



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121744

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 07761	(72) Винахідник(и):	Ендо Йоко (JP)
(22) Дата подання заявки:	08.01.2015	(73) Власник(и):	САНТЕН ФАРМАСУТИКАЛ КО., ЛТД., 9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi 5338651 Osaka, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.07.2020	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2014-002809	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/113957 A1, 07.10.2010 WO 2009/113600 A1, 17.09.2009 JP 2011-57633 A, 24.03.2011 JP 2002-356420 A, 13.12.2002 US 4960799 A, 02.10.1990 JP 3631255 B2, 23.03.2005 JP 2010-100652 A, 06.05.2010 US 2014/0018396 A1, 16.01.2014 WO 2014/010654 A2, 16.01.2014 JP 2014-19650 A, 03.02.2014 EP 3 093 018 A1, 16.11.2016 EP 3 093 019 A1, 16.11.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.01.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2016, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.07.2020, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2015/050333, 08.01.2015		

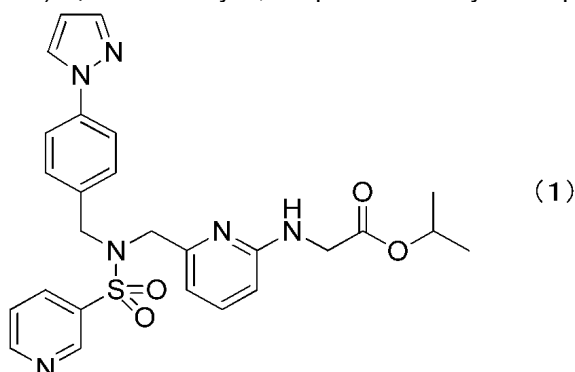
(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СПОЛУКУ ПІРИДИЛАМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПОЛІОКСІЕТИЛЕНРИЦИНОВУ ОЛІЮ**(57) Реферат:**

Винахід стосується: фармацевтичної композиції, яка містить сполуку піридиламінооцтової кислоти, ця сполука є стабільною у фармацевтичній композиції; та способу покращення стабільності сполуки піридиламінооцтової кислоти у фармацевтичній композиції. Фармацевтична композиція містить: ізопропіл(6{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та поліоксіетиленрицинову олію. Поліоксіетиленрицинова олія переважно вибрана з групи, що складається з поліоксил-5-рицинової олії, поліоксил-9-рицинової олії, поліоксил-15-рицинової олії, поліоксил-35-рицинової олії та поліоксил-40-рицинової олії.

UA 121744 C2

Винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль, та способу стабілізації сполуки або її солі.

Ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат - сполука, зображена наступною формулою (1):



Патентний документ 1 та Патентний документ 2 стосуються сполуки поліамінооцтової кислоти, як-то ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)аміно метил}піридин-2-іламіно)ацетат, та Патентний документ 1 стосується очних крапель сполуки поліамінооцтової кислоти, прикладів композицій, які містять концентрований гліцерин та Полісорбат 80.

Однак, у Патентному документі 1 не згадано фармацевтичну композицію, яка містить ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та поліоксиетиленрицинову олію, та також абсолютно не згадано того, що поліоксиетиленрицинова олія поліпшує стабільність ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі у фармацевтичній композиції.

Патентний документ 1: U.S. Published Patent Application Publication, No. 2012/0190852, Specification

Патентний документ 2: U.S. Published Patent Application Publication, No. 2011/0054172, Specification

Проблеми, які вирішені винаходом

На стадії вдосконалення фармацевтичної композиції, яка містить ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль (надалі застосовано як "заявлена сполука"), винахідники виявили, що у водній композиції, яка містить розчинену сполуку, стабільність заявленої сполуки є більш низькою.

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить заявлену сполуку, в якій заявлена сполука у фармацевтичній композиції є стабільною. Також винахід стосується способу покращення стабільності заявленої сполуки у фармацевтичній композиції.

