной из полимера с пластификатором.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что адсорбция простагландина в дозирующем устройстве может быть предотвращена в значительной степени. Тестирование в анализе подтвердило, что продукт с простагландином, который хранился в дозирующем устройстве по изобретению с уплотнительной прокладкой, по существу свободной от пластификатора или этиленвинилацетата, удовлетворяет требованиям спецификации как в момент выпуска, так и в конце срока хранения (например, анализ ВЭЖХ демонстрирует 95-105% в момент выпуска и 90-105% в конце срока хранения). Дополнительное лабораторное тестирование подтвердило, что отсутствие пластификатора или этиленвинилацетата в уплотнительной прокладке неожиданно не оказывает неблагоприятного эффекта на плотность упаковывания.

В настоящем описании, а также в формуле изобретения подразумевают, что выражения в форме единственного числа также включают форму множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Более того, подразумевается, что числовые величины, которым предшествует термин "приблизительно", включают точную указанную величину, а также определенное отклонение от такой величины, а именно, отклонение $\pm 5\%$ от указанной величины. Подразумевается, что числовые диапазоны, определяемые нижней и верхней границами, также включают указанные границы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Все термины, как используют в рамках изобретения в настоящей заявке, если нет иных указаний, следует понимать в их обычном значении, известном в данной области. Другие более конкретные определения для определенных терминов, используемых в настоящей заявке, являются такими, как описано ниже, и подразумевается, что они применяются по единому принципу на протяжении описания и формулы изобретения, если только иное прямо указанное определение не обеспечивает более широкое определение.

Изобретение относится к дозирующему устройству, содержащему контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Кроме того, изобретение относится к дозирующему устройству, содержащему контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Часть изобретения также относится к уплотнительной прокладке для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, где она изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Кроме того, изобретение относится к уплотнительной прокладке для дозирующего

устройства согласно любому из предшествующих аспектов, где она изготовлена из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Также изобретение относится к дозатору для дозирующего устройства согласно изобретению, содержащему уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата.

Более того, оно относится к дозатору для дозирующего устройства согласно любому из предшествующих аспектов, содержащему уплотнительную прокладку, изготовленную из полимера, по существу свободного от пластификатора.

Также изобретение относится к свободному от консервантов офтальмологическому раствору, содержащему латанопрост, необязательно в комбинации с тимололом или его фармацевтически приемлемой солью, полисорбат 80, динатрий эдетат, регулирующее тоничность вещество, буферное вещество, необязательно регулирующее рН вещество и воду в качестве растворителя.

Как показано в сравнительных испытаниях стабильности 1, 2, 5 и 6 (таблицы 1, 2, 5 и 6), неожиданно, протестированные офтальмологические жидкие композиции, содержащие аналог простагландина (латанопрост, травопрост или тафлупрост), были более стабильными, когда их хранили в дозирующем устройстве, содержащем уплотнительную прокладку, которая была изготовлена из полимера, по существу свободного от этиленвинилацетата или любого другого пластификатора, по сравнению с эквивалентными составами, которые хранились в дозирующих устройствах с уплотнительной прокладкой, изготовленной из PE/EVA, которая содержит этиленвинилацетат (EVA).

В первом варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство содержит офтальмологическую жидкую композицию, содержащую аналог простагландина, упакованный в контейнер, где аналог простагландина представляет собой аналог простагландина F2 α . В предпочтительном варианте осуществления аналог простагландина F2 α выбран из сложных эфиров аналогов простагландина F2 α . В более предпочтительном варианте осуществления сложный эфир аналога простагландина F2 α выбран из группы, состоящей из латанопроста, травопроста и тафлупроста.

Явление адсорбции является особенно важным для сложных эфиров аналогов простагландина F2 α .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство, как описано в настоящем описании, содержит офтальмологическую жидкую композицию, которая содержит аналог простагландина в концентрации вплоть до 100 микрограммов/миллилитр.

Явление адсорбции является особенно важным при низких концентрациях (например, вплоть до 100 микрограммов/миллилитр активного ингредиента), поскольку

доставка требуемого количества активного ингредиента со временем не гарантируется и оптимальный терапевтический эффект не может быть обеспечен.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, предусматривается дозирующее устройство, где офтальмологическая жидкая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, эмульсию или суспензию, и более предпочтительно представляет собой водный раствор.

Наиболее часто используемыми офтальмологическими дозированными формами являются растворы.

Офтальмологическая жидкая композиция согласно изобретению также может содержать общепринятые эксципиенты, используемые в офтальмологических композициях, такие как поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, регулирующие тоничность вещества, буферные вещества и т.п.

