



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121746

(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 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

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 08085

(22) Дата подання заявки: 08.01.2015

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 27.07.2020

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: 2014-002810

(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 RST/JP2015/050334,  
08.01.2015

(72) Винахідник(и):  
Ендо Йоко (JP)

(73) Власник(и):  
САНТЕН ФАРМАСУТИКАЛ КО., ЛТД.,  
9-19, Shimoshinjo 3-chome,  
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi 5338651  
Osaka, Japan (JP)

(74) Представник:  
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30

(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  
WO 2013/146649 A1, 03.10.2013  
JP 2002-509101 A, 26.03.2002  
WO 2012/141334 A1, 18.10.2012  
JP 2009-114183 A, 28.05.2009  
JP 2002-356420 A, 13.12.2002  
US 4960799 A, 02.10.1990  
JP 3631255 B2, 23.03.2005  
US 2014/0018396 A1, 16.01.2014  
WO 2014/010654 A2, 16.01.2014  
JP 2014-19650 A, 03.02.2014

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СПОЛУКУ ПІРИДИЛАМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

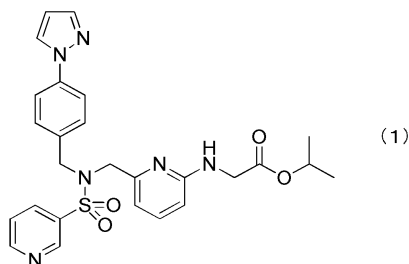
Винахід належить до фармацевтичної композиції, що містить стійку особливу сполуку та виявляє відмінну захисну ефективність. Також винахід належить до способів покращення стійкості цієї особливої сполуки у складі цієї фармацевтичної композиції та захисної ефективності цієї фармацевтичної композиції. Фармацевтична композиція за винаходом містить ізопропіл(6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та додатково едетову кислоту або її сіль.

UA 121746 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 цієї сполуки або її солі.

Ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат є сполукою за формулою (1):



У Патентних Документах 1 та 2 повідомлено про сполуки піридиламінооцтової кислоти, як-то ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат, та у Патентному Документі 1 повідомлено про очні краплі, які містять сполуку піридиламінооцтової кислоти, концентрований гліцерин Прикладів отримання композиції, а також ПАР Полісорбат 80.

Проте в цих документах не згадується про фармацевтичну композицію, яка містить ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль, що також містить едетову кислоту або її сіль, та зовсім не згадано про стійкість ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)аміно-метил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі в цій фармацевтичній композиції та про захисну ефективність цієї фармацевтичної композиції.

Патентним Документом 1 є опублікована Патентна Заявка США № 2012/0190852 та Патентним Документом 2 є опублікована Патентна Заявка США № 2011/0054172.

На етапі розробки фармацевтичної композиції, яка містила ізопропіл (6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль (надалі також позначено тут, як "зазначена сполука"), винахідниками виявлено, що стійкість цієї сполуки зменшується у разі розчинення її у водній композиції.

Винахід стосується отримання фармацевтичної композиції, що має відмінну захисну ефективність та містить зазначену сполуку у стійкому стані. Також винахід стосується способу покращення стійкості зазначеної сполуки у фармацевтичній композиції та захисної ефективності цієї фармацевтичної композиції.

Щоб цього досягти, винахідники ретельно досліджували додатки у складі композиції, яка містила зазначену сполуку та виявили, що у разі додавання до цієї композиції едетової кислоти або її солі, ця сполука у складі фармацевтичної композиції зберігається з великою залишковою кількістю, отже в цих умовах ця фармацевтична композиція зберігає відмінну захисну ефективність, що свідчить про успішність цього винаходу.

Отже, винахід стосується наступного:

1) Фармацевтична композиція, що містить ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та додатково містить едетову кислоту або її сіль.

2) Фармацевтична композиція, що містить ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його сіль та неіонну поверхнево-активну речовину, та додатково містить едетову кислоту або її сіль.

3) Фармацевтична композиція за п. (2), в якій неіонна поверхнево-активна речовина містить поліоксиетилен рицинову олію, затверділу поліоксиетилен рицинову олію, поліоксиетилен сорбітановий естер жирної кислоти або вітамін Е токоферолполіетиленглікольсукцинат (ТПГС).