Засоби вирішення проблем

Винахідники інтенсивно досліджували поверхнево-активну речовину для розчинення заявленої сполуки, щоб досягти вищезазначеного та виявили, що заявлена сполука у фармацевтичній композиції має високий ступінь збереження навіть при довгостроковому зберіганні, застосовуючи поліоксиетиленрицинову олію, тим самим, комплектуючи заявлений винахід. Тобто, заявлений винахід стосується.

(1) Фармацевтична композиція, що містить ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та поліоксиетиленрицинову олію.

(2) Фармацевтична композиція за (1), в якій поліоксиетиленрицинова олія містить поліоксиетиленрицинову олію, вибрану з групи, що складається з поліоксил-5-рицинової олії, поліоксил-9-рицинової олії, поліоксил-15-рицинової олії, поліоксил-35-рицинової олії та поліоксил-40-рицинової олії.

(3) Фармацевтична композиція за (2), в якій поліоксиетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію.

(4) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(3), в якій вміст 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі складає 0,0001-0,1 % (мас./об.).

(5) Фармацевтична композиція за (4), в якій вміст 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.).

(6) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(5), в якій вміст поліоксиетиленрицинової олії складає 0,001-5 % (мас./об.).

(7) Фармацевтична композиція за (6), в якій вміст поліоксиетиленрицинової олії складає 0,8-2 % (мас./об.).

5 (8) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(7), в якій вміст поліоксиетиленрицинової олії складає 1-20000 масових частин відносно масової частини 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі.

10 (9) Фармацевтична композиція за (8), в якій вміст поліоксиетиленрицинової олії складає 200-2000 масових частин відносно 1 частки за масою 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі.

(10) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(9), яка додатково містить етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль.

15 (11) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(10), яка додатково містить борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль, або оцтову кислоту або її сіль.

(12) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(11), яка не містить сорбінової кислоти.

(13) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(12), якою заповнено контейнер, що виконано з поліетилену.

20 (14) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1)-(13), для профілактики або лікування глаукоми або очної гіпертензії, або для зниження внутрішньоочного тиску.

(15) Спосіб стабілізації ізопропіл 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі з можливістю фармацевтичної композиції містити ізопропіл 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та поліоксиетилен рицинову олію.

Відповідні структури вищезгаданих (1)-(15) можна комбінувати, необов'язково вибираючи з цього дві або більше структур.

30 Згідно з винаходом можливо запропонувати фармацевтичну композицію, в якій заявлену сполуку у фармацевтичній композиції стабілізовано на довгий період часу. Фармацевтична композиція винаходу має достатню безпечність як фармацевтичний продукт. Згідно з винаходом також можливо запропонувати спосіб стабілізації заявленої сполуки у фармацевтичній композиції протягом довгого періоду часу. Згідно з винаходом також можливо запропонувати спосіб застосування поліоксиетиленрицинової олії для отримання

35 фармацевтичної композиції, в якій заявлену сполуку стабілізовано у фармацевтичній композиції на довгий період часу.

Утілення винаходу буде докладно описано нижче.

40 Можливо отримувати ізопропіл 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль, яка міститься у фармацевтичній композиції винаходу, за звичайним способом у рівні техніки, як-то спосіб, який викладено в U.S. Published Patent Application Publication, No. 2012/0190852, Specification.

45 У фармацевтичній композиції винаходу, сіль ізопропіл 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату конкретно не обмежено як фармакологічно прийнятну сіль. Суттєво, існують приклади солей неорганічної кислоти, як-то хлориди, бромати, йодиди, нітрати, сульфати або фосфати; або солі органічної кислоти, як-то ацетати, трифлуороацетати, бензоати, оксалати, малонати, сукцинати, малеати, фумарати, тартрати, цитрати, метансульфонати, етансульфонати, трифлуорометансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, глутамати або аспартати. Переважно наведено як приклади хлориди або трифлуороацетати.

