

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391566** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.16

(22) Дата подачи заявки
2021.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 27/08 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ МИДРИАТИЧЕСКОГО И АНТИМУСКАРИНОВОГО АГЕНТОВ ДЛЯ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **202011057315**

(32) **2020.12.30**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2021/062424**

(87) **WO 2022/144798 2022.07.07**

(71) Заявитель:
**СЕНТИСС ФАРМА ПРАЙВЕТ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Рао Раджеш, Сингх Васундера,
Мандал Тарун Кумар, Бахри Дипак
(IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложена офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом рН указанной композиции составляет от 3,5 до 8,5. Офтальмологическая композиция согласно настоящему изобретению обладает синергическим мидриатическим действием для индуцирования расширения зрачка (мидриаза) в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

A1

202391566

202391566

A1

КОМПОЗИЦИЯ МИДРИАТИЧЕСКОГО И АНТИМУСКАРИНОВОГО АГЕНТОВ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предложена офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5. Офтальмологическая композиция согласно настоящему изобретению обладает синергическим мидриатическим действием для индуцирования расширения зрачка (мидриаза) в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции, содержащей комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Фенилэфрин и его соли в отдельности рекомендуются в качестве сосудосуживающего, противоотечного и мидриатического агента для широкого спектра офтальмологических состояний и процедур. Мидриатический агент представляет собой средство, которое индуцирует расширение зрачка. Некоторые из его применений заключаются в расширении зрачка при увеите, при многих хирургических процедурах и для определения рефракции без циклоплегии. Его также можно применять в фундоскопии и других диагностических процедурах, таких как провокационный тест у пациентов с узким профилем угла передней камеры, дифференциальная диагностика и расширение зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

Фенилэфрина гидрохлорид представляет собой агонист альфа-1 адренергических рецепторов, показанный для расширения зрачка. Фенилэфрина гидрохлорид воздействует на мышцу-расширитель радужки глаза. Представленные на рынке составы фенилэфрина гидрохлорида доступны в концентрациях 2,5%, 5% и 10%.

Атропин и его соли действуют как антимускариновые агенты, показанные к применению для мидриаза, циклоплегии и пенализации здорового глаза при лечении амблиопии. Атропин блокирует сокращение мышцы-сфинктера зрачка. Он показан индивидуумам в возрасте от трех месяцев и старше для целенаправленной

максимизации продолжительности расширения зрачка. Представленные на рынке составы атропина доступны в концентрации 0,5%, 1,0%.

Имеются данные, свидетельствующие об усиленном мидриатическом действии двух лекарственных средств с разными механизмами действия. В одном из подобных исследований было показано, что 1% тропикамид, обладающий парасимпатическим антагонистическим механизмом действия, более эффективно индуцировал расширение зрачков, чем 2,5% фенилэфрин, а комбинация 1% тропикамида и 2,5% фенилэфрина была более эффективной, чем несколько глазных капель на основе единственного агента (см.: The Comparison of Mydriatic Effect Between Two Drugs of Different Mechanism, Ji-Hyun Park, Young-Chun Lee, and Se-Youp Lee). Кроме того, глазные капли Мидримакс (фенилэфрина гидрохлорид - 5%, тропикамид - 0,8%) доступны на рынке и используются в качестве мидриатического средства для расширения зрачка при офтальмологической диагностике и хирургическом вмешательстве.

Фенилэфрина гидрохлорид (5%) и гоматропина гидробромид (1%) доступны на рынке под торговой маркой SUNEPHRINE H (*Производство: Sunways India Pvt Ltd*) и действуют как мидриатический и циклоплегический агент. SUNEPHRINE H показан для расширения зрачка и для пред- и послеоперационных состояний, при которых требуются мидриаз и циклоплегия. Тем не менее, указанное лекарственное средство имеет несколько известных побочных эффектов, которые могут быть очень тяжелыми или интенсивными в зависимости от клинического состояния пациента. Указанные реакции предположительно достоверно могут возникать, и некоторые из них являются редкими, но при этом тяжелыми.

Атропин имеет медленное начало действия (40 минут), и расширение зрачка сопровождается циклоплегией. Атропин является высокоактивным и имеет самую длительную продолжительность действия (7 дней или более). Системные побочные эффекты атропина включают тахикардию, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и снижение выработки слезной жидкости. Ниже приведено сравнение мидриатического действия атропина, тропикамида и гоматропина (*ссылка: <https://optometrymeeting.org/documents/handouts/2019/P450.pdf>*).