Термин "поверхностно-активное вещество" относится к соединению, которое снижает поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Материалы, часто используемые в качестве поверхностно-активных веществ, включают: (a) неионные поверхностно-активные вещества, такие как простые эфиры жирных спиртов и полиоксиэтилена, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилена, сложные эфиры сорбитана, моностеарат глицерина, полиэтиленгликоли, ацетиловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт и полочсамеры; (b) анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурат калия, триэтаноламинстеарат, лаурилсульфат натрия и алкилполиоксиэтиленсульфаты; и (c) катионные поверхностно-активные вещества, такие как хитозаны; и их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство содержит офтальмологическую жидкую композицию, дополнительно содержащую поверхностно-активное вещество. В предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество для солюбилизующего эффекта и предупреждения адсорбции аналогов простагландинов на дозирующее устройство. В более предпочтительном варианте осуществления неионное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80, полисорбата 60, полисорбата 40, поли(оксиэтилен)сорбитана монолаурата, поли(оксиэтилен)сорбитана триолеата, полисорбата 65, полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла 10, полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла 50, полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла 60, полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла 40, полиоксил 40 стеарата и их смесей. Неионные поверхностно-активные вещества можно использовать индивидуально или в комбинации. В еще более

предпочтительном варианте осуществления неионное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 40.

Термин "антиоксидант" относится к соединению, которое препятствует окислению других молекул. Примеры подходящего антиоксиданта включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (также известную как эдетовая кислота) и ее соли (например, динатрий эдетат), дибутилгидрокситолуол и т.п.

Термин "регулирующее тоничность средство" относится к соединению, предназначенному для уменьшения локального раздражения посредством предотвращения осмотического шока в области применения. Примеры регулирующего тоничность средства включают хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и т.п.

Термин "буферное средство" относится к веществу, способному к нейтрализации в растворе как кислот, так и оснований, и тем самым к поддержанию первоначальной кислотности или основности раствора. Конкретные примеры буферов включают, но не ограничиваются ими, борную кислоту, тетраборат натрия, лимонную кислоту, гидрофосфат натрия, ϵ -аминокапроновую кислоту и т.п.

Как хорошо известно специалисту в данной области, буферное вещество представляет собой систему, обычно состоящую из кислоты и сопряженного с ней основания. Получение буферных средств хорошо известно, таким образом, например, фосфатный буфер, как правило, получают в качестве смеси иона дигидрофосфата и гидрофосфата, например, с использованием дигидрофосфата натрия (NaH_2PO_4 , или монофосфат натрия) предпочтительно моногидрата дигидрофосфата натрия ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), и гидрофосфата натрия (Na_2HPO_4 , или дифосфат натрия). Аналогично, ацетатный буфер можно получать с уксусной кислотой и ацетатом натрия; цитратный буфер можно получать с лимонной кислотой и цитратом натрия; или боратный буфер можно получать, например, с борной кислотой и тетраборатом динатрия.

Способ получения глазных капель, содержащих аналог простагландина, может представлять собой любой общепринятый способ получения без необходимости в конкретной методике или действии. pH раствора глазных капель согласно изобретению предпочтительно доводят до величины от 3 до 8, в частности от 4 до 7. В качестве веществ для коррекции pH можно использовать обычные pH-средства, такие как гидроксид натрия и/или хлористоводородная кислота.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство предпочтительно содержит свободную от консервантов офтальмологическую жидкую композицию.

В настоящем описании "свободный от консервантов офтальмологический раствор" означает офтальмологический раствор по настоящему изобретению, который не содержит консерванта, такого как четвертичные соли аммония, например хлорид бензалкония

(ВАС). Другими фармацевтически приемлемыми консервантами для офтальмологических растворов являются, например, борная кислота-полиол-хлорид цинка или соединения оксида хлора, глюконат хлоргексидина, хлорид бензэтония, сорбиновая кислота, сорбат калия, этил п-гидроксibenзоат и бутил п-гидроксibenзоат.

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что любое вещество, о котором известно, что оно обеспечивает консервирующий эффект, должно быть исключено в этом контексте, независимо от какой-либо другой функции, которую данное вещество может одновременно иметь в жидком препарате.

Консерванты часто добавляют для гарантии стерильности раствора после первого открытия устройства. Однако эти консерванты, которые могут вносить вклад в сольбилизацию активного ингредиента и его стабилизацию в растворе, в настоящее время не рекомендуются, поскольку они могут быть токсичными и иметь проблемы переносимости, особенно в контексте длительного лечения, например, при глаукоме. Таким образом, свободная от консерванта жидкая композиция является предпочтительной в рамках настоящего изобретения. Таким образом, сольбилизация активного ингредиента и его стабильность в устройстве, вероятно, будут ухудшаться.

В одном варианте осуществления офтальмологическая жидкая композиция, содержащаяся в дозирующем устройстве по изобретению, представляет собой водный раствор, содержащий латанопрост в качестве активного ингредиента, неионное поверхностно-активное вещество полисорбат 80, динатрий эдетат в качестве антиоксиданта, регулирующее тоничность вещество и буферное вещество.