50 У фармацевтичній композиції винаходу, вміст ізопропіл 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі конкретно на обмежено. Добре, якщо нижня межа дорівнює 0,0001 % (мас./об.), переважно - 0,0003 % (мас./об.), більш переважно - 0,0005 % (мас./об.), та ще найбільш переважно - 0,001 % (мас./об.). Добре, якщо вища межа - 0,1 % (мас./об.), переважно - 0,03 % (мас./об.), більш переважно - 0,01 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,008 % (мас./об.), навіть ще найбільш переважно - 0,005 % (мас./об.), та краще ще найбільш переважно - 0,003 % (мас./об.). Конкретніше, кращим є вміст, що складає 0,0001-0,1 % (мас./об.), переважно - 0,0003-0,03 % (мас./об.), більш переважно - 0,0005-0,01 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,001-0,008 % (мас./об.), ще найбільш переважно - 0,001-0,005 % (мас./об.), та навіть ще більш переважно - 0,001-0,003 % (мас./об.). Відносно малий

60 вміст заявленої сполуки може надавати можливість зменшувати кількість поверхнево-активної

речовини (загалом - поліоксиетиленрицинової олії), котра є необхідною для розчинення заявленої сполуки, внаслідок чого кращий вміст заявленої сполуки є меншим 0,01 % (мас./об.). Наявність умісту солі ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату означає, що вміст ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату знижується щодо вищезгаданого рівня, якщо сіль відокремлено.

У фармацевтичній композиції за винаходом можливо застосовувати як поліоксиетиленрицинову олію різні поліоксиетиленрицинові олії, кожна з яких показує різне число полімеризації етиленоксиду. Переважно число полімеризації етиленоксиду складає 5-100, більш переважно 20-50, найбільш переважно 30-40, та ще найбільш переважно - 35. Конкретні приклади поліоксиетиленрицинової олії стосуються поліоксил-5-рицинової олії, поліоксил-9-рицинової олії, поліоксил-15-рицинової олії, поліоксил-35-рицинової олії, поліоксил-40-рицинової олії та подібного, та поліоксил-35-рицинова олія є найбільш переважною. Поліоксиетиленрицинова олія, яку тут застосовано, не є поліоксиетилен-полімеризованою ричиновою олією (за умови, що це не виключено із винаходу, коли фармацевтична композиція винаходу, крім того, містить поліоксиетилен-полімеризовану ричиновою олію в кількості, котра несприятливо не впливає на стабільність).

У фармацевтичній композиції винаходу вміст поліоксиетиленрицинової олії конкретно не обмежено. Конкретно, нижчий рівень - переважно 0,001 % (мас./об.), більш переважно 0,01 % (мас./об.), найбільш переважно 0,1 % (мас./об.), ще найбільш переважно 0,5 % (мас./об.), та навіть ще найбільш переважно - 0,8 % (мас./об.). Вища межа - переважно 10 % (мас./об.), більш переважно 5 % (мас./об.), найбільш переважно 4 % (мас./об.), ще найбільш переважно 3 % (мас./об.), та навіть ще найбільш переважно 2 % (мас./об.). Конкретніше, вміст складає переважно 0,001-10 % (мас./об.), найбільш переважно 0,01-5 % (мас./об.), ще найбільш переважно 0,1-4 % (мас./об.), навіть ще більш переважно - 0,5-3 % (мас./об.), та навіть ще найбільш переважно 0,8-2 % (мас./об.).

У фармацевтичній композиції винаходу вміст поліоксиетиленрицинової олії відносно 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі конкретно не обмежено. Конкретно, кращий нижчий рівень вмісту поліоксиетиленрицинової олії - масова частина, переважно 10 масових частин, більш переважно 50 масових частин, найбільш переважно 100 масових частин, та ще найбільш переважно 200 масових частин відносно масової частини 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі. Краща вища межа - 20000 масових частин, переважно - 10000 масових частин, більш переважно - 5000 масових частин, найбільш переважно - 3000 масових частин, та ще найбільш переважно - 2000 масових частин. Конкретніше, переважно вміст поліоксиетиленрицинової олії складає 1-20000 масових частин, більш переважно - 10-10000 масових частин, найбільш переважно - 50-5000 масових частин, навіть більш переважно - 100-3000 масових частин, та ще найбільш переважно - 200-2000 масових частин відносно масової частини 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ізопропіл ацетату або його солі.