4) Фармацевтична композиція за п. (3), в якій затверділа поліоксиетиленова рицинова олія містить поліоксиетилен рицинову 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.

5) Фармацевтична композиція за п. (3), в якій затверділа поліоксиетиленова рицинова олія містить затверділу поліоксиетилен рицинову олію, вибрану з групи, що складається з затверділої поліоксиетилен рицинової олії 10, затверділої поліоксиетилен рицинової олії 40, затверділої поліоксиетилен рицинової олії 50 та затверділої поліоксиетилен рицинової олії 60.

б) Фармацевтична композиція за п. (3), в якій поліоксиетилен сорбітановий естер жирної кислоти містить поліоксиетилен рицинову олію, вибрану з групи, що складається з Полісорбату 80, Полісорбату 60, Полісорбату 40, поліоксиетилен сорбітан монолаурату, поліоксиетилен сорбітан тріолеату та Полісорбату 65.

5 7) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (2) - (6), в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини складає 0,001-5 % (мас./об.).

8) Фармацевтична композиція за п. (7), в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини складає 0,8-2 % (мас./об.).

10 9) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (2) - (8), в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини складає 1-20000 масових частин відносно масової частини 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ізопропілацетату або його солі.

10) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (9), в якій вміст 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ізопропіл- ацетату або його солі складає 0,0001-0,10 % (мас./об.).

15 11) Фармацевтична композиція за п. (10), в якій вміст 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ізопропілацетату або його солі складає 0,001-0,003 % (мас./об.).

12) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (11), в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,001-1 % (мас./об.).

20 13) Фармацевтична композиція за п. (12), в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,01-0,1 % (мас./об.).

14) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (13), в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,1-1000 масових частин відносно масової частини 6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ізопропілацетату або його солі.

25 15) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (14), яка додатково містить борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль або оцтову кислоту або її сіль.

16) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (15), яка не містить сорбінової кислоти.

30 17) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (16), якою заповнено контейнер, який виконано з поліетилену.

18) Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. (1) - (17) для профілактики або лікування глаукоми або офтальмогіпертензії або для зменшення внутрішньоочного тиску.

35 19) Спосіб стабілізації ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ацетату або його солі, який полягає в введенні едетової кислоти або її солі у фармацевтичну композицію, що містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ацетат або його сіль.

40 20) Спосіб збільшення захисної ефективності фармацевтичної композиції, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ацетат або його сіль, який полягає в введенні едетової кислоти або її солі у цю фармацевтичну композицію.

Відповідні структури за вищезазначеними пп. (1) - (20) може бути поєднано вибіркоким вибором двох або кількох структур з цього переліку.

45 Згідно з винаходом, можливо отримати фармацевтичну композицію, в якій зазначена сполука буде знаходитися у стійкому стані протягом тривалого часу та яка буде мати відмінну захисну ефективність. Фармацевтична композиція за винаходом також є достатньо безпечною, як фармацевтичний продукт. Згідно за винаходом також можливо отримати спосіб стабілізації цієї сполуки у фармацевтичній композиції протягом тривалого часу, тим самим покращуючи захисну ефективність цієї фармацевтичної композиції. Згідно за винаходом також можливо отримати спосіб застосування едетової кислоти або її солі з отриманням фармацевтичної композиції, в якій зазначену сполуку буде стабілізовано протягом тривалого часу та яка буде мати відмінну захисну ефективність.

Більш детальний опис втілень винаходу наведено нижче.

55 Можливим є отримання ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ацетату або його солі у складі фармацевтичної композиції за винаходом відповідно із застосуванням загальноприйнятого у цій галузі техніки способу, як-то способу, зазначеному у опублікованій Патентній Заявці США № 2012/0190852.

60 Сіль ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно}ацетату у складі фармацевтичної композиції за винаходом не є особливим чином обмеженою доки вона є фармакологічно прийнятною сіллю. Зокрема, прикладами такої солі є солі неорганічних кислот, як-то гідрохлориди, гідроброміди, гідроїодиди, нітрати, сульфати або

фосфати або солі органічних кислот, як-то ацетати, трифторацетати, бензоати, оксалати, малонати, сукцинати, малеати, фумарати, тартрати, цитрати, метансульфонати, етансульфонати, трифторметан-сульфонати, бензенсульфонати, р-толуолсульфонати, глютамати або аспартати. Переважно, прикладами таких солей є гідрохлориди або

5 трифторацетати.