В предпочтительном варианте осуществления, указанная офтальмологическая жидкая композиция представляет собой водный раствор, содержащий:

- латанопрост в концентрации, находящейся в диапазоне 0,010-0,100 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,020-0,080 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,030-0,070 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,040-0,060 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,050 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 0,050 мг/мл;

- полисорбат 80 в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-10,0 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,1-5,0 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,2-1,0 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,30-0,70 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,40-0,60 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации 0,50 мг/мл, и еще более предпочтительно 0,50 мг/мл;

- динатрий эдетат в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-0,5 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,1-0,4 мг/мл, более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл, и еще более предпочтительно 0,2 мг/мл;

- регулирующее тоничность средство в количестве, достаточном для коррекции осмолярности до величины, находящейся в диапазоне 250-320 мосмоль /кг, предпочтительно где регулирующее тоничность средство выбрано из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, пропиленгликоля, глицерина,

сорбита, маннита и их смесей, и более предпочтительно регулирующее тоничность вещество представляет собой хлорид натрия; и

- офтальмологически приемлемое буферное вещество, предпочтительно выбранное из ацетатного, цитратного, фосфатного и боратного буферов, более предпочтительно из фосфатного буфера;

- необязательно, регулирующее рН вещество, такое как хлористоводородная кислота и/или гидроксид натрия, для доведения рН раствора до величины в диапазоне 5,5-6,5, предпочтительно в диапазоне 5,8-6,2, более предпочтительно до приблизительно 6,0; и

- воду в качестве растворителя;

где, более предпочтительно, регулирующее тоничность вещество представляет собой хлорид натрия в количестве, находящемся в диапазоне 1,0-9,0 мг/мл; предпочтительно в диапазоне 4,0-6,0 мг/мл; более предпочтительно в диапазоне 4,0- 5,0 мг/мл, и еще более предпочтительно в количестве приблизительно 4,6 мг/мл.

Понятно, что указанная водная композиция имеет величину рН в диапазоне 5,5-6,5, предпочтительно в диапазоне 5,8-6,2, более предпочтительно приблизительно 6,0, и еще более предпочтительно рН составляет 6,0. Применение указанных буферных веществ может быть достаточным для достижения желаемой величины рН, или может быть необходимым добавление дополнительного вещества для коррекции рН, в общем, и кислоты и/или основания, таких как хлористоводородная кислота и/или гидроксид натрия, для коррекции рН до желаемой величины.

Предпочтительно, указанная композиция является свободной от консервантов. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическая композиция, содержащаяся в дозирующем устройстве по изобретению, представляет собой водный раствор, который по существу состоит из латанопроста, полисорбата 80, эдетата натрия, регулирующего тоничность вещества, буферной системы, необязательно вещества для коррекции рН и воды в качестве растворителя согласно преимущественным признакам, описанным выше.

В следующем варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство содержит офтальмологическую жидкую композицию, содержащую аналог простагландина в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически активным веществом, предпочтительно β -блокатором, более предпочтительно тимололом или его фармацевтически приемлемой солью. В предпочтительном варианте осуществления офтальмологическая жидкая композиция содержит комбинацию латанопроста и тимолола или их фармацевтически приемлемой солей в качестве активных ингредиентов. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью тимолола является тимолола малеат.

В одном варианте осуществления офтальмологическая жидкая композиция, содержащаяся в дозирующем устройстве по изобретению, представляет собой водный раствор, содержащий латанопрост и тимолол или их фармацевтически приемлемую соль в

качестве активных ингредиентов, неионное поверхностно-активное вещество полисорбат 80, динатрий эдетат в качестве антиоксиданта, регулирующее тоничность вещество и буферное вещество.

В предпочтительном варианте осуществления указанная офтальмологическая жидкая композиция представляет собой водный раствор, содержащий:

- латанопрост в концентрации, находящейся в диапазоне 0,010-0,100 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,020-0,080 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,030-0,070 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,040-0,060 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,050 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 0,050 мг/мл;

- тимолол или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно тимолола малеат, в концентрации, находящейся в диапазоне 1-10 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 2-8 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 3-7 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 4-6 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 5,0 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 5,0 мг/мл;

- полисорбат 80 в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-10,0 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,1-5,0 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,2-1,0 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,30-0,70 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,40-0,60 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации 0,50 мг/мл, и еще более предпочтительно в концентрации 0,50 мг/мл;

- динатрий эдетат в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-0,5 мг/мл; предпочтительно в диапазоне 0,1-0,4 мг/мл; более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл, и еще более предпочтительно в концентрации 0,2 мг/мл;