У фармацевтичній композиції винаходу необов'язково можна застосовувати допоміжні речовини, та можна застосовувати як допоміжні речовини наступне: буферний засіб, тонізуючий засіб, стабілізатор, консервант, антиоксидант, полімер високої молекулярної маси та подібне.

Можна примішувати буферний засіб, який застосовано як добавки до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади буферного засобу охоплюють наступне: фосфорна кислота або її сіль, борна кислота або її сіль, лимонна кислота або її сіль, оцтова кислота або її сіль, карбонова кислота або її сіль, винна кислота або її сіль, ε-амінокапронова кислота, трометамол та подібне. З точки зору буферувальної здатності в слабкій кислоті кращий буферний засіб - наступний: борна кислота або її сіль, лимонна кислота або її сіль або оцтова кислота або її сіль, та переважно кращий - лимонна кислота або її сіль. Приклади фосфатів охоплюють наступне: натрій фосфат, натрій дигідрофосфат, динатрій гідрофосфат, калій фосфат, калій дигідрофосфат, дикалій гідрофосфат та подібне; приклади боратів охоплюють наступне: бура, натрій борат, калій борат та подібне; приклади цитратів охоплюють наступне: натрій ацетат, динатрій цитрат, тринатрій цитрат та подібне; приклади ацетатів: натрій ацетат, калій ацетат та подібне; приклади карбонатів: натрій карбонат, натрій гідрокарбонат та подібне; та приклади тартратів: натрій тартрат, калій тартрат та подібне. Коли буферний засіб змішано в фармацевтичній композиції винаходу, вміст буферного засобу можна відповідно відрегулювати за типом буферного засобу, та переважно якщо 0,001-10 % (мас./об.), більш переважно - 0,01-5 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,1-3 % (мас./об.), та ще найбільш переважно 0,2-2 % (мас./об.).

Можна відповідно додавати тонізуючий засіб, котрий є придатним як додаток до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади тонізуючого засобу охоплюють наступне: іонний тонізуючий засіб, неіонний тонізуючий засіб та подібне. Приклади іонного тонізуючого засобу охоплюють наступне: натрій хлорид, калій хлорид, кальцій хлорид, магній хлорид та подібне; та приклади неіонного тонізуючого засобу охоплюють наступне: гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, маніт та подібне. Коли тонізуючий засіб змішано у фармацевтичній композиції винаходу, вміст тонізуючого засобу можна відповідно відрегулювати за типом тонізуючого засобу, та переважно якщо 0,01-10 % (мас./об.), більш переважно - 0,02-7 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,1-5 % (мас./об.), ще найбільш переважно - 0,5-4 % (мас./об.), та навіть ще найбільш переважно 0,8-3 % (мас./об.).

Можна відповідно додавати стабілізатор, котрий є придатним як додаток до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади стабілізатора охоплюють наступне: етилендіамінтетраоцтова кислота, моонатрій едетат, динатрій едетат, тетранатрій едетат, натрій цитрат та подібне, та динатрій едетат конкретно є кращим. Коли стабілізатор змішано в фармацевтичній композиції винаходу, вміст стабілізатору можна відповідно відрегулювати за типом стабілізатору, та краще є у діапазоні 0,001-1 % (мас./об.), ще краще - 0,005-0,5 % (мас./об.), все ж ще краще - 0,01-0,1 % (мас./об.), та найкраще 0,02-0,05 % (мас./об.).

Можна відповідно додавати консервант, котрий є придатним як додаток до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади консерванту охоплюють наступне: бензалконіум хлорид, бензалконіум бромід, бензетоніум хлорид, сорбінова кислота, калій сорбат, метилпараоксибензоат, пропілпараоксибензоат, хлоробутанол та подібне. З точки зору стабільності 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометилпіридин-2-іламіноізопропіл ацетату або його солі бажано не охоплювати сорбінову кислоту. Коли консервант змішано в фармацевтичній композиції винаходу, вміст консерванту можна відповідно відрегулювати за типом консерванту, та переважно - 0,0001-1 % (мас./об.), більш переважно - 0,0005-0,1 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,001-0,05 % (мас./об.), та ще найбільш переважно 0,002-0,01 % (мас./об.).