Вміст ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі у фармацевтичній композиції за винаходом також не є особливим чином обмеженим. Зокрема, нижня межа цього вмісту переважно дорівнює 0,0001 % (мас./об.), більш переважно 0,0003 % (мас./об.), найбільш переважно 0,0005 % (мас./об.) та ще найбільш

10 переважно 0,001 % (мас./об.). Верхня межа переважно дорівнює 0,1 % (мас./об.), більш переважно 0,03 % (мас./об.), найбільш переважно 0,01 % (мас./об.), ще більш переважно 0,008 % (мас./об.), ще найбільш переважно 0,005 % (мас./об.) та зокрема ще найбільш переважно 0,003 % (мас./об.). Більш переважно цей вміст дорівнює 0,0001-0,1 % (мас./об.), більш переважно 0,0003-0,03 % (мас./об.), найбільш переважно 0,0005-0,01 % (мас./об.), ще більш

15 переважно 0,001-0,008 % (мас./об.), ще найбільш переважно 0,001-0,005 % (мас./об.) та зокрема ще найбільш переважно 0,001-0,003 % (мас./об.). Відносно маленький вміст зазначеної сполуки може дозволити зменшити кількість потрібної для її розчинення поверхнево-активної речовини (звичайно поліоксиетиленової рицинової олії) таким чином, що вміст зазначеної сполуки переважно буде дорівнювати менш, ніж 0,01 % (мас./об.). У випадку, якщо композиція

20 містить сіль ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату, це означає, що у стані виділення цієї солі вміст ізопропіл (6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату буде знаходитися в цих межах.

Для отримання фармацевтичної композиції за винаходом бажаним є також перемішування

25 поверхнево-активних сполук для розчинення зазначеної сполуки. У цьому разі у фармацевтичній композиції за винаходом можливо відповідним чином змішати катіонну поверхнево-активну речовину, аніонну поверхнево-активну речовину та неіонну поверхнево-активну речовину, які застосовують, як добавки до фармацевтичного продукту. Більш бажаною з цих поверхнево-активних речовин є неіонна поверхнево-активна речовина.

Приклади катіонних поверхнево-активних речовин охоплюють алкіламінову сіль, алкіламінополіоксиетилен аду́кт, сіль моноестеру жирної кислоти триетаноламіну, сіль ациламіноетилдіетиламіну, поліаміновий конденсат жирної кислоти, сіль алкілтриметиламонію, сіль діалкілдиметиламонію, сіль алкілдиметилбензиламонію, сіль алкілпіридину, сіль амонію ациламіноалкілового типу, сіль ациламіноалкілпіридину, сіль діацилоксиетиламонію,

30 алкілімідазолін, 1-ациламіноетил-2-алкілімідазолін, 1-гідроксилетил-2-алкілімідазолін тощо. Приклади солей алкілдиметилбензиламонію охоплюють бензалконію хлорид, цеталконію хлорид тощо. Приклади аніонних поверхнево-активних речовин охоплюють фосфоліпіди тощо; та прикладом фосфоліпідів є лецитин тощо.

Приклади неіонних поверхнево-активних речовин охоплюють поліоксиетилен рицинову

40 олію, затверділу поліоксиетилен рицинову олію, поліоксиетилен сорбітановий естер жирної кислоти, вітамін Е токоферол поліетиленгліколь сукцинат (ТПГС), поліоксиетилен естер жирної кислоти, поліоксиетилен-поліоксипропіленгліколь, цукрозний естер жирної кислоти тощо. Більш бажаною з цих поверхнево-активних речовин є поліоксиетиленова рицинова олія через її здатність до додаткового покращення стійкості.

Також можливим є застосування як поліоксиетилен рицинової олії різних поліоксиетилен рицинових олій, кожна з яких має різний ступінь полімеризації етиленоксиду. Цей ступінь полімеризації етиленоксиду переважно дорівнює 5-100, більш переважно 20-50, найбільш

45 переважно 30-40 та ще найбільш переважно 35. Особливі приклади поліоксиетилен рицинової олії охоплюють поліоксил-5 рицинову олію, поліоксил-9 рицинову олію, поліоксил-15 рицинову олію, поліоксил-35 рицинову олію, поліоксил-40 рицинову олію тощо та більш бажаним є застосування поліоксил-35 рицинової олії.