- регулирующее тоничность вещество в количестве, достаточном для доведения осмолярности до величины, находящейся в диапазоне 250-320 мосмоль/кг, предпочтительно где регулирующее тоничность вещество выбрано из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, пропиленгликоля, глицерина, сорбита, маннита и их смесей, и более предпочтительно регулирующее тоничность вещество представляет собой хлорид натрия;

- офтальмологически приемлемое буферное вещество, предпочтительно выбранное из ацетатных, цитратных, фосфатных и боратных буферов, более предпочтительно фосфатный буфер;

- необязательно, регулирующее рН вещество, такое как хлористоводородная кислота и/или гидроксид натрия, для доведения рН раствора до величины в диапазоне 5,5-6,5, предпочтительно в диапазоне 5,8-6,2, более предпочтительно до приблизительно 6,0;

и

- воду в качестве растворителя.

Когда тимолол используют в качестве его фармацевтически приемлемой соли, указанные предпочтительные концентрации относятся к эквивалентному количеству тимолола.

Предпочтительно, композиция является свободной от консервантов. В одном варианте осуществления офтальмологическая композиция, содержащаяся в дозирующем устройстве по изобретению, представляет собой водный раствор, который по существу состоит из латанопроста, тимолола или его фармацевтически приемлемой соли, полисорбата 80, эдетата натрия, регулирующего тоничность вещества, буферной системы, необязательно регулирующего рН вещества и воды в качестве растворителя, в предпочтительных вариантах осуществления и количествах, описанных выше.

Как показано в примерах, а именно, в тестах стабильности 3 и 4, полученные водные офтальмологические растворы латанопроста, содержавшие очень низкую концентрацию поверхностно-активного вещества (полисорбат 80) и антиоксиданта (динатрий эдетат), которые являются свободными от консервантов, неожиданно были не только очень стабильными с точки зрения количества латанопроста, а также количество примесей было примечательно низким (см. таблицы 2 и 3). Таким образом, другой аспект изобретения относится к свободному от консервантов офтальмологическому раствору, содержащему:

- латанопрост в концентрации, находящейся в диапазоне 0,010-0,100 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,020-0,080 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,030-0,070 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,040-0,060 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,050 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 0,050 мг/мл;

- необязательно, тимолол или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно тимолола малеат, в концентрации, находящейся в диапазоне 1-10 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 2-8 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 3-7 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 4-6 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 5,0 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 5,0 мг/мл;

- полисорбат 80 в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-10,0 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,1-5,0 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,2-1,0 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,30-0,70 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,40-0,60 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации 0,50 мг/мл, и еще более предпочтительно в концентрации 0,50 мг/мл;

- динатрий эдетат в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-0,5 мг/мл, предпочтительно в диапазоне 0,1-0,4 мг/мл, более предпочтительно в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл, и еще более предпочтительно в концентрации 0,2 мг/мл;

- регулирующее тоничность вещество в количестве, достаточном для доведения осмолярности до величины, находящейся в диапазоне 250-320 мосмоль/кг, предпочтительно где регулирующее тоничность вещество выбрано из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, пропиленгликоля, глицерина, сорбита, маннита и их смесей, и более предпочтительно регулирующее тоничность вещество представляет собой хлорид натрия;

- офтальмологически приемлемое буферное вещество, предпочтительно выбранное из ацетатного, цитратного, фосфатного и боратного буферов, более предпочтительно фосфатный буфер;

- необязательно, регулирующее рН вещество, такое как хлористоводородная кислота и/или гидроксид натрия, для доведения рН раствора до величины в диапазоне 5,5-6,5, предпочтительно в диапазоне 5,8-6,2, более предпочтительно до приблизительно 6,0;

и

- воду в качестве растворителя.

Предпочтительно, указанная офтальмологическая композиция по существу состоит из указанных ингредиентов, т.е. латанопроста, необязательно тимолола или его фармацевтически приемлемой соли, полисорбата 80, динатрий эдетата, регулирующего тоничность вещества, буферного вещества, необязательно регулирующего рН вещества и воды.

Пластификаторы представляют собой добавки, которые увеличивают пластичность или уменьшают вязкость полимера. Примерами пластификаторов являются этиленвинилацетат (EVA, сополимер этилена и винилацетата), каучукоподобные материалы, такие как бутилкаучук.

Пластификаторы также называют умягчителями, поскольку они также обеспечивают мягкость, которая помогает гарантировать герметичность упаковки.

В следующем варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство включает контейнер с офтальмологической жидкой композицией, содержащей аналог простагландина, упакованной в него, дозатор и уплотнительную прокладку, где указанная уплотнительная прокладка изготовлена из полимера, выбранного из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, политетрафторэтилена и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления полимер уплотнительной прокладки представляет собой полиэтилен.

