



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010128222/15, 07.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.10.2008

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.10.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2012 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 27.10.2016 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6982079 В2, 03.01.2006. US 6218428 В1, 17.04.2001. WO2007127333 А2, 08.11.2007. US 20060148899 А1, 06.07.2006. RU 2284181 С2, 27.09.2006. RU 95122560 А, 10.02.1998. RU 2145882 С1, 27.02.2000.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.07.2010

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, д. 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

**БАЛА Хани (IN),
ХАСИДЖА Рахул (IN),
ЧАУХАН Сатиш Кумар (IN),
БАХРИ Дипак (IN)**

(73) Патентообладатель(и):

**СЕНТИСС ФАРМА ПРАЙВИТ
ЛИМИТЕД (IN)****(54) ОФТАЛЬМИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ФЕНИЛЭФРИН**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии. Офтальмическая композиция содержит воду, фенилэфрин, вискоэластичное вещество, осмотическое вещество и буферное вещество. В качестве вискоэластичного вещества используют гидроксипропилметилцеллюлозу в пределах концентрации 0,1-3%. Осмотическое вещество выбирают из группы, включающей соль и сахар. Значение рН композиции составляет 4-5,5. Осмоляльность композиции находится в пределах

300-400 мосм. Также обеспечивается способ получения указанной композиции, который включает добавление фенилэфрина к водному раствору, содержащему гидроксипропилметилцеллюлозу, буферное вещество и осмотическое вещество. Использование группы изобретений позволяет повысить стабильность композиции при более длительном сроке хранения. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 3 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010128222/15, 07.10.2008**

(24) Effective date for property rights:
07.10.2008

Priority:

(22) Date of filing: **07.10.2008**

(43) Application published: **20.01.2012** Bull. № 2

(45) Date of publication: **27.10.2016** Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: **12.07.2010**

Mail address:

**109012, Moskva, ul. Ilinka, d. 5/2, OOO
"Sojuzpatent"**

(72) Inventor(s):

**BALA KHani (IN),
KHASIDZHA Rakhul (IN),
CHAUKHAN Satish Kumar (IN),
BAKHRI Dipak (IN)**

(73) Proprietor(s):

SENTISS FARMA PRAJVIT LIMITED (IN)

(54) OPHTHALMIC COMPOSITION, CONTAINING PHENYLEPHRINE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to ophthalmology. Ophthalmic composition contains water, phenylephrine, highly flexible substance, osmotic substance and buffer substance. Highly flexible substance is represented by hydroxypropyl methylcellulose in concentration range of 0.1-3 %. Osmotic substance is selected from group, consisting of salt and sugar. PH of composition makes 4-5.5. Osmolarity of composition is within 300-400

mosm. Method of producing said composition is also provided, which involves addition of phenylephrine to water solution, containing hydroxypropyl methylcellulose, buffer substance and osmotic substance.

EFFECT: usage of group of inventions allows to increase stability of composition at extended storage life.

16 cl, 3 tbl, 3 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает создание офтальмической композиции для топического применения, содержащей мидриатическое вещество и вискоэластичный полимер, а также создание способов изготовления такой композиции для введения в организм человека и животных.

Предпосылки создания изобретения

Дилатация зрачка (мидриаз) имеет различные показания, например исследования глазного яблока, улучшение остроты зрения при возрастной рефракции, улучшение зрения при лечении катаракты и т.д. (Mydriasis-use of phenylephrine (a dose-response concept), Chawdhary S, Angra SK, Zutshi R, Sachdev MS, Indian Journal of Ophthalmology, 1984, vol 32, issue 4, 213-16).

Фенилэфрин рекомендуется в качестве вазоконстриктора, противоотечного средства и мидриатического средства для широкого диапазона офтальмических состояний и процедур. Мидриатическое средство является веществом, индуцирующим дилатацию зрачка. Мидриатическое средство применяется для расширения зрачков при увеите, при проведении ряда хирургических процедур и для рефракции без циклоплегии. Указанное средство также может быть использовано для проведения офтальмоскопии и иных диагностических процедур, таких как провоцирующий реактивность тест у пациентов с узким профилем угла передней камеры, для проведения дифференциальной диагностики и дилатации зрачка в офтальмической хирургии для предоперационной подготовки.