Лекарственное средство	Мидриаз		
	Концентрация	Максимум	Восстановление
Атропин	0,5%-3%	30-40 мин	7-12 дней

Тропикамид	0,5%-1%	20-40 мин	6 ч
Гоматропин	2%-5%	40-60 мин	1-3 дня

Одновременное применение фенилэфрина и атропина (для доступных на рынке составов) может усиливать прессорные реакции и вызывать тахикардию у некоторых пациентов. Фенилэфрин может усиливать подавляющее сердечно-сосудистую систему действие некоторых ингаляционных анестетиков (ссылка: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207926s000lbl.pdf).

Тем не менее, применение фенилэфрина гидрохлорида (2,5%) совместно с атропина сульфатом в сверхнизкой концентрации (0,01%) может оказывать синергическое клиническое действие с меньшими побочными эффектами. Таким образом, существует большая потребность в офтальмологической композиции, которая может обеспечивать эффективное/улучшенное мидриатическое действие, имеет меньше побочных эффектов и проста в получении.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является удовлетворение указанной потребности и устранение недостатков предшествующего уровня техники путем получения офтальмологической композиции, содержащей комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента в сверхнизкой концентрации совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для достижения улучшенного мидриатического действия по сравнению с составами, доступными на рынке в настоящее время.

ЗАДАЧИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Основной задачей настоящего изобретения является обеспечение офтальмологической композиции, которая содержит мидриатический агент, антимускариновый агент, необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение офтальмологической композиции, которая подходит для расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложена офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5.

5 В настоящем изобретении дополнительно предложена офтальмологическая композиция, которая обладает синергическим мидриатическим действием, для индуцирования расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

10 В настоящем изобретении дополнительно предложен офтальмологический раствор для расширения зрачка, характеризующийся тем, что он обеспечивает доставку комбинации мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами пациенту, нуждающемуся в этом.

15 В другом варианте реализации также описан способ получения офтальмологической композиции, содержащей комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для достижения улучшенного мидриатического действия для индуцирования расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

20 В одном из вариантов реализации офтальмологическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде раствора, суспензии, мази, геля и эмульсии в подходящем офтальмологическом наполнителе или фармацевтически приемлемых вспомогательных веществах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 В настоящем изобретении предложена офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5.

30 Офтальмологическая композиция согласно настоящему изобретению обладает синергическим мидриатическим действием для индуцирования расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

В настоящем изобретении предложен офтальмологический раствор для расширения зрачка, характеризующийся тем, что он обеспечивает доставку комбинации мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

5 Предпочтительные мидриатические агенты для применения в офтальмологической композиции согласно настоящему изобретению для расширения зрачка во время операции включают, но не ограничиваются ими, агонисты альфа-1 адренергических рецепторов. Альфа-1-адренергические агенты могут быть предпочтительными, так как они обеспечивают мидриатическое действие, но не
10 циклоплегию. Таким образом, альфа-1-адренергические агенты обладают краткосрочным действием, вызывая мидриаз во время хирургической процедуры и обеспечивая возвращение зрачка в нормальное состояние сразу после завершения процедуры. Примеры подходящих агонистов адренергических рецепторов/мидриатических агентов включают, но не ограничиваются ими,
15 фенилэфрин, эпинефрин, оксиметазолин, их производные, их соли. Предполагается, что другие агенты, которые вызывают мидриаз, и, в частности, мидриатические агенты кратковременного действия, также включены в настоящее изобретение. Мидриатический агент присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./об.) до 10% (масс./об.) композиции, предпочтительно в количестве примерно 2,5% (масс./об.)
20 композиции.

Примеры подходящих антимускариновых агентов включают, но не ограничиваются ими, атропин, гоматропин, скополамин, их производные, их соли, при этом антимускариновый агент присутствует в концентрации от примерно 0,001% (масс./об.) до примерно 1% (масс./об.).

25 Тем не менее, антимускариновые агенты могут вызывать побочные эффекты в виде нечеткого зрения и светобоязни. Указанные побочные эффекты могут быть устранены введением антимускариновых агентов в сверхнизкой концентрации от примерно 0,001% (масс./об.) до примерно 0,1% (масс./об.) в комбинации с одним или более мидриатическими агентами для достижения желаемого терапевтического
30 эффекта.