Дозирующее устройство с уплотнительной прокладкой, изготовленной из полиэтилена, по существу свободной от пластификатора, удовлетворяет требованиям герметичности согласно USP NF. Потеря воды составляет 0,74% при вычислении после 365 суток при 25°C/40 RH.

Более того, продукт в дозирующем устройстве по настоящему изобретению удовлетворяет требованиям потери воды, определенным в руководстве EMA; *Stability Testing of New Drug Substances and Products*.

Контейнер также в настоящем описании называется бутылкой, резервуаром или емкостью.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, дозирующее устройство содержит офтальмологическую жидкую композицию, содержащую аналог простагландина, упакованный в контейнер,

изготовленный из полимера, выбранного из группы, состоящий из полиэтилена (PE), полипропилена (PP), полиэтилентерефталата (PET), поливинилхлорида, акриловых смол, полистирола, полиметилметакрилата, нейлона 6 и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления контейнер изготовлен из полимера, выбранного из группы, состоящей из полиэтилена (PE) и полипропилена (PP). Эти полимеры могут представлять собой полимеры высокой плотности или низкой плотности, например, полиэтилен высокой плотности (HDPE).

Контейнеры, изготовленные из PP, а также из PE, являются ударопрочными и легковесными. Эти материалы хорошо известны и используются в течение десятилетий. Что касается экстрагируемых веществ, они считаются безопасными и нейтральными для содержимого упаковки.

В следующем варианте осуществления настоящего изобретения, необязательно в комбинации с одним или несколькими признаками различных вариантов осуществления, описанных выше или ниже, уплотнительная прокладка для дозирующего устройства, как описано в настоящем описании, изготовлена из полимера, выбранного из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, политетрафторэтилена и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления полимер представляет собой полиэтилен.

ПРИМЕРЫ

Эффект пластификатора на адсорбцию аналогов простагландинов к уплотнительным прокладкам исследовали при хранении в течение трех месяцев при и 25°C/40%RH.

1. Получение композиций аналогов простагландинов

1.1. Состав 1

Вещество	[мг/мл]
Латанопрост	0,050
Полисорбат 80	0,50
Динатрий эдетат	0,20
Хлорид натрия	4,61
Дифосфат натрия	1,6
Моногидрат дигидрофосфата натрия	7,7
Раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 6,0
Хлористоводородная кислота, разбавленная	q.s. до pH 6,0
Вода для инъекций	До 1 мл

1.2. Состав 2

Вещество	[мг/мл]
-----------------	----------------

Травопрост	0,04
Хлорид натрия	3,5
Борная кислота	3,0
Полиоксиэтилен (40) гидрогенизированное касторовое масло	2,0-5,0
Пропиленгликоль	7,5
Маннит	3,0
1 М гидроксид натрия/1 М хлористоводородная кислота	q.s. до pH 4,6-6,8
Вода для инъекций	До 1 мл

1.3. Состав 3

Вещество	[мг/мл]
Тафлупрост	0,015 мг
Глицерин	22,5 мг
Дигидрат дигидрофосфата натрия	2,0 мг
Динатрий эдетат	0,5 мг
Полисорбат 80	0,75 мг
Высокоочищенная вода	До 1,0 мл

1.4. Состав 4

Вещество	[мг/мл]
Латанопрост	0,05
Тимолола малеат	6,83
Хлорид натрия	4,3
Полисорбат 80	0,5
Динатрий эдетат	0,2
Дифосфат натрия	2,6
Моногидрат дигидрофосфата натрия	6,2
Хлористоводородная кислота, разбавленная	q.s. до pH 5,5-6,5
Гидроксид натрия/ 1 М	q.s. до pH 5,5-7,5
Высокоочищенная вода	До 1 мл

2. Изготовление контейнера

Бутылки получали путем изготовления способом инжекционно-выдувного формования полипропилена (PP) или полиэтилена (PE). Все бутылки представляли собой контейнеры для глазных капель, имеющие одинаковую форму.

3. Изготовление дозатора

Укупорочная система состоит из насосной системы, используемой в

защелкивающейся бутылке.

Уплотнительная прокладка, изготовленная из PE/EVA, содержит 30% Evatane® 28-05, который имеет менее 10% этиленвинилацетата (EVA).

Уплотнительная прокладка, изготовленная из PE без EVA, является на 100% из PE.

Перед заполнением устройства офтальмологическим раствором, контейнер и дозатор стерилизуют любым удобным способом, включая, но не ограничиваясь ими, этиленоксид, автоклавирование, облучение и т.п., или их комбинацию. Предпочтительно, стерилизацию проводят с использованием гамма-излучения или с использованием этиленоксида.

4. Способ тестирования

После хранения в различных условиях в течение вплоть до трех месяцев содержание аналога простагландина в каждой бутылке определяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), аналогично количеству примесей в результатах испытаний стабильности 3 и 4.