50

Як затверділої поліоксиетилен рицинової олії є можливим застосування різних затверділих поліоксиетилен рицинових олій, кожна з яких має різний ступінь полімеризації етиленоксиду. Цей ступінь полімеризації етиленоксиду переважно дорівнює 10-100, більш переважно 20-80,

55 найбільш переважно 40-70 та навіть ще найбільш переважно 60. Особливі приклади затверділої поліоксиетилен рицинової олії охоплюють затверділу поліоксиетилен-10 рицинову олію, затверділу поліоксиетилен-40 рицинову олію, затверділу поліоксиетилен-50 рицинову олію, затверділу поліоксиетилен-60 рицинову олію, тощо, та більш бажаним є застосування поліоксиетилен-60 затверділої рицинової олії.

Приклади поліоксietiленового сорбітанового естеру жирної кислоти охоплюють Полісорбат 80, Полісорбат 65, Полісорбат 60, Полісорбат 40, поліоксietiлен сорбітан монолаурат, поліоксietiлен сорбітан тріолеат тощо та більш бажаним є застосування Полісорбату 80.

Вітамін Е токоферолполіетиленглікольсукцинат (ТПГС) також позначено, як сукцинатний естер токоферол-поліетиленгліколю 1000.

Прикладом поліоксietiлен естеру жирної кислоти є поліоксил-40 стеарат, тощо.

Приклади поліоксietiлен-поліоксипропіленгліколю охоплюють поліоксietiлен (160) поліоксипропілен (30) гліколь, поліоксietiлен (42) поліоксипропілен (67) гліколь, поліоксietiлен (54) поліоксипропілен (39) гліколь, поліоксietiлен (196) поліоксипропілен (67) гліколь, поліоксietiлен (20) поліоксипропілен (20) гліколь тощо. Прикладом цукрозного естеру жирної кислоти є цукрозний естер стеаринової кислоти тощо.

Вміст поверхнево-активної речовини у фармацевтичній композиції за винаходом не є специфічно обмеженим. Зокрема його нижня межа переважно дорівнює 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.). Верхня межа цього вмісту переважно дорівнює 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.). Точніше кажучи, цей вміст переважно дорівнює 0,001-10 % (мас./об.), найбільш переважно 0,01-5 % (мас./об.), ще більш переважно 0,1-4 % (мас./об.), ще найбільш переважно 0,5-3 % (мас./об.) та навіть ще найбільш переважно 0,8-2 % (мас./об.). Вищезазначений вміст є застосованим до будь-якої поверхнево-активної речовини та переважніше він є застосованим до неіонної поверхнево-активної речовини.

Вміст неіонної поверхнево-активної речовини відносно 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі у фармацевтичній композиції за винаходом не є специфічно обмеженим. Зокрема, нижня межа вмісту неіонної поверхнево-активної речовини переважно дорівнює 1 масовій частині, більш переважно 10 масовим частинам, найбільш переважно 50 масовим частинам, ще найбільш переважно 100 масовим частинам та навіть ще найбільш переважно 200 масовим частинам відносно масової частини 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі. Верхня межа переважно дорівнює 20000 масовим частинам, більш переважно 10000 масовим частинам, найбільш переважно 5000 масовим частинам, ще найбільш переважно 3000 масовим частинам та навіть ще найбільш переважно 2000 масовим частинам. Точніше кажучи, вміст неіонної поверхнево-активної речовини переважно дорівнює 1-20000 масовим частинам, більш переважно 10-10000 масовим частинам, найбільш переважно 50-5000 масовим частинам, ще найбільш переважно 100-3000 масовим частинам та навіть ще найбільш переважно 200-2000 масовим частинам відносно масової частини 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі.

Приклади солі едетової кислоти у фармацевтичній композиції за винаходом охоплюють едетат мононатрію, едетат динатрію, едетат тетранатрію тощо.