Синергическое действие офтальмологической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей комбинацию мидриатического агента (фенилэфрин) и

антимускаринового агента (атропин), может обеспечивать эффективное расширение зрачка во время офтальмологической операции для предоперационной подготовки, при этом одного или даже всех указанных антимускариновых агентов в сверхнизкой концентрации было бы недостаточно для достижения терапевтического эффекта при
5 применении соответствующего антимускаринового агента в качестве монотерапии.

Офтальмологическая композиция для введения в соответствии со способами согласно некоторым вариантам реализации, предложенными в настоящем документе, может быть легко включена в состав, получена или введена совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

10 В одном из вариантов реализации офтальмологическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде раствора, суспензии, мази, геля и эмульсии в подходящем офтальмологическом наполнителе или фармацевтически приемлемых вспомогательных веществах.

В одном из вариантов реализации офтальмологическая композиция согласно
15 настоящему изобретению содержит мидриатический агент и антимускариновый агент в растворенной форме.

В другом предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, содержащая фенилэфрин и атропин, может обеспечивать эффективное расширение (мидриаз), не вызывая при этом паралич
20 цилиарных мышц глаза (циклоплегию), благодаря сверхнизкой концентрации атропина.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению подходит для способов расширения зрачка путем местного введения композиции, содержащей комбинацию фенилэфрина гидрохлорида и атропина сульфата, пациенту, нуждающемуся в этом, причем расширение достигается во время
25 офтальмологической операции для предоперационной подготовки.

В еще одном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению подходит для способов проведения определенных глазных исследований, таких как ультрасонография, провокационный тест на закрытоугольную глаукому, ретиноскопия, нарушение кровообращения (т.е. тест на побледнение),
30 рефракция, исследование глазного дна, путем местного введения композиции, содержащей комбинацию фенилэфрина гидрохлорида и атропина сульфата, пациенту,

нуждающемуся в этом, совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложены способы содействия хирургическим процедурам, требующим визуализации задней камеры, включающие введение композиции, содержащей комбинацию фенилэфрина гидрохлорида и атропина сульфата.

Композиция согласно настоящему изобретению помимо активных ингредиентов также может содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как антиоксиданты, полимеры, агенты, регулирующие тоничность, хелатообразующие агенты, диспергирующие агенты, полимеры, эмульгаторы, влагоудерживающие агенты, загустители, масла, поверхностно-активные вещества, вспомогательные поверхностно-активные вещества, буферные агенты, консерванты и растворители и т.д.

В еще одном варианте реализации предпочтительные консерванты включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, хлоргексидина глюконат, бензододециния бромид, метилбензетония хлорид, цеталкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, цетримоний, цетримид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид, дидецилдиметиламмония бромид, домифена бромид, поликватерниум-1 (Polyquad®), стабилизированный оксихлоридный комплекс, 1-фенилэтанол, фенилпропанол, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, борат фенилртути, ацетат или глюконат хлоргексидина, хлоркрезол, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бутилпарабен, пропилпарабен, метилпарабен, хлорбутанол, сорбиновую кислоту, феноксиэтанол, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, тимеросал и их смеси, в эффективном количестве предпочтительно от 0,005% до 0,5% (масс./об.).

В другом варианте реализации настоящего изобретения хелатообразующий агент выбран из группы, включающей, но не ограничивающейся ими, эдетат динатрия (ЭДТА), эдетата динатрия дигидрат, тринатрия фосфат, диаммония цитрат, галактаровую кислоту, галактуроновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, циклодекстрин, калия цитрат, калиевую соль этилендиамин-тетра(метиленфосфоновой кислоты) («EDTMP»), натрия цитрат, натрия цитрата дигидрат, натрия EDTMP и/или их комбинации/смеси.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения полимеры включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), поллоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт, повидон, полиэтиленгликоль, гиалуроновую кислоту (натрия гиалуронат), полигалактуроновую кислоту, ксилан, карбопол, поликарбофил, желатин и/или их смеси.

В другом варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению включает антиоксидант, который включает, но не ограничивается ими, метабисульфит натрия, калий, лимонную кислоту, винную кислоту, аскорбиновую кислоту, фосфорную кислоту, бисульфит натрия и/или их смеси.

В другом варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению может включать один или более буферных агентов, которые включают, но не ограничиваются ими, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, хлористоводородную кислоту, гидроксид натрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, гептагидрат двухосновного фосфата натрия, одноосновный фосфат натрия, дигидрат цитрата натрия, лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты, ϵ -аминокапроновую кислоту, триэтанолламин и/или их смеси.