Использовали способ ВЭЖХ с детекцией с использованием диодной матрицы (DAD). Анализ проводили посредством аналитических колонок со стационарной фазой L40 (согласно USP) или с использованием набора из двух аналитических колонок, соединенных соединительным элементом: одна колонка со стационарной фазой L40 и вторая колонка со стационарной фазой L10 (обозначения L40 и L10 согласно USP).

В качестве подвижной фазы использовали смесь фазы А (ацетонитрил, вода и фосфорная кислота 85%) и фазы В (ацетонитрил), подаваемую посредством градиентного элюирования.

Дозирующее устройство хранили в перевернутом положении для обеспечения полного контакта раствора с уплотнительной прокладкой.

Потеря аналога простагландина, присутствующего в препарате, относится к разности (%) между концентрацией аналога простагландина, присутствующего в жидком препарате, после заданного периода времени, и исходной концентрации аналога простагландина, присутствующего в препарате.

4.1. Испытание стабильности 1

Полученные результаты после хранения при 25°C/40%RH представлены в таблице 1.

		Конц. (%)		% потеря
		Сутки 0	1 месяц	
Сравнительный пример 1	Состав 1 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительной прокладкой PE/EVA	99,6	95,5	4,1
Пример 1	Состав 1 Контейнер из HDPE	100,0	98,7	1,3

	Дозатор с уплотнительной прокладкой PE			
Пример 2	Состав 1 Контейнер PP Дозатор с уплотнительной прокладкой PE	100,0	97,6	2,4
Пример 3	Состав 1 Контейнер из HDPE Дозатор без уплотнительной прокладки	100,1	99,7	0,4

Таблица 1

Концентрация латанопроста в таблице означает процент латанопроста относительно заявленного содержания (50 мкг/мл).

Результаты в таблице 1 показывают, что концентрация активного ингредиента состава 1 (латанопрост) в примерах 1 и 2 является более высокой, чем концентрация в сравнительном примере 1, и потеря продукта в водном растворе снижена в примерах 1 и 2. Адсорбция соединения по настоящему изобретению на офтальмологический диспенсер значительно ингибируется.

Результаты, полученные в примере 3, продемонстрировали, что материал уплотнительной прокладки был ответственным за адсорбцию активного ингредиента в дозирующем устройстве 4. Однако, уплотнительная прокладка была необходимой для обеспечения требуемой плотности упаковывания.

4.2. Испытание стабильности 2

Полученные результаты после хранения при температуре 2-8°C представлены в таблице 3.

		Конц. (%)		% потеря
		Сутки 0	1 месяц	
Сравнительный пример 2	Состав 1 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительная прокладка из PE/EVA	99,6	97,1	2,6
Пример 4	Состав 1 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительная прокладка из PE	100,0	99,0	1,0

Пример 5	Состав 1 Контейнер из РР Дозатор с уплотнительной прокладкой из РЕ	100,0	99,1	0,9
----------	---	-------	------	-----

Таблица 2

Как показано в таблице 2, при более низкой температуре адсорбция активного ингредиента на диспенсер снижалась для всех примеров.

Также было обнаружено, что концентрация активного ингредиента в составе 1 (латанопрост) в примерах 4 и 5 является более высокой, чем концентрация в сравнительном примере 2.

4.3. Испытание стабильности 3

Композицию латанопроста (состав 1) в контейнере из HDPE с дозатором с уплотнительной прокладкой из РЕ подвергали испытанию стабильности в течение 9 месяцев при $25\pm 2^\circ\text{C}/60\pm 5\% \text{ RH}$, где не только концентрация активного ингредиента (латанопрост), но также и содержание основных примесей определялись посредством ВЭЖХ.

Концентрация латанопроста означает процент латанопроста относительно заявленного содержания (50 мкг/мл). Концентрация примесей означает количество примесей, выраженное в качестве % (масс./об.).

Результаты представлены в таблице 3

	Месяц					
	0	1	3	5	6	9
Латанопрост	100,0	98,7	101,3	101,2	100,1	99,2
Примесь А	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Примесь В	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Примесь Е	0,1	0,12	0,35	0,31	0,34	0,36
Любая другая единичная примесь	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
Сумма примесей, не включающих примеси А, В, Е	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD

Таблица 3

(LOD в таблице означает "предел детекции" способа)

Неожиданно было обнаружено, что не только содержание активного ингредиента было очень стабильным, но и уровень примесей был очень низким, несмотря на тот факт, что композиция не содержит никакого консерванта.

4.4. Испытание стабильности 4

Проводили сравнительное испытание стабильности, сравнивающее три партии композиции и дозирующего устройства согласно изобретению (офтальмологическая композиция латанопроста состава 1 в контейнере из HDPE с дозатором с уплотнительной прокладкой из PE) (партии 1-A, 1-B и 1-C) против трех партий эталонной офтальмологической композиции латанопроста (Ref-A, Ref-B и Ref-C), содержащей хлорид бензалкония (BAC) в качестве консерванта и хранившейся в контейнере из PE с дозатором с навинчивающейся крышкой и обеспечивающей контроль первого вскрытия крышкой из PE.