Можна відповідно додавати антиоксидант, котрий є придатним як додаток до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади антиоксиданту охоплюють наступне: аскорбінова кислота, токоферол, дибутилгідро кситолуол, бутилгідроксианізол, натрій ериторбат, пропілгалат, натрій сульфід та подібне. Якщо антиоксидант змішано в фармацевтичній композиції винаходу, вміст антиоксиданту можна відповідно відрегулювати за типом антиоксиданту, та переважно - 0,0001-1 % (мас./об.), більш переважно - 0,0005-0,1 % (мас./об.), найбільш переважно - 0,001-0,02 % (мас./об.), та ще найбільш переважно 0,005-0,010 % (мас./об.).

Можна відповідно додавати полімер високої молекулярної маси, котрий є придатним як додаток до фармацевтичного продукту у фармацевтичній композиції винаходу. Приклади полімеру високої молекулярної маси охоплюють наступне: метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметил целюлоза ацетат сукцинат, гідроксипропілметилцелюлоза фталат, карбоксиметилетил целюлоза, целюлоза ацетат фталат, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, карбоксивініловий полімер, поліетиленгліколь та подібне. Коли полімер високої молекулярної маси змішано в фармацевтичній композиції винаходу, вміст полімеру високої молекулярної маси можна відповідно відрегулювати за типом полімеру високої молекулярної маси, та переважно - 0,001-5 % (мас./об.), більш переважно - 0,01-1 % (мас./об.), та найбільш переважно - 0,1-0,5 % (мас./об.).

Переважно рН фармацевтичної композиції винаходу - 4,0-8,0, більш переважно - 4,5-7,5, та найбільш переважно - 5,0-7,0.

Фармацевтичну композицію винаходу можна зберігати в контейнері, зробленому з різних матеріалів. Наприклад, можна застосовувати контейнери, зроблені з поліетилену, поліпропілену та подібного. З точки зору легкості інстиляції (міцності контейнеру) та стабільності заявленої сполуки її краще зберігати в контейнері, зробленому з поліетилену.

Форму дозування фармацевтичної композиції винаходу конкретно не обмежено поки вона є придатною як фармацевтичний продукт. Приклади форми дозування охоплюють очні краплі, офтальмічні ін'єкції та подібне, та очні краплі конкретно є кращими. Їх можна отримувати за стандартним способом у рівні техніки. Фармацевтична композиція винаходу по суті є розчин, та кращим розчинником або дисперсувальним середовищем є вода.

Фармацевтична композиція винаходу є придатною для профілактики або лікування глаукоми або очної гіпертензії, або для зниження внутрішньоочного тиску. Приклади глаукоми в заявленому винаході охоплюють наступне: первинна звичайна глаукома, вторинна звичайна глаукома, глаукома звичайного напруження, гіперсекреційна глаукома, первинна закритокутова глаукома, вторинна закритокутова глаукома, стабільна глаукома радужки, змішана глаукома, глаукома, яка розвивається, стероїдна глаукома, ексфолюативна глаукома, амілоїдна глаукома, васкулярна глаукома, злоякісна глаукома, капсулярна глаукома, синдром стабільної глаукоми радужки та подібне.