В еще одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения могут быть добавлены агенты, регулирующие тоничность, которые включают без ограничения глицерин, сорбит, хлорид натрия, хлорид калия, маннит, декстрозу и пропиленгликоль, борат натрия или борную кислоту и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения агент, регулирующий pH, включает, но не ограничивается ими, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения подходящий носитель представляет собой воду, физиологический раствор, фосфатный буферный раствор и/или их смеси.

В другом варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению не содержит никакие консерванты и, таким образом, может поставляться в многодозовых контейнерах, не содержащих консервантов.

В еще одном варианте реализации офтальмологическая композиция согласно настоящему изобретению не содержит никакие консерванты и, таким образом, может поставаться в однодозовом контейнере.

5 В другом варианте реализации также предложен способ получения офтальмологической композиции, содержащей комбинацию мидриатического агента и антимускаринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для достижения улучшенного мидриатического действия для индуцирования расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

10 Предполагается, что термины «способ лечения», «лечить», «лечение» и т.д., включают замедление или обращение вспять прогрессирующего заболевания или нарушения. Указанные термины также включают облегчение, ослабление, подавление, устранение или снижение одного или более симптомов заболевания или нарушения или состояния, даже если заболевание или нарушение или состояние фактически не
15 устраняется, и даже если прогрессирующее заболевание или нарушение или состояние как таковое не замедляется или не обращается вспять.

В основном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая мидриатический агент, антимускариновый агент, необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми
20 вспомогательными веществами, при этом указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5.

В другом варианте реализации настоящего изобретения мидриатический агент представляет собой фенилэфрина гидрохлорид или его фармацевтически приемлемые соли.

25 В другом варианте реализации настоящего изобретения мидриатический агент присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./об.) до 10% (масс./об.) композиции.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения мидриатический агент присутствует в концентрации примерно 2,5% (масс./об.)
30 композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения антиму斯卡риновый агент представляет собой атропина сульфат или его фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте реализации настоящего изобретения антиму斯卡риновый агент присутствует в концентрации от примерно 0,001% (масс./об.) до примерно 0,1% (масс./об.) композиции.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения антиму斯卡риновый агент присутствует в концентрации примерно 0,01% (масс./об.) композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей консервант, хелатообразующий агент, антиоксидант, полимер, буферный агент, агент, регулирующий тоничность, агент, регулирующий pH, и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения консервант выбран из группы, включающей бензалкония хлорид, бензетония хлорид, хлоргексидина глюконат, бензододециния бромид, метилбензетония хлорид, цеталкония хлорид, цетилпиридия хлорид, цетримоний, цетримид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид, дидецилдиметиламмония бромид, домифена бромид, поликватерниум-1 (Polyquad®), стабилизированный оксихлоридный комплекс, фенилэтанол, фенилпропанол, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, борат фенилртути, ацетат или глюконат хлоргексидина, хлоркрезол, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бутилпарабен, пропилпарабен, метилпарабен, хлорбутанол, сорбиновую кислоту, феноксиэтанол, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, тимеросал и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения хелатообразующий агент выбран из группы, включающей эдетат динатрия (ЭДТА), эдетата динатрия дигидрат, тринатрия фосфат, диаммония цитрат, галактаровую кислоту, галактуроновою кислоту, глюконовою кислоту, глюкуроновою кислоту, циклодекстрин, калия цитрат, калиевую соль этилендиамин-тетра(метиленфосфоновою кислоты) («EDTMP»), натрия цитрат, натрия цитрата дигидрат, натрия EDTMP и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения антиоксидант выбран из группы, включающей метабисульфит натрия, метабисульфит калия, лимонную кислоту,

винную кислоту, аскорбиновую кислоту, фосфорную кислоту, бисульфит натрия и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения полимер выбран из группы, включающей метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу
5 (гипромеллозу), поллоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт, повидон, полиэтиленгликоль, гиалуроновую кислоту (гиалуронат натрия), полигалактуроновую кислоту, ксилан, карбопол, поликарбофил, желатин и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения буферный агент выбран
10 из группы, включающей ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, хлористоводородную кислоту, гидроксид натрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, гептагидрат двухосновного фосфата натрия, одноосновный фосфат натрия, дигидрат цитрата натрия, лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты, ϵ -аминокапроновую кислоту, триэтанолламин и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения агент, регулирующий
15 тоничность, выбран из группы, включающей глицерин, сорбит, хлорид натрия, хлорид калия, маннит, декстрозу и пропиленгликоль, борат натрия или борную кислоту и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения агент, регулирующий pH,
20 выбран из группы, включающей хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия и/или их смеси.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композицию вводят либо один раз в день, либо два раза в день, либо три раза в день в каждый глаз.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция
25 представлена в форме раствора.

В другом варианте реализации настоящего изобретения способ применения офтальмологической композиции для расширения зрачка включает местное введение композиции, содержащей мидриатический агент, антимускариновый агент,
30 необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми

вспомогательными веществами, причем указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция подходит для расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной
5 подготовки.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит комбинацию фенилэфрина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 2,5% (масс./об.) и атропина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 0,01% (масс./об.), необязательно совместно с одним или более фармацевтически
10 приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная комбинация обеспечивает синергическое действие.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит комбинацию фенилэфрина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 2,5% (масс./об.) и атропина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве
15 0,01% (масс./об.), необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная комбинация обеспечивает уменьшение побочных эффектов.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция содержит комбинацию фенилэфрина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве
20 2,5% (масс./об.) и атропина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 0,01% (масс./об.), необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная комбинация обеспечивает снижение местного раздражающего действия.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ
25 применения офтальмологической композиции для расширения зрачка, включающий местное введение композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция подходит для расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

Ниже приведены примеры офтальмологических композиций в соответствии с настоящим изобретением, подходящих для офтальмологических предоперационных процедур.

ПРИМЕРЫ

5 Объем изобретения проиллюстрирован следующими примерами, такими как описано в настоящем документе, которые не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом.

10 Термин «q.s.», когда он встречается в примерах, представляет собой сокращенное обозначение «достаточного количества», которое представляет собой количество вспомогательного вещества, которое непосредственно является достаточным для применения в композиции согласно настоящему изобретению.

Примеры 1-3:

№ п/п	Ингредиенты	Пример 1 (мг/мл)	Пример 2 (мг/мл)	Пример 3 (мг/мл)
1.	Фенилэфрина гидрохлорид	25,00	25,00	25,00
2.	Атропина сульфат	0,10	0,10	0,10
3.	Бензалкония хлорид	0,10-1,00	0,10-5,00	0,10-2,00
4.	Эдетат динатрия	1,00-5,00	0,10-2,50	1,00-5,00
5.	Гидроксипропилметилцеллюлоза Е-5	-	-	5,00-20,00
6.	Гидроксипропилметилцеллюлоза Е-15	3,00-20,00	-	-
7.	Гипромеллоза 2910	-	5,00-20,00	-
8.	Метабисульфит натрия	2,00-10,00	2,00-10,00	2,00-10,00
9.	Лимонная кислота	1,16-10,00	-	-
10.	Одноосновный фосфат натрия	-	8,00-13,00	-
11.	Двухосновный фосфат натрия	-	3,00-8,00	-
12.	Дигидрат цитрата натрия	7,5-15,00	-	-
13.	Хлористоводородная кислота	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5

14.	Гидроксид натрия	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5
15.	ВДИ (вода для инъекции)	q.s. до 1 мл	q.s. до 1 мл	q.s. до 1 мл

Примеры 4 и 5:

№ п/п	Ингредиенты	Пример 4 (мг/мл)	Пример 5 (мг/мл)
1.	Фенилэфрина гидрохлорид	25,00	25,00
2.	Атропина сульфат	0,10	0,10
3.	Бензалкония хлорид	0,10 - 1,00	0,10 - 5,00
4.	Эдетат динатрия	1,00 - 5,00	-
5.	Поливиниловый спирт	14,00 - 30,00	-
6.	Повидон	6,00 - 10,00	-
7.	Гиалуронат натрия	-	4,00 - 20,00
8.	Метабисульфит натрия	2,00-5,00	2,00 - 10,00
9.	Одноосновный фосфат натрия	-	2,50-10,00
10.	Двухосновный фосфат натрия	-	1,00-5,00
11.	Хлорид натрия	5,00 - 8,46	5,00 - 10,00
12.	Хлористоводородная кислота	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5
13.	Гидроксид натрия	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5	q.s. для доведения рН до 3,5 – 8,5
14.	ВДИ (вода для инъекции)	q.s. до 1 мл	q.s. до 1 мл

Пример 6:

№ п/п	Ингредиенты	(мг/мл)
1.	Фенилэфрина гидрохлорид	25,00
2.	Атропина сульфат	0,10
3.	Бензалкония хлорид	0,20
4.	Гидроксипропилметилцеллюлоза Е-15	3,00
5.	Дигидрат эдетата динатрия	1,00
6.	Лимонная кислота (безводная)	1,16
7.	Дигидрат цитрата натрия	7,50

8.	Метабисульфит натрия	2,00
9.	Вода для инъекций (ВДИ)	q.s. до 1 мл

Способ получения:

1. Переносили воду для инъекций (ВДИ) в резервуар и продували газообразным азотом, пока уровень растворенного кислорода не становился ниже 2 ppm.
- 5 2. В воду для инъекций, подготовленную на стадии 1, добавляли гидроксипропилметилцеллюлозу и растворяли при перемешивании.
3. В раствор, полученный на стадии 2, добавляли дигидрат эдетата динатрия и растворяли при перемешивании
4. В раствор, полученный на стадии 3, добавляли безводную лимонную кислоту и
10 растворяли при перемешивании.
5. В раствор, полученный на стадии 4, добавляли дигидрат цитрата натрия и растворяли при перемешивании.
6. В раствор, полученный на стадии 5, добавляли раствор хлорида бензалкония (50%) и растворяли при перемешивании.
- 15 7. В раствор, полученный на стадии 6, добавляли метабисульфит натрия и растворяли при перемешивании.
8. В раствор, полученный на стадии 7, добавляли фенилэфрина гидрохлорид и растворяли при перемешивании.
9. В раствор, полученный на стадии 8, добавляли атропина сульфат и растворяли при
20 перемешивании.
10. Доводили конечный объем до 100% при помощи ВДИ с получением рабочего раствора.
11. Затем перемешивали рабочий раствор в течение 25 ± 5 минут.
12. Проверяли pH рабочего раствора (предел pH - 4,5-5,5).
- 25 13. Затем фильтровали рабочий раствор и наливали в пробирки.

Исследования стабильности:

Упаковывали фармацевтические композиции, полученные согласно примеру 6, в трехкомпонентные стерилизованные этиленоксидом непрозрачные белые пробирки из ПЭНП со стерилизованными этиленоксидом непрозрачными белыми носиками и стерилизованными этиленоксидом непрозрачными белыми крышками из ПЭВП, а затем

5 упаковывали в картонную коробку с покрытием на водной основе. Проводили исследования стабильности упакованных пробирок в условиях ускоренного состаривания при хранении в условиях 40°C/ не более 25% отн.вл. (в вертикальном и перевернутом положении) и исследования долгосрочной стабильности при хранении в условиях 25°C/40% отн.вл. (в вертикальном и перевернутом положении) и 30°C/35%

10 отн.вл. (в вертикальном и перевернутом положении) в течение 3 месяцев. Результаты исследований ускоренного состаривания и долгосрочной стабильности приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1

Исследования стабильности офтальмологического раствора 2,5% фенилэфрина гидрохлорида и 0,01% атропина сульфата в условиях ускоренного состаривания

15

Офтальмологический раствор 2,5% фенилэфрина гидрохлорида и 0,01% атропина сульфата (5 мл в 5 мл трехкомпонентной белой непрозрачной пробирке из ПЭНП с белой непрозрачной крышкой из ПЭВП)					
Условие: 40°C/НБЧ 25% отн.вл.					
Исследуемые параметры	Исходный	1 месяц (вертикальное положение)	1 месяц (перевернутое положение)	3 месяца (вертикальное положение)	3 месяца (перевернутое положение)
Внешний вид:	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор
рН	4,89	4,82	4,81	4,72	4,71
Осмолярность (мОсмоль/кг)	359	361	360	365	365
Вязкость (сПз)	2,24	2,25	2,23	2,17	2,19
Количество фенилэфрина гидрохлорида (%)	98,3	100,7	100,7	101,5	101,2
Количество атропина сульфата (%)	101,5	100,9	101,0	100,8	100,6
Содержание бензалкония хлорида (%)	100,2	99,5	96,5	99,3	96,8
Родственные примеси					
Родственные примеси фенилэфрина гидрохлорида					
Фенилэфрин, родственная примесь-С (%)	0,04	0,10	0,09	0,08	0,08

Норфенлэфрина гидрохлорид (%)	0,01	0,04	0,04	0,04	0,04
Фенлэфрин, родственная примесь-Е (%)	НО	НО	НО	НО	НО
3-гидроксиацетофенон (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Напроксен# (%)	НД	НО	НО	НО	НО
Специфическая неидентифицированная примесь при ОВУ 1,67	НД	0,10	0,10	0,09 (ОВУ-1,70)	0,09 (ОВУ-1,70)
Любые неидентифицированные отдельные примеси (%) при ОВУ-0,53	НПР	0,05	0,05	0,09	0,08
Общее содержание примесей (%)	0,05	0,29	0,28	0,30	0,29
Родственные примеси атропина сульфата					
Троповая кислота (%)	0,16	0,25	0,24	0,61	0,64
Апоатропин (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Родственное гиосциамину соединение-А# (%)	НД НО	НО	НО	НО	НО
Лиггориин# (%)	НД	0,01	0,01	НО	НО
Любые неидентифицированные отдельные примеси (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Общее содержание примесей (%)	0,16	0,25	0,24	0,61	0,64

Таблица 2

Исследования долгосрочной стабильности офтальмологического раствора 2,5% фенлэфрина гидрохлорида и 0,01% атропина сульфата

5

Офтальмологический раствор 2,5% фенлэфрина гидрохлорида и 0,01% атропина сульфата (5 мл в 5 мл трехкомпонентной белой непрозрачной пробирке из ПЭНП с белой непрозрачной крышечкой из ПЭВП)					
Исследуемые параметры	Исходный	Условие: 25°C/40% отн.вл.		Условие: 30°C/35% отн.вл.	
		3 месяца (вертикальное положение)	3 месяца (перевернутое положение)	3 месяца (вертикальное положение)	3 месяца (перевернутое положение)
Внешний вид:	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор	Прозрачный, бесцветный раствор

рН	4,89	4,82	4,81	4,78	4,77
Осмолярность (мОсмоль/кг)	359	362	361	364	364
Вязкость (сПз)	2,24	2,20	2,21	2,21	2,21
Количество фенилэфрина гидрохлорида (%)	98,3	100,5	100,9	100,7	100,7
Количество атропина сульфата (%)	101,5	100,8	100,7	100,9	100,6
Содержание бензалкония хлорида (%)	100,2	97,4	97,2	96,8	95,5
Родственные примеси					
Родственные примеси фенилэфрина гидрохлорида					
Фенилэфрин, родственная примесь-С (%)	0,04	0,04	0,04	0,06	0,06
Норфенилэфрина гидрохлорид (%)	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03
Фенилэфрин, родственная примесь-Е (%)	НО	НО	НО	НО	НО
3-гидроксиацетофенон (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Напроксен [#] (%)	НД	НО	НО	НО	НО
Специфическая неидентифицированная примесь при ОВУ 1,67	НД	0,07 (ОВУ-1,70)	0,07 (ОВУ-1,70)	0,08 (ОВУ-1,70)	0,09 (ОВУ-1,70)
Любые неидентифицированные отдельные примеси (%)	НПР	НПР	НПР	0,06 (ОВУ-0,53)	0,06 (ОВУ-0,53)
Общее содержание примесей (%)	0,05	0,13	0,13	0,23	0,24
Родственные примеси атропина сульфата					
Троповая кислота (%)	0,16	0,19	0,18	0,34	0,32
Алоатропин (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Родственное гиосциамину соединение-А [#] (%)	НД	НО	НО	НО	НО
Литгори [#] (%)	НД	НО	НО	НО	НО
Любые неидентифицированные отдельные примеси (%)	НО	НО	НО	НО	НО
Общее содержание примесей (%)	0,16	0,19	0,18	0,34	0,32

НО - не обнаружено

НБЧ - не более чем

НПО - ниже предела обнаружения

5 НПР - ниже порога регистрации

Технологические и аналогичные примеси не учитываются в общем количестве примесей

Вывод:

Результаты исследования стабильности указывают на отсутствие значительных изменений внешнего вида, характеристик фенилэфрина гидрохлорида, характеристик атропина сульфата, содержания бензалкония хлорида, рН, осмолярности, вязкости, содержания родственных примесей и общего содержания примесей. Таким образом, сделан вывод о том, что офтальмологический раствор 2,5% фенилэфрина гидрохлорида и 0,01% атропина сульфата является стабильным в условиях ускоренного состаривания и долгосрочного хранения.

ПРИМЕНИМОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторами настоящего изобретения предложена офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию мидриатического агента и антиму斯卡ринового агента совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом рН указанной композиции составляет от 3,5 до 8,5. Офтальмологические композиции согласно настоящему изобретению обладают синергическим мидриатическим действием для индуцирования расширения зрачка (мидриаза) в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологическая композиция, содержащая мидриатический агент, антимускариновый агент, необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом
5 указанная композиция имеет рН в диапазоне от 3,5 до 8,5.
2. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный мидриатический агент представляет собой фенилэфрина гидрохлорид или его фармацевтически приемлемые соли.
3. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный
10 мидриатический агент присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./об.) до 10% (масс./об.) композиции.
4. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный мидриатический агент присутствует в концентрации примерно 2,5% (масс./об.) композиции.
- 15 5. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный антимускариновый агент представляет собой атропина сульфат или его фармацевтически приемлемые соли.
6. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный антимускариновый агент присутствует в концентрации от примерно 0,001%
20 (масс./об.) до примерно 0,1% (масс./об.) композиции.
7. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный антимускариновый агент присутствует в концентрации примерно 0,01% (масс./об.) композиции.
8. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанные
25 фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей консервант, хелатообразующий агент, антиоксидант, полимер, буферный агент, агент, регулирующий тоничность, агент, регулирующий рН, и/или их смеси.
9. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный
30 консервант выбран из группы, включающей бензалкония хлорид, бензетония

- хлорид, хлоргексидина глюконат, бензододециния бромид, метилбензетония хлорид, цеталкония хлорид, цетилпиридия хлорид, цетримоний, цетримид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид, дидецилдиметиламмония бромид, домифена бромид, поликватерниум-1 (Polyquad®), стабилизированный оксихлоридный комплекс, феноксиэтанол, феноксипропанол, ацетат фенолртути, нитрат фенолртути, борат фенолртути, ацетат или глюконат хлоргексидина, хлоркрезол, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бутилпарабен, пропилпарабен, метилпарабен, хлорбутанол, сорбиновую кислоту, феноксиэтанол, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, тимеросал и/или их смеси.
- 5
10. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный хелатообразующий агент выбран из группы, включающей эдетат динатрия (ЭДТА), эдетата динатрия дигидрат, тринатрия фосфат, диаммония цитрат, галактаровую кислоту, галактуроновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, циклодекстрин, калия цитрат, калиевую соль этилендиамин-тетра(метиленфосфоновой кислоты) («EDTMP»), натрия цитрат, натрия цитрата дигидрат, натрия EDTMP и/или их смеси.
- 10
- 15
11. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный антиоксидант выбран из группы, включающей метабисульфит натрия, метабисульфит калия, лимонную кислоту, винную кислоту, аскорбиновую кислоту, фосфорную кислоту, бисульфит натрия и/или их смеси.
- 15
- 20
12. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный полимер выбран из группы, включающей метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, поливиниловый спирт, повидон, полиэтиленгликоль, гиалуроновую кислоту (гиалуронат натрия), полигалактуроновую кислоту, ксилоглюкан, карбопол, поликарбофил, желлановую камедь и/или их смеси.
- 25
- 30
13. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный буферный агент выбран из группы, включающей ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, хлористоводородную кислоту, гидроксид натрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, гептагидрат двухосновного фосфата натрия, одноосновный фосфат натрия, дигидрат цитрата натрия, лимонную кислоту,

моногидрат лимонной кислоты, ϵ -аминокапроновую кислоту, триэтаноламин и/или их смеси.

14. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный агент, регулирующий тоничность, выбран из группы, включающей глицерин, сорбит, хлорид натрия, хлорид калия, маннит, декстрозу и пропиленгликоль, борат натрия или борную кислоту и/или их смеси.
15. Офтальмологическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный агент, регулирующий pH, выбран из группы, включающей хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия и/или их смеси.
16. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанную композицию вводят либо один раз в день, либо два раза в день, либо три раза в день в каждый глаз.
17. Офтальмологическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме раствора.
18. Офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию фенилэфрина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 2,5% (масс./об.) и атропина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 0,01% (масс./об.), необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная комбинация обеспечивает синергическое действие.
19. Офтальмологическая композиция, содержащая комбинацию фенилэфрина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 2,5% (масс./об.) и атропина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве 0,01% (масс./об.), необязательно совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом указанная комбинация обеспечивает снижение побочных эффектов.
20. Способ применения офтальмологической композиции для расширения зрачка, включающий местное введение композиции по пп. 1, 18 или 19.

21. Офтальмологическая композиция по пп. 1, 18 или 19, отличающаяся тем, что указанная композиция подходит для расширения зрачка в офтальмологической хирургии для предоперационной подготовки.