Эталонный Xalatan[®] представляет собой водный состав, содержащий 0,05 мг/мл латанопроста и 0,2 мг/мл BAC в качестве консерванта.

Как композиции согласно изобретению, так и эталонные композиции, подвергали испытанию стабильности при $25\pm 2^\circ\text{C}$ / $60\pm 5\%$ RH. Концентрацию латанопроста, примеси E и суммы примесей за исключением примесей A, B и E, определяли посредством ВЭЖХ после хранения в течение 9 и 12 месяцев. Результаты представлены в таблице 4.

	Латанопрост		Примесь E		Сумма примесей	
	9 месяцев	12 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Партия 1А	96,4	96,7	0,49	0,60	<LOQ	<RT
Партия 1В	98,9	98,9	0,45	0,54	<RT	<RT
Партия 1С	97,8	96,2	0,43	0,52	0,1	0,12
Ref-A (дата истечения срока годности 10.2018)	91,8 (проанализирован 07/08.2017)	93,0 (проанализирован 10/11.2017)	0,42 (проанализирован 07/08.2017)	0,59 (проанализирован 10/11.2017)	2,00 (проанализирован 07/08.2017)	2,80 (проанализирован 10/11.2017)
Ref-B (дата истечения срока годности 11.2019)	95,8 (проанализирован 08/09.2018)	n.d.	0,46 (проанализирован 08/09.2018)	n.d.	4,16 (проанализирован 08/09.2018)	n.d.
Ref-C (дата истечения)	n.d.	93,8 (проанализирован 08/09.2018)	n.d.	0,56 (проанализирован 08/09.2018)	n.d.	4,98 (проанализирован 08/09.2018)

срока годности 09.2019)						
-------------------------------	--	--	--	--	--	--

Таблица 4

Неожиданно было обнаружено, что, по сравнению с эталонной композицией, содержащей ВАС в качестве консерванта, композиция в соответствии с настоящим изобретением (партии 1А, 1В и 1С), которая была свободной от консервантов, была более стабильной, так что содержание активного ингредиента было более высоким, чем в эталонной композиции, количество примеси Е было сходным, в то время как количество других примесей было более низким, несмотря на тот факт, что композиция по изобретению не содержит никакого консерванта.

4.5. Испытание стабильности 5

Результаты, полученные после хранения при 25°C/40%RH, представлены в таблице

5.

		Конц. (%)		% потеря
		Сутки 0	3 месяца	После хранения в течение 3 месяцев
Сравнительный пример 3	Состав 2 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительной прокладкой из PE/EVA	103,1	100,3	2,8
Пример 6	Formulation 2 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительной прокладкой из PE	100,6	100,6	0,0

Таблица 5

В таблице 5 показано, что не происходило потери активного ингредиента состава 2 (травопрост) в примере 6.

4.6. Испытание стабильности 6

Полученные результаты после хранения при 25°C/40%RH представлены в таблице

6.

		Конц. (%)			% потеря
		Сутки 0	1 месяц	3 месяца	После хранения в течение 3 месяцев
Сравнительный пример 4	Состав 3 Контейнер из HDPE Дозатор с	98,4	94,5	90,0	8,4

	уплотнительной прокладкой из PE/EVA				
Пример 7	Состав 3 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительной прокладкой из PE	99,7	99,7	98,0	1,7

Таблица 6

Результаты, представленные в таблице 6, показывают, что концентрация активного ингредиента (тафлупрост) состава 3 в примере 7 является более высокой, чем концентрация активного ингредиента в составе 3 в сравнительном примере 4, и потеря активного ингредиента в водном растворе является значительно более низкой в примере 7. Адсорбция активного ингредиента к офтальмологическому диспенсеру в значительной степени ингибировалась.

4.7. Испытание стабильности 7

Полученные результаты после хранения при 25°C/40%RH представлены в таблице 7.

		Конц. (%)		% потеря
		Сутки 0	3 месяца	
Пример 8	Состав 4 Контейнер из HDPE Дозатор с уплотнительной прокладкой из PE	100,9	100,8	0,1

Таблица 7

Как показано в таблице 7, % потеря активного ингредиента состава 4 (тафлупрост) в примере 8 является очень низкой и, таким образом, адсорбция активного ингредиента является минимальной.

5. Испытание герметичности для дозирующего устройства

Было выбрано 12 дозирующих устройств, и определен их тарный вес.