Фенилэфрин является исключительно нестабильным соединением в растворе и, как известно, разлагается на свету и при контакте с кислородом атмосферного воздуха. Фенилэфрин гидрохлорид и растворы, содержащие лекарственное средство, подвергаются окислению и их следует хранить в герметичной и светонепроницаемой упаковке. Растворы лекарственного средства не следует использовать, если они имеют коричневый цвет или содержат осадок. Тем не менее, окисление лекарственного средства, приводящее к потере активности, может иметь место без проявления изменения цвета. В соответствии с информацией об известных технических решениях в данной области были получены известные композиции, содержащие фенилэфрин, тем не менее, ни одно из известных технических решений не обеспечивает решения проблемы окисления.

С учетом всех недостатков известного уровня техники заявитель разработал простую и промышленно жизнеспособную композицию с более длительным сроком хранения.

Цель изобретения

Целью настоящего изобретения является создание офтальмической композиции, содержащей фенилэфрин, мидриатическое вещество и вискоэластичное вещество.

Дополнительной целью настоящего изобретения является создание способа для изготовления офтальмического лекарственного средства.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает создание офтальмической композиции, содержащей фенилэфрин, вискоэластичное вещество, осмотическое вещество, офтальмологически приемлемую соль, буферное вещество и воду. Содержание фенилэфрина в композиции может находиться в пределах 0,15%-10% соотношения веса и объема. Фенилэфрин может быть в форме фармацевтически приемлемой соли неорганической кислоты, такой как гидрохлорид, бикарбонат, сульфат, нитрат и т.д., либо соли органической кислоты, такой как тартарат, ацетат и т.д.

Композиция содержит вискоэластичное вещество, предпочтительно выбранное из группы, включающей карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт,

гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон, декстран и т.д. В целом количество вискоэластичного вещества, например, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза, содержащегося в композиции, составляет 0,1-3%, предпочтительно 0,2-1% и наиболее предпочтительно 0,2-0,5%.

5 Вязкость композиции в соответствии с настоящим изобретением может составлять 0,1-10 сП, предпочтительно 0,5-5 сП и наиболее предпочтительно 1-3 сП. Указанная относительно низкая вязкость обеспечивает комфортность применения препарата, предотвращает возникновение неясности зрения и обеспечивается простота обработки композиции в процессе изготовления, транспортировки и заполнения упаковки.

10 Композиция выборочно дополнительно включает как минимум одну офтальмологически приемлемую соль в количестве, необходимом для доведения осмоляльности композиции до офтальмологически приемлемого диапазона. Такая соль включает соль, содержащую катион натрия, калия или аммония, и анион хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или
15 бисульфата; предпочтительная соль включает хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфат натрия и сульфат аммония, при этом хлорид натрия является исключительно предпочтительным. Другие растворы, приемлемые для регулировки осмоляльности, включают сахар, например, декстрозу, лактозу, ксилитол, маннитол и глицерин.

20 Композиция в соответствии с приведенным выше в настоящем патенте описанием содержит буферное вещество и (или) вещество для регулировки осмоляльности в количестве, при котором раствор является в основном изотоническим и имеет физиологически приемлемое значение рН.

Композиция также включает вещество для нормализации осмоляльности, такое как
25 цитрат натрия. Офтальмологически приемлемая осмоляльность находится в пределах 150-1150 миллиосмоль, предпочтительно с пределах 250-450 миллиосмоль и наиболее предпочтительно в пределах 300-400 миллиосмоль.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно выборочно
30 включает как минимум один офтальмологически приемлемый регулятор рН и (или) буферное вещество, включающее кислоту, такую как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислота; основание, такое как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан, триэтаноламин; и буферное вещество, такое как цитрат/
35 декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония, либо аминокислоту. Такая кислота, основание и (или) буфер предпочтительно включены в композицию в количестве, необходимом для поддержания значения рН в офтальмологически приемлемом диапазоне.