Вміст едетової кислоти або її солі у фармацевтичній композиції за винаходом не є специфічно обмеженим. Зокрема, нижня межа вмісту переважно складає 0,001 % (мас./об.), більш переважно 0,005 % (мас./об.), найбільш переважно 0,01 % (мас./об.) та ще найбільш переважно 0,02 % (мас./об.). Верхня межа вмісту переважно складає 1,0 % (мас./об.), більш переважно 0,5 % (мас./об.), найбільш переважно 0,1 % (мас./об.) та навіть ще найбільш переважно 0,05 % (мас./об.). Точніше кажучи, вміст едетової кислоти або її солі переважно дорівнює 0,001-1 % (мас./об.), більш переважно 0,005-0,5 % (мас./об.) та найбільш переважно 0,01-0,1 % (мас./об.).

Вміст едетової кислоти або її солі у фармацевтичній композиції за винаходом відносно масової частини 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі не є специфічно обмеженим. Зокрема, нижня межа вмісту едетової кислоти або її солі переважно дорівнює 0,1 масової частини, більш переважно 0,2 масової частини, найбільш переважно 0,5 масової частини, ще найбільш переважно 1 масовій частині та ще найбільш переважно 3 масових частин відносно масової частини 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі. Верхня межа едетової кислоти або її солі переважно дорівнює 1000 масових частин, більш переважно 500 масових частин, найбільш переважно 200 масових частин, ще найбільш переважно 100 масових частин та навіть ще найбільш переважно 50 масових частин. Точніше кажучи, вміст едетової кислоти або її солі переважно дорівнює 0,1-1000 масових частин, більш переважно 0,2-500 масових частин, найбільш переважно 0,5-200 масових частин, ще найбільш

переважно 1-100 масових частин та навіть найбільш переважно 3-50 масових частин відносно масової частини 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі.

У фармацевтичній композиції за винаходом також вибірково може бути застосовано додатки та як такої додатки може бути додано буферний агент, тонізуючий агент, стабілізатор, консервант, антиоксидант, полімер з великою молекулярною масою тощо.

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішування буферного агента, якого застосовують, як додаток для фармацевтичного продукту. Приклади таких буферних агентів охоплюють фосфорну кислоту або її сіль, борну кислоту або її сіль, лимонну кислоту або її сіль, оцтову кислоту або її сіль, вугільну кислоту або її сіль, винну кислоту або її сіль, ε-амінокапронову кислоту, трометамол тощо. З точки зору буферної ємності серед слабких кислот, цей буферний агент переважно є борною кислотою або її сіллю, лимонною кислотою або її сіллю або оцтовою кислотою або її сіллю та переважніше він є лимонною кислотою або її сіллю. Приклади фосфатів охоплюють фосфат натрію, дигідрофосфат натрію, динатрію гідрофосфат, фосфат калію, дигідрофосфат калію, дикалію гідрофосфат тощо; приклади боратів охоплюють тетраборат натрію, борат натрію, борат калію тощо; приклади цитратів охоплюють цитрат натрію, динатрію цитрат, тринатрію цитрат тощо; приклади ацетатів охоплюють ацетат натрію, ацетат калію тощо; приклади карбонатів охоплюють карбонат натрію, гідрокарбонат натрію тощо та приклади тартратів охоплюють тартрат натрію, тартрат калію тощо. У разі змішування буферного агента у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу буферного агента, та переважно він складає 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.).

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішувати агент регулювання тонічності, який застосовують, як додаток до фармацевтичного продукту. Приклади таких агентів містять іонні та неіонні агенти регулювання тонічності тощо. Приклади іонних агентів регулювання тонічності містять хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, хлорид магнію тощо; та приклади неіонних агентів регулювання тонічності охоплюють гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, маніт тощо. У разі змішування агента регулювання тонічності у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу агента регулювання тонічності, та переважно він складає 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.).

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішувати стабілізатор, який застосовують як додаток для фармацевтичного продукту. Прикладом такого стабілізатора є цитрат натрію тощо. У разі змішування стабілізатора у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу стабілізатора.

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішувати консервант, який застосовують, як додаток до фармацевтичного продукту. Приклади таких консервантів охоплюють хлорид бензалконію, бромід бензалконію, хлорид бензетонію, сорбінову кислоту, сорбат калію, параоксибензоат метилу, параоксибензоат пропілу, хлорбутанол тощо. З точки зору стійкості 6-[[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-іл-сульфоніл)амінометил]піридин-2-іламіно)ізопропілацетату або його солі бажано виключити з цього переліку сорбінову кислоту. У разі змішування консерванту у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу цього консерванту, та переважно він складає 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.).