Фармацевтична композиція винаходу може містити один або багато, краще 1-3, та ще краще - один або два інші терапевтичні засоби щодо глаукоми або очної гіпертензії, або депресори внутрішньоочного тиску. Інші терапевтичні засоби щодо глаукоми конкретно на обмежено. Конкретно, інший терапевтичний засіб щодо глаукоми є кращим, якщо він є в продажу, або який перебуває в процесі розробки, ще краще, коли терапевтичний засіб щодо глаукоми є в продажу, та найкраще - терапевтичний засіб щодо глаукоми, є в продажу, механізм дії якого є відмінним від механізму дії заявленої сполуки. Конкретніше, наведено приклад наступного: неселективний симпатоміметичний засіб, агоніст α_2 -рецептору, антагоніст α_1 -рецептору, антагоніст β -рецептору, парасимпатолітичний засіб, інгібітор карбонатдегідратази, простагландини, інгібітор Rho-кінази та подібне. Конкретні приклади неселективного симпатоміметичного засобу охоплюють дипіверин; конкретні приклади агоністу α_2 -рецептору охоплюють бримонідин та апраклонідин; конкретні приклади антагоністу α_1 -рецептору охоплюють буназосин; конкретні приклади антагоністу β -рецептору: тимолол, бемунолол, картеолол, ніпрадилол, бетаксол, левобунолол та метипранолол; конкретні приклади парасимпатолітичного засобу охоплюють пілокарпін; конкретні приклади інгібітору карбонатдегідратази охоплюють дорзоламід, бринзоламід, та ацетазоламід; конкретні приклади простагландинів: латанопрост, ізопропіл унопростон, біматопрост та травопрост; та конкретні приклади інгібітору Rho-кінази охоплюють рипасудил.

ПРИКЛАДИ

Приклади композицій та результати тестування наведено нижче, але це для кращого розуміння винаходу та без обмеження об'єму винаходу.

Типові приклади композицій, у яких застосована сполука, наведено нижче. У наступних прикладах композицій кількість кожного компонента відповідає вмісту в 100 мл композиції.

Приклад композиції 1

Очні краплі (у 100 мл)

Заявлена сполука 0,001 г

Борна кислота 0,2 г

Гліцерин 2,0 г

Поліоксил-35-рицинова олія 0,5 г

Динатрій едетат 0,05 г

Бензалконіум хлорид 0,005 г

Розведена хлоридна кислота q.s. (за потребою)

Натрій гідроксид q.s. (за потребою)

Очищена вода q.s. (за потребою)

Приклад композиції 2

Очні краплі (у 100 мл)

Заявлена сполука 0,001 г

Натрій дигідрогенфосфат 0,2 г

Гліцерин 2,0 г

Поліоксил-35-рицинова олія 0,8 г

Динатрій едетат 0,05 г

Бензалконіум хлорид 0,005 г

Розведена хлоридна кислота q.s. (за потребою)

Натрій хлорид q.s. (за потребою)

Очищена вода q.s. (за потребою)

Приклад композиції 3

Очні краплі (у 100 мл)

Заявлена сполука 0,001 г

Тринатрій цитрат 0,2 г

Гліцерин 2,0 г

Поліоксил-35-рицинова олія 0,3 г

Динатрій едетат 0,05 г

Бензалконіум хлорид 0,005 г
Розведена хлоридна кислота q.s. (за потребою)
Натрій хлорид q.s. (за потребою)
Очищена вода q.s. (за потребою)

5 Типи та кількості додатку заявленої сполуки, поліоксиетиленрицинової олії та допоміжних речовин у прикладах композицій 1-3 можна відповідно відрегулювати для 1. Тестування оцінки стабільності (1).

Досліджували вплив поверхнево-активної речовини на стабільність заявленої сполуки.

1-1. Виготовлення композиції для тестування

10 До 5 г поліоксил-35-рицинової олії додавали 20 мл 10 % розчину натрій дигідрогенфосфату та 900 мл очищеної води. Після регулювання pH, приблизно, до 6 додаванням розчину натрій хлориду або розведеної хлоридної кислоти (q.s. (за потребою)), 0,003 г ізопропіл (6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)аміно метил}піридин-2-іламіно)ацетату (нижче також позначено як сполука А) додавали та розчиняли. До цього додавали очищену воду (q.s. (за потребою)) для отримання у підсумку 1,000 мл, таким чином отримуючи композицію прикладу 1.

15 Показані в таблиці 1 композиції порівняльних прикладів 1 та 2 виготовляли тим же способом як і в прикладі 1.

1-2. Процедура тестування

20 Після заповнення скляної ампули 5 мл композиції тестування та збереження при 60 °C протягом довільного періоду вміст ізопропіл (6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату визначали застосуванням рідинної хроматографії високого розділення, і тоді обчислювали рівень цього, який залишається (%).

1-3. Результати тестування та аналіз

Результати тестування наведено в таблиці 1.

