

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047698**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.28
- (21) Номер заявки
202290807
- (22) Дата подачи заявки
2020.09.13
- (51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ БИМАТОПРОСТА И ТИМОЛОЛА**

- (31) **P.431139**
- (32) **2019.09.13**
- (33) **PL**
- (43) **2022.05.27**
- (86) **PCT/PL2020/050066**
- (87) **WO 2021/049963 2021.03.18**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАРШАВСКИЕ ЗАКЛАДЫ
ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПОЛФА СА (PL)**
- (72) Изобретатель:
Фалек Кшиштоф (PL)
- (74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)**
- (56) **WO-A1-2017167457
CN-A-108236721
WO-A2-2012015998**

-
- (57) Раскрыта фармацевтическая композиция биматопроста и тимолола для снижения внутриглазного давления у пациента, которая представляет собой стерильный водный раствор без консервантов, имеющий следующую формулу: 0,03 мас.% биматопроста, 0,5 мас.% тимолола, 0,358 мас.% додекагидрата фосфата натрия двухосновного, 0,014 мас.% моногидрата лимонной кислоты, 0,72 мас.% хлорида натрия, вода с pH 7,3.

B1

047698

**047698
B1**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции биматопроста и тимолола для применения для снижения внутриглазного давления у пациента, которая представляет собой стерильный водный раствор без консервантов, и к способу ее получения.

В европейском патенте EP2598118B1 раскрыт офтальмологический раствор биматопроста и тимолола без консервантов, представляющий собой изотонический стерильный раствор. Активными веществами являются биматопрост и тимолол. Неактивные ингредиенты представляют собой средства для тоничности и буферные средства, и очищенную воду. Препарат с известным составом содержит гептагидрат фосфата натрия двухосновного ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) и моногидрат лимонной кислоты в качестве буферных средств и хлорид натрия в качестве средства для регуляции тоничности.

Наблюдали, что условия хранения $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ при температуре (5-30°C) и нормальной влажности воздуха, используемые в промышленном производстве фармацевтических препаратов, повышают склонность этого компонента к комкованию. Это отрицательно сказывается на эффективности технологических операций при приготовлении сырьевой массы, ухудшает точность ее дозирования и затрудняет растворение этого вещества в реакторе. Добавление комковатого сырья в резервуар удлиняет процесс получения, например, время растворения, и увеличивает риск отложения агломерированных фрагментов сырья в мертвых зонах сосуда для смешивания.

Целью изобретения является преодоление проблем, наблюдаемых при получении состава на известном уровне техники, которые возникают из-за склонности гептагидрата фосфата натрия двухосновного ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) к комкованию.

Неожиданно вышеуказанная техническая проблема была решена путем настоящего изобретения.

Сущность изобретения

Изобретение относится к фармацевтической композиции для снижения внутриглазного давления у пациента, отличающаяся тем, что представляет собой стерильный водный раствор без консервантов со следующей формулой: 0,03% мас./об. биматопроста, 0,5% мас./об. тимолола, 0,358% мас./об. додекагидрата фосфата натрия двухосновного, 0,014% мас./об. моногидрата лимонной кислоты, 0,72% мас./об. хлорида натрия, вода с pH 7,3.

В одном из вариантов осуществления композиция, отличается тем, что тимолол представляет собой тимолола малеат в концентрации 0,68% по массе.

В другом варианте осуществления композиция отличается тем, что pH раствора был скорректирован до значения 7,3 путем добавления подходящего количества NaOH к раствору, содержащему растворенный тимолол, предпочтительно тимолола малеат.

В другом варианте осуществления композиция отличается тем, что предназначена для лечения глаукомы.

В другом варианте осуществления композиция отличается тем, что содержится в наборе однократных доз.

В другом варианте осуществления композиция отличается тем, что представляет собой раствор, содержащийся во флаконе с однократной дозой.

В другом варианте осуществления композиция отличается тем, что представляет собой раствор, содержащийся в многодозовом контейнере.

Предпочтительно средство регуляции тоничности, такое как хлорид натрия, будут использовать в количестве, обеспечивающем конечное осмотическое значение, по меньшей мере, приблизительно 200 мОсм/кг, предпочтительно от 270 до приблизительно 320 мОсм/кг.

Сущность изобретения относится к применению $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ в качестве одного из буферных средств, входящих в состав фармацевтического препарата, который представляет собой офтальмологический раствор биматопроста и тимолола без консервантов.