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішувати антиоксидант, який застосовують, як додаток до фармацевтичного продукту. Приклади цих антиоксидантів охоплюють аскорбінову кислоту, токоферол, дибутилгідрокситолуол, бутилгідроксианізол, ериторбат натрію, пропіл галат, сульфід натрію тощо. У разі змішування антиоксиданту у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу цього антиоксиданту, та переважно він складає 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.).

Також у фармацевтичній композиції за винаходом можливо змішувати полімер з великою молекулярною масою, який застосовують, як додаток до фармацевтичного продукту. Приклади таких полімерів з великою молекулярною масою охоплюють метил целюлозу, етилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропіл целюлозу,

гідроксиетилметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметил целюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, ацетатсукцинат гідроксипропілметил целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлозу, ацетат фталат целюлози, поівініловий спирт, карбоксивініловий полімер, поліетиленліколь тощо. У разі змішування полімеру з великою молекулярною масою у фармацевтичній композиції за винаходом його вміст може бути відповідним чином скориговано відповідно до типу цього полімеру з великою молекулярною масою, та переважно він складає 0,001-5 % (мас./об.), більш переважно 0,01-1 % (мас./об.) та найбільш переважно 0,1-0,5 % (мас./об.).

pH фармацевтичної композиції за винаходом переважно складає 4,0-8,0, більш переважно 4,5-7,5, найбільш переважно 5,0-7,0 та ще найбільш переважно 5,5-6,5.

Фармацевтичну композицію за винаходом можна зберігати у контейнері, зробленому з різних необроблених матеріалів. Наприклад, для цього можливо застосувати поліетиленові, поліпропіленові контейнери тощо. З точки зору легкості інстиляції (міцності контейнера) та стійкості зазначеної сполуки, її бажано зберігати у поліетиленовому контейнері.

Готова лікарська форма фармацевтичної композиції за винаходом не є специфічно обмеженою, допоки її можна застосовувати, як фармацевтичний продукт. Приклади такої форми охоплюють очні краплі, препарат для офтальмологічної ін'єкції тощо та особливо бажаними є очні краплі, які може бути отримано із застосуванням загальноприйнятного у цій галузі техніки способу. Фармацевтична композиція за винаходом звичайно є розчином, та її розчинник або дисперсне середовище переважно є водою.

Фармацевтична композиція за винаходом є корисною для застосування у профілактиці або лікуванні глаукоми або офтальмогіпертензії або для зменшення внутрішньоочного тиску. Приклади глаукоми у винаході охоплюють первинну відкритокутову глаукому, вторинну відкритокутову глаукому, нормотензивну глаукому, гіперсекреторну глаукому, первинну закритокутову глаукому, вторинну закритокутову глаукому, закритокутову глаукому з плоскою радужкою, змішану глаукому, вроджену глаукому, стероїдну глаукому, ексфолюативну глаукому, амілоїдну глаукому, неоваскулярну глаукому, злякисну глаукому, капсулярну глаукому, синдром плоскої радужки тощо.

Фармацевтична композиція за винаходом може містити один або кілька, переважно 1-3 та переважніше один або два інших лікарських агенти, призначених для лікування глаукоми або офтальмогіпертензії або засобів, які знижують внутрішньоочний тиск. Вибір цих лікарських агентів, призначених для лікування глаукоми не є специфічно обмеженим, зокрема ці агенти звичайно вже існують у продажу або знаходяться у розробці та переважно вони є існуючими в продажу лікарськими агентами, призначеними для лікування глаукоми та більш переважніше вони є існуючими в продажу лікарськими агентами, призначеними для лікування глаукоми, механізм дії яких відрізняється від механізму дії зазначеної сполуки. Точніше кажучи, цим агентом може бути зразковий неселективний симпатоміметичний агент, агоніст  $\alpha_2$  - рецептора, антагоніст  $\alpha_1$  - рецептора, антагоніст  $\beta$  - рецептора, парасимпатолітичний агент, інгібітор карбоангідрази, простагландин, інгібітор Rho-кінази тощо.