25

Таблиця 1

Мас./об. %		Приклад 1	Порівняльний Приклад 1	Порівняльний Приклад 2
Заявлена сполука А		0,0003	0,0003	0,0003
Поліоксил-35-рицинова олія		0,5	-	-
Поліоксиетилен-полімеризована рицинова олія 60		-	0,5	-
Полісорбат 80		-	-	0,5
Натрій дигідроген фосфат		0,2	0,2	0,2
HCl/NaOH		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
Очищена вода		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
pH		6	6	6
Рівень, який залишається (%)	60 °C/1 тиждень	96,4	24,2	69,5
	60 °C/4 тижні	71,7	(ND) Дані відсутні	(ND) Дані відсутні

Як видно з таблиці 1, композиція прикладу 1 зберігає значно високий рівень, який залишається при 60 °C протягом 4 тижнів, який порівняний із композиціями порівняльних прикладів 1 та 2. Результати показують, що фармацевтична композиція винаходу має чудову стабільність.

30

2. Тестування оцінки стабільності (2)

Досліджували вплив адитивів та pH у фармацевтичній композиції винаходу.

2-1. Отримання композиції тесту

35 Показані в таблицях 2-6 композиції прикладів 2-24 виготовляли тим же способом як і в прикладі 1.

2-2. Процедура тестування

40 Після заповнення скляної ампули 5 мл композиції тестування та збереження при 60 °C довільного періоду вміст ізопропіл (6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату визначали застосуванням рідинної хроматографії високого розділення, а потім обчислювали рівень цього, який залишається (%).

Таблиця 2

Мас./об. %		Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7
Заявлена сполука А		0,01	0,01	0,0003	0,001	0,01	0,03
Поліоксил-35-рицинова олія		0,8	0,8	0,5	0,8	2	2
Натрій дигідроген фосфат		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Натрій едетат гідрат		0,01		0,05	0,05	0,05	0,05
Гліцерин		2,3	2,3	-	2,3	2,3	2,3
Бензалконіум хлорид		0,004	0,004	-	0,004	0,004	0,00
HCl/NaOH		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
Очищена вода		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
pH		5,8	5-8	6,0	5,8	5,8	5,8
Рівень, який залишається (%)	6 0 °C/ 2 тижні	94,5	88,6	(ND) Дані відсутні	93,2	94,0	94,1
	60 °C/ 4 тижні	86,2	73,0	83,2	82,2	87,1	90,9

ND: дані відсутні

Таблиця 3

Мас./об. %		Приклад 8	Приклад 9	Приклад 10	Приклад 11	Приклад 12	Приклад 13	Приклад 14
Заявлена сполука А		0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,01	0,01
Поліоксил-35-рицинова олія		0,3	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Натрій дигідроген фосфат		0,2	-	-	-	-	-	-
Борна кислота		-	1	-	-	-	1	-
Тринатрій цитратдигідрат		-	-	0,2	-	-	-	-
Натрій ацетат тригідрат		-	-	-	0,2	-	-	-
ε-Амінокапронова кислота		-	-	-	-	0,2	-	-
		-	-	-	-	-	-	0,9
Трометанол		0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,05	0,05
Натрій едетат гідрат		2,2	1,0	2,2	2,2	2,2	1,4	0,8
Гліцерин		0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
Бензалконіум хлорид		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
HCl/NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода pH		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8
Рівень, який залишається (%)	60 °C/ 2 тижні	94,6	94,0	95,1	94,3	94,4	93,1	92,6

q.s. - за потребою

Таблиця 4

Мас./об. %		Приклад 15	Приклад 16	Приклад 17	Приклад 18
Заявлена сполука А		0,01	0,01	0,01	0,01
Полюксил-35-рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,8
Натрій дигідроген фосфат		0,2	0,2	0,2	0,2
Натрій едетат гідрат		0,05	0,05	0,05	0,05
Гліцерин		2,3	2,3	2,3	2,3
Бензалконіум хлорид		0,002	0,008	0,004	0,004
HCl/NaOH		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
Очищена вода		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
pH		5,8	5,8	5,0	6,5
Рівень, який залишається (%)	60 °C/2 тижні	95,3	94,1	94,8	92,6