Значение рН композиции в соответствии с настоящим изобретением может находиться в пределах 3-8, предпочтительно в пределах 4-7 и наиболее предпочтительно в пределах
40 4,0-5,5.

Количество соли и буферного вещества, необходимое для регулирования осмоляльности и значения рН соответственно, хорошо известно специалистам в данной области техники.

Композицию в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно
45 упаковывают в непрозрачную пластиковую упаковку, при этом композиция может быть представлена в форме глазных капель, упакованных в стеклянный флакон, предпочтительно цвета янтаря, пластиковый, желателен непрозрачный флакон, выполненный методом «выдувание-наполнение-запечатывание» или трехкомпонентный,

предпочтительно непрозрачный пластиковый флакон.

В другом примере осуществления настоящего изобретения композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть приготовлена по способу, включающему следующие этапы:

- 5 а) приготовление водного раствора гидроксипропилметилцеллюлозы, буферного вещества и осмотического вещества;
 б) добавление фенилэфрина к раствору, приготовленному на этапе а).

10 Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы, буферного вещества и осмотического вещества может быть приготовлен путем простого смешивания, путем перемешивания компонентов при необходимости. Буферные вещества и вещества для регулирования осмоляльности могут быть добавлены на любом этапе, но они предпочтительно должны присутствовать в растворе с гидроксипропилметилцеллюлозой до добавления фенилэфрина. Сначала приготавливают водный раствор, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу, буферное вещество и осмотическое вещество, и
 15 добавляют к указанному раствору фенилэфрин при перемешивании до его полного растворения. Процессы приготовления офтальмической композиции в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно осуществляют в стерильной среде с целью обеспечения производства стерильного препарата.

Преимущества

20 Было обнаружено, что композиция указанного типа в соответствии с настоящим изобретением является в основном стабильной и эффективной по сравнению с композициями, не содержащими вискоэластичное вещество.

Примеры

25 Подробное описание настоящего изобретения приведено ниже со ссылками на нижеизложенные примеры, которые являются исключительно иллюстративными и ни в коей мере не ограничивают объем настоящего изобретения. Любые примеры осуществления, которые могут быть очевидными для специалиста в данной области техники, рассматриваются как не выходящие за пределы объема настоящего изобретения.

30 **Пример 1: Приготовление композиции**

п/п №	Компоненты	Ед. изм.
		мг/мл
1	Фенилэфрина гидрохлорид	25,0
2	Бензалкония хлорид	0,1
35 3	Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	1,0
4	Метабисульфит натрия	2,0
5	Цитрат натрия	7,5
6	Лимонная кислота	1,16
7	Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,0
8	Гидроксид натрия для регулирования значения pH	В достаточном количестве
40 9	Вода для инъекций	В достаточном количестве до 1 мл

Процедура:

Воду для инъекций нагревали до 70-80°C, гидроксипропилметилцеллюлозу растворяли путем медленного добавления и постоянного перемешивания до ее полного растворения.
 45 Температуру снижали до 25-30°C и затем по очереди добавляли динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, лимонную кислоту, цитрат натрия и бензалкония хлорид. Перед добавлением метабисульфита натрия раствор барботировали пузырьками азота, пропущенного через фильтр с размером ячеек 0,22 микрона. Затем растворяли

фенилэфрин, и рН регулировали с помощью разведенного раствора гидроксида натрия. Содержимое перемешивали в течение 30 минут, фильтровали с помощью 0,22-микронного фильтра и упаковывали в пластиковые флаконы в стерильных условиях.

Пример 2: Воздействие композиции на дилатацию зрачков у кроликов.