Особливим прикладом неселективних симпатоміметичних агентів є дипивефрин; особливими прикладами агоніста  $\alpha_2$  - рецептора є бримонідин та апраклонідин; особливим прикладом антагоніста  $\alpha_1$  - рецептора є буназосин; особливими прикладами антагоніста  $\beta$  - рецептора є тимолол, бетаулол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол та метипранолол; особливим прикладом парасимпатолітичного агента є пілокарпин; особливими прикладами інгібіторів карбоангідрази є дорзоламід, бринзоламід та ацетазоламід; особливими прикладами простагландинів є латанопрост, унопростон ізопропіл, бітамопрост та травопрост; та особливим прикладом інгібітора Rho-кінази є рипасудил.

#### ПРИКЛАДИ

Нижче наведено Приклади отримання композиції та результати перевірки, але це здійснено лише для кращого розуміння винаходу та не обмежує його суть.

Приклади отримання композиції.

Нижче наведено типові Приклади отримання композиції із застосуванням зазначеної сполуки, в яких кількість кожного компонента, потрібну для змішування, наведено у розрахунку на загальний об'єм композиції у 100 мл.

Приклад отримання композиції 1

Очні краплі (у 100 мл)

Зазначена сполука 0,001 г

Борна кислота 0,2 г

Гліцерин 2,0 г

Полісорбат 80 0,5 г



- Динатрію едетат 0,05 г  
 Бензалконію хлорид 0,005 г  
 Розчинена соляна кислота у потрібній кількості  
 Гідроксид натрію у потрібній кількості  
 5 Очищена вода у потрібній кількості  
 Приклад отримання композиції 2  
 Очні краплі (у 100 мл)  
 Зазначена сполука 0,001 г  
 Натрію дигідрофосфат 0,2 г  
 10 Гліцерин 2,0 г  
 Вітамін Е альфа-токоферолуполіетиленглікольсукцинат (ТПГС) 0,8 г  
 Динатрію едетат 0,05 г  
 Бензалконію хлорид 0,005 г  
 Розчинена соляна кислота у потрібній кількості  
 15 Гідроксид натрію у потрібній кількості  
 Очищена вода у потрібній кількості  
 Приклад отримання композиції 3  
 Очні краплі (у 100 мл)  
 Зазначена сполука 0,001 г  
 20 Тринатрію цитрат 0,2 г  
 Гліцерин 2,0 г  
 Затверділа поліоксиетиленова рицинова олія 60 0,3 г  
 Динатрію едетат 0,05 г  
 Бензалконію хлорид 0,005 г  
 25 Розчинена соляна кислота у потрібній кількості  
 Гідроксид натрію у потрібній кількості  
 Очищена вода у потрібній кількості  
 Типи та потрібні для змішування кількості зазначеної сполуки, неіонної поверхнево-активної речовини, едетової кислоти та домішок у Прикладах отримання композиції 1-3 може бути  
 30 відповідним чином скориговано з отриманням бажаних композицій.  
 1. Тестування оцінки стійкості (1).  
 Дослідження впливу едетової кислоти на стійкість зазначеної сполуки.  
 1-1. Отримання досліджуваної композиції.  
 Для отримання композиції за Прикладом 1 до 5 г. поліоксил-35 рицинової олії додали 20 мл  
 35 10 % розчину дигідрофосфату натрію, 10 мл 5 % розчину динатрію едетату дигідрату та 900 мл  
 очищеної води та розчинили всі компоненти цієї суміші. Після доведення рН до 6 додаванням  
 розчину гідроксиду натрію або розчиненням достатньої кількості соляної кислоти, до суміші  
 додали та розчинили 0,003 г. ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-  
 ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату (далі позначено, як сполука А) з наступним  
 40 додаванням необхідної кількості очищеної води до загального об'єму у 1000 мл.  
 Наведені у Таблиці 1 композиції за Прикладом 2 та Порівняльними Прикладами 1-2 було  
 отримано таким саме чином, як зазначено у способі отримання Прикладу 1.  
 1-2.  
 Процедура перевірки.  
 45 Вміст ізопропіл(6-{[4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ісульфоніл)амінометил}піридин-2-  
 іламіно)ацетату у досліджуваній композиції було визначено із застосуванням ВЕРХ-  
 хроматографії після зберігання 5 мл цієї композиції у скляній ампулі протягом додаткового часу  
 з температурою 60 °С. Потім також було обчислено залишковий відсотковий вміст цієї сполуки.  
 1-3. Результати перевірки та їх обговорення.  
 50 Результати перевірки наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1

% (мас./об.)		Приклад 1	Приклад 