Таблиця 5

Мас./об. %		Приклад 19	Приклад 20	Приклад 21	Приклад 22
Заявлена сполука А		0,003	0,003	0,003	0,003
Полюксил-35-рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,8
Борна кислота		1	1	-	-
ε-Амінокапронова кислота		-	-	0,2	0,2
Натрій едетат гідрат		0,02	0,02	0,02	0,02
Гліцерин		1	-	2,3	-
Манітол		-	2	-	4,5
Бензалконіум хлорид		0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
HCl/NaOH		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
Очищена вода		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Рівень, який залишається (%)	60 °C/2 тижні	93,3	93,0	93,4	93,6

Таблиця 6

Мас./об. %		Приклад 23	Приклад 24
Заявлена сполука А		0,0003	0,0003
Полюксил-35-рицинова олія		0,8	0,8
Борна кислота		1	1
Сорбінова кислота		0,1	-
Натрій едетат гідрат		0,05	0,05
Гліцерин		1	1
Бензалконіум хлорид		0,01	0,01
HCl/NaOH		q.s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
Очищена вода		q. s. (за потребою)	q.s. (за потребою)
pH		6,5	6,5
Рівень, який залишається (%)	60 °C/2 тижні	89,1	92,5

5 Як видно з таблиць 2-6, композиції прикладів 2-24 утримують високий рівень, який залишається при 60 °C протягом 2 або 4 тижнів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та поліоксіетиленрицинову олію.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій поліоксіетиленрицинову олію вибрано з групи, що складається з поліоксил-5-рицинової олії, поліоксил-9-рицинової олії, поліоксил-15-рицинової олії, поліоксил-35-рицинової олії та поліоксил-40-рицинової олії.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій поліоксіетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію.
4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, в якій вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,0001-0,1 % (мас./об.).
5. Фармацевтична композиція за п. 4, в якій вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.).
6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, в якій вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,001-5 % (мас./об.).
7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,5-3 % (мас./об.).
8. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,8-2 % (мас./об.).
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, в якій вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 1-20000 масових частин відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, в якій вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 200-2000 масових частин відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка додатково містить етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка додатково містить борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-12, яка не містить сорбінову кислоту.
14. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль, поліоксіетиленрицинову олію, етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль, борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль, гліцерин та воду,
- за виключенням того, що фармацевтична композиція не містить сорбінову кислоту, вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.), поліоксіетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію, та вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,5-3 % (мас./об.).
15. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль, поліоксіетиленрицинову олію, етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль, борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль, гліцерин, натрію хлорид та/або хлоридну кислоту та воду,
- за виключенням того, що фармацевтична композиція не містить сорбінову кислоту, вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.), поліоксіетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію, та вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,5-3 % (мас./об.).
16. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль,

- поліоксіетиленрицинову олію,
етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль,
борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль,
гліцерин,
- 5 бензалконіуму хлорид та
воду,
за виключенням того, що фармацевтична композиція не містить сорбінову кислоту,
вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.),
- 10 поліоксіетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію, та
вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,5-3 % (мас./об.).
17. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль,
поліоксіетиленрицинову олію,
- 15 етилендіамінтетраоцтову кислоту або її сіль,
борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль,
гліцерин,
бензалконіуму хлорид,
натрію хлорид та/або хлоридну кислоту та
- 20 воду,
за виключенням того, що фармацевтична композиція не містить сорбінову кислоту,
вміст ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.),
поліоксіетиленрицинова олія містить поліоксил-35-рицинову олію, та
- 25 вміст поліоксіетиленрицинової олії складає 0,5-3 % (мас./об.).
18. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-17, якою заповнено контейнер, який виконано з поліетилену.
19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-18 для профілактики або лікування глаукоми або очної гіпертензії або для зниження внутрішньоочного тиску.
- 30 20. Спосіб стабілізації ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі, який полягає в уведенні поліоксіетиленрицинової олії у фармацевтичну композицію, що містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601