5 Приготавливали композицию в соответствии с процедурой, приведенной в примере 1. Приготавливали другую композицию, аналогичную композиции в примере 1, но не содержащую гидроксипропилметилцеллюлозу. Воздействие композиции, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, сравнивали с воздействием композиции, не содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу. Изучали мидриатический эффект композиции путем
10 исследования активности дилатации зрачков у новозеландских кроликов-альбиносов, весом приблизительно 2,5-3 кг, и результаты исследования представлены в таблице 1.

Кроликов разделяли на две группы по 6 животных в каждой. Левый глаз каждого кролика являлся контрольным и в него закапывали одну каплю изотонического солевого раствора 0,9% хлорида натрия. В правый глаз закапывали одну каплю композиции в
15 соответствии с настоящим изобретением, содержащей вискоэластичное вещество и не содержащей вискоэластичного вещества. Проводили наблюдение и регистрировали на 0 минуте (контрольное значение), 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин и далее через каждый час в течение 6 часов размер зрачка. Результаты представлены в таблице 1.

20

Образец	Максимальная дилатация	Время максимальной дилатации	Максимальная дилатация, остающаяся в течение:	Время восстановления
Композиция в соответствии с настоящим изобретением (содержащая вискоэластичное вещество)	7,8±0,6	1 час	1 часа	4 часа
25 Композиция, не содержащая вискоэластичное вещество (контрольная композиция)	6,5±1,2	2 часа	1 часа	0 часов

25

В таблице 1 выше приведены данные о дилатации зрачка и о времени, необходимом для дилатации зрачка. Увеличение значения дилатации и сокращение периода времени, требующегося для дилатации, указывает на более высокую эффективность композиции.
30 Период максимальной дилатации указывает на длительность эффективности лекарственного средства, при этом время для достижения максимальной дилатации указывается временем максимальной дилатации. Чем короче период времени максимальной дилатации, тем выше эффективность.

30

Результаты позволяют сделать следующие выводы:

35

- Максимальная дилатация зрачка, наблюдаемая при использовании композиции, содержащей вискоэластичное вещество, в соответствии с настоящим изобретением составила 7,8±0,6 мм, в то время как максимальная дилатация зрачка, наблюдаемая при использовании композиции, не содержащей вискоэластичное вещество, составила
40 6,5±1,2.

40

- Время для максимальной дилатации составило 1 час при использовании композиции, содержащей вискоэластичное вещество, при этом время для максимальной дилатации при использовании композиции, не содержащей вискоэластичное вещество, - 2 часа.

- Максимальная дилатация при использовании обеих композиций составила 1 час.

45

- Восстановление происходило быстрее (время восстановления размера зрачка до нормального значения) при использовании композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Данные указывают на то, что при использовании композиции в соответствии с настоящим изобретением максимальная дилатация зрачка (7,8±0,6 мм) больше при

более коротком периоде времени, и восстановление происходит быстрее, что указывает на более высокую эффективность композиции в соответствии с настоящим изобретением. Это также указывает на то, что композиция, приготовленная по способу в примере 1, действует синергически по сравнению с композицией, не содержащей

5 гидроксипропилметилцеллюлозу.

Пример 3

Было обнаружено, что добавление гидроксипропилметилцеллюлозы улучшает внешний вид, снижает содержание примесей и, следовательно, увеличивает общий срок годности препарата, исходя из данных, приведенных в таблице 2 ниже.

10

п/п №	Температура /влажность/ срок хранения	Композиция, содержащая вискоэластичное вещество				Композиция, не содержащая вискоэластичное вещество			
		Цвет раствора	Содержание примесей	Содержание метабисульфита натрия	Значение pH раствора	Цвет раствора	Содержание примесей	Содержание метабисульфита натрия	Значение pH раствора
	Исходные	Бесцветный	0,1%	1,37 мг/мл	4,7	Бесцветный	0,1%	1,37 мг/мл	4,7
1.	40°C/20%/1 месяц	Бесцветный	0,2%	1,25 мг/мл	4,5	Бесцветный	0,15%	1,25 мг/мл	4,6
2.	40°C/20%/3 месяца	Бесцветный	0,3%	1,00 мг/мл	4,0	Бесцветный	0,18%	1,24 мг/мл	4,5
3.	40°C/20%/6 месяцев	Светло-желтый	0,5%	0,8 мг/мл	3,8	Бесцветный	0,20%	1,22 мг/мл	4,5

20

Результаты позволяют сделать следующие выводы:

- Раствор оставался бесцветным после 6 месяцев при проведении ускоренного метода испытаний на устойчивость с композицией, содержащей вискоэластичное вещество, по сравнению с композицией, не содержащей вискоэластичное вещество.