10 тестируемых контейнеров заполняли водой в соответствии с заполняющей способностью. Два контейнера заполняли стеклянными гранулами до той же массы, что и заполненные тестируемые контейнеры. Закрытые контейнеры хранили при температуре 25±2° и относительной влажности 40±2%. После 336±1 ч (14 суток), массу индивидуальных контейнеров регистрировали и вычисляли коэффициент потери массы вода, в процентах в год, для каждой бутылки:

$$[(W_{1i}-W_T) - (W_{14i} - W_T) - (W_{C1} - W_{C14})] \times 365 \times 100 / (W_{1i} - W_T) \times 14$$

W_{1i} =первоначальная масса каждой индивидуальной бутылки (i)

W_T =тарная масса

W_{14i} =масса каждой индивидуальной бутылки (i) через 14 суток

W_{C1} =первоначальная масса контрольного контейнера на 1 сутки

W_{C14} =масса контрольного контейнера через 14 суток

Классификация: дозирующее устройство удовлетворяет требованиям к герметичности, если процент потери массы воды не превышает 2,5% в 1 из 10 тестируемых контейнеров NMT и не превышает 5,0% в год в любом из них.

Для дозирующего устройства по настоящему изобретению была определена потеря воды 0,74% при вычислении в течение 365 суток при 25°C/40 RH.

6. Тестирование стабильности

После 3 месяцев хранения в условиях ускоренного испытания стабильности, 40°C/NMT 25% RH, для состава 1, потеря воды в дозирующем устройстве по настоящему изобретению не превышала 5%, что согласно упомянутому руководству считается значительным изменением.

Результаты представлены в таблице 7 ниже:

Потеря воды после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/NMT 25% RH					
Партия 1	Партия 2	Партия 3	Партия 4	Партия 5	Партия 6
3,1%	1,29%	3,2%	1,09%	3,31%	1,07%

Таблица 7

Приведенные выше результаты подтверждают, что дозирующее устройство по настоящему изобретению удовлетворяет требованиям к герметичности, как определяют по потере воды в руководстве EMA *Stability Testing of New Drug Substances and Products*.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Свободный от консервантов офтальмологический раствор, содержащий:
 - латанопрост в концентрации, находящейся в диапазоне 0,010-0,100 мг/мл;
 - тимолол или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации, находящейся в диапазоне 1-10 мг/мл;
 - полисорбат 80 в концентрации, находящейся в диапазоне 0,2-1,0 мг/мл;
 - динатрий эдетат в концентрации, находящейся в диапазоне 0,1-0,5 мг/мл;
 - регулирующее тоничность вещество в количестве, достаточном для доведения осмолярности до величины, находящейся в диапазоне 250-320 мосмоль/кг;
 - офтальмологически приемлемое буферное вещество;
 - регулирующее рН вещество, такое как хлористоводородная кислота и/или гидроксид натрия, для доведения рН до величины в диапазоне 5,5-6,5; и
 - воду в качестве растворителя.
2. Раствор по п.1, где концентрация латанопроста находится в диапазоне 0,20-0,80 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,030-0,070 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 0,040-0,060 мг/мл, и еще более предпочтительно 0,050 мг/мл.
3. Раствор по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль тимолола представляет собой тимолола малеат.
4. Раствор по пп.1-3, где концентрация тимолола или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне 2-8 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 3-7 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне 4-6 мг/мл, еще более предпочтительно в концентрации приблизительно 5,0 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 5,0 мг/мл, при этом, когда тимолол присутствует в качестве его фармацевтически приемлемой соли, указанные концентрации относятся к эквивалентному количеству тимолола.
5. Раствор по п.1 или 2, где концентрация полисорбата 80 находится в диапазоне 0,30-0,70 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне 0,40-0,60 мг/мл и еще более предпочтительно составляет 0,50 мг/мл.
6. Раствор по пп.1-3, где концентрация эдетата натрия находится в диапазоне 0,1-0,4 мг/мл, еще более предпочтительно составляет 0,2 мг/мл.
7. Раствор по пп.1-4, где регулирующее тоничность вещество выбрано из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, пропиленгликоля, глицерина, сорбита, маннита и их смесей, и более предпочтительно представляет собой хлорид натрия.
8. Раствор по пп.1-5, где регулирующее тоничность вещество, представляет собой хлорид натрия в количестве, находящемся в диапазоне 1,0-9,0 мг/мл; предпочтительно в диапазоне 4,0-6,0 мг/мл; более предпочтительно в диапазоне 4,0-5,0 мг/мл и еще более предпочтительно составляет 4,6 мг/мл.
9. Раствор по пп.1-6, где буферное вещество предпочтительно выбирают из ацетатного, цитратного, фосфатного и боратного буферов, предпочтительно представляет

собой фосфатный буфер.

10. Раствор по пп. 1-7, где рН находится в диапазоне 5,8-6,2, предпочтительно 6,0.

По достоверности