Неожиданно оказалось, что при хранении при нормальной температуре (5-30°C) и влажности воздуха буферный компонент, предлагаемый по изобретению, т.е. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ не комкуется, что полностью исключает вышеописанные проблемы, наблюдаемые при промышленном производстве рассматриваемого препарата.

В то же время препарат по изобретению имеет и другие преимущества. Препарат по изобретению представляет собой продукт в виде глазных капель без консервантов, который является стерильным раствором и остается стабильным в многодозовом контейнере (по меньшей мере, через 90 дней после открытия контейнера).

В ходе работы, которая привела к настоящему изобретению, неожиданно было обнаружено, что проблема агломерации $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ при обычных условиях хранения возникает в результате прохождения температуры через точку перитектики. Когда $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ нагревают примерно от 34 до 35°C (перитектическая температура), высвобождается вода и образуется $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$. В результате возможная агломерация $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ может происходить только выше этой температуры с частичным или полным превращением в $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$.

Иная ситуация в случае охлаждения $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$. Преобразование в $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ требует добавления воды. В результате фосфат становится гигроскопичным, поглощая тем самым влагу из воз-

духа. Таким образом, использование $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ ниже перитектической температуры, т.е. при температуре окружающей среды, приводит к его агломерации. Хранение $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ для предотвращения его комкования при температуре окружающей среды требует полной изоляции от паров воды, т.е. очень плотного закрытия. В обычных производственных условиях при работе с открытым веществом (процесс взвешивания, дозирования) при комнатной температуре (или ниже) вещество поглощает воду, что влияет как на агломерацию, так и на массовое содержание чистого Na_2HPO_4 .

Таким образом, в промышленной практике хранение и применение $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ гораздо выгоднее. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ стабилен при температуре до 34°C , выше которой дегидратируется, превращаясь в $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, который стабилен при температуре до 48°C , выше которой дегидратируется, переходя в дигидратную форму ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$).

Для лучшего объяснения сущности по изобретению она представлена в следующих примерах.

Пример 1. Композиция медицинского продукта биматопрост + тимолол (0,3 мг + 5 мг)/мл, глазные капли, раствор, без консервантов.

Компонент	Содержание (мг/мл)
Биматопрост	0,3
Тимолол (в виде тимолола малеата)	5,0 (6,86 в виде тимолола малеата)
Хлорид натрия	7,2
Додекагидрат фосфата натрия двухосновного (CAS № 10039-32-4)	3,58
Моногидрат лимонной кислоты	0,14
Гидроксид натрия ¹ (для коррекции pH)	до pH 7,3
Очищенная вода/вода для инъекций (WFI)	до 1 мл

Используют 10% раствор NaOH, который готовят непосредственно перед коррекцией pH в воде для инъекций.

Пример 2. Получение готового продукта.

В технологическом способе получения фармацевтической композиции по изобретению важен порядок добавления сырья и поддержание соответствующей температуры растворения, что позволяет получить оптимальное время растворения при получении соответствующих параметров осмоляльности и pH раствора. Додекагидрат фосфата натрия двухосновного, моногидрат лимонной кислоты, хлорид натрия растворяют последовательно в воде при температуре $20-30^\circ\text{C}$. Затем при нагревании до $30-40^\circ\text{C}$ растворяют биматопрост. Наконец, при охлаждении до $20-30^\circ\text{C}$ растворяют тимолола малеат. Предпочтительно pH полученного раствора доводят до 7,3 при помощи NaOH. Предпочтительно используют 10% раствор NaOH, который получают непосредственно перед коррекцией pH.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для снижения внутриглазного давления у пациента, отличающаяся тем, что представляет собой стерильный водный раствор без консервантов со следующей формулой: 0,03% мас./об. биматопроста, 0,5% мас./об. тимолола, 0,358% мас./об. додекагидрата фосфата натрия двухосновного, 0,014% мас./об. моногидрата лимонной кислоты, 0,72% мас./об. хлорида натрия, вода с pH 7,3.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что тимолол представляет собой тимолола малеат в концентрации 0,68% по массе.

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что pH раствора был скорректирован до значения 7,3 путем добавления подходящего количества NaOH к раствору, содержащему растворенный тимолол, предпочтительно тимолола малеат.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что предназначена для лечения глаукомы.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержится в наборе однократных доз.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что представляет собой раствор, содержащийся во флаконе с однократной дозой.

7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что представляет собой раствор, содержащийся в многодозовом контейнере.