25

- В растворе наблюдалось снижение уровня примесей при проведении ускоренного метода испытаний на устойчивость с композицией, содержащей вискоэластичное вещество, по сравнению с композицией, не содержащей вискоэластичное вещество.

- В растворе наблюдалось повышение уровня метабисульфита натрия после 6 месяцев при проведении ускоренного метода испытаний на стабильность с композицией, содержащей вискоэластичное вещество, по сравнению с композицией, не содержащей вискоэластичное вещество.

30

- В растворе наблюдалось повышенная стабильность значения pH при проведении ускоренного метода испытаний на устойчивость с композицией, содержащей вискоэластичное вещество, по сравнению с композицией, не содержащей

35

вискоэластичное вещество.

Формула изобретения

1. Офтальмическая композиция, содержащая воду, фенилэфрин, вискоэластичное вещество, осмотическое вещество, буферное вещество, отличающаяся тем, что в качестве вискоэластичного вещества содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в пределах

40

концентрации 0,1-3%, осмотическое вещество выбрано из группы, включающей соль и сахар, значение pH композиции составляет 4-5,5, осмоляльность композиции находится в пределах 300-400 мосм.

2. Композиция по п.1, в которой содержание фенилэфрина находится в пределах концентрации от 0,15% до 10% соотношения веса и объема.

45

3. Композиция по п.1, в которой фенилэфрин является солью, выбранной из группы, включающей гидрохлорид, бикарбонат, сульфат, нитрат, тартарат и ацетат.

4. Композиция по п.1, в которой содержание гидроксипропилметилцеллюлозы

находится в пределах 0,2-1% и наиболее предпочтительно 0,2-0,5%.

5. Композиция по п.1, в которой вязкость композиции находится в пределах 0,1-10 сП.

5 6. Композиция по п.1, в которой вязкость композиции находится в пределах 0,5-5 сП.

7. Композиция по п.1, в которой вязкость композиции находится в пределах 1-3 сП.

8. Композиция по п.1, в которой соль выбрана из группы, включающей катион натрия, калия или аммония, и анион хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфата.

10 9. Композиция по п.1, в которой сахар выбран из группы, включающей декстрозу, лактозу, ксилитол, маннитол и глицерин.

10. Композиция по п.1, в которой осмотическое вещество выбрано из группы, включающей хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфат натрия и сульфат аммония.

15 11. Композиция по п.1, в которой буферное вещество выбрано из группы, включающей кислоту, такую как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислота.

12. Композиция по п.1, в которой буферное вещество выбрано из группы, включающей основание, такое как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, 20 цитрат натрия, ацетат натрия и лактат натрия.

13. Композиция по п.1, в которой буферное вещество выбрано из группы, включающей и трис-гидрокси-метиламинометан, триэтанолламин, декстрозу, бикарбонат натрия, хлорид аммония и аминокислоту.

14. Способ изготовления композиции по п.1, включающий следующие этапы:

25 - приготовление водного раствора, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу, осмотическое вещество и буферное вещество,

- добавление фенилэфрина к приготовленному раствору, отличающемуся тем, что осуществляют регулирование рН и осмоляльности композиции.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что регулирование рН и осмоляльности 30 композиции осуществляют добавлением буферного вещества и вещества для регулирования осмоляльности в раствор с гидроксипропилметилцеллюлозой.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что добавление буферного вещества и вещества для регулирования осмоляльности осуществляют в раствор с гидроксипропилметилцеллюлозой до добавления фенилэфрина.

35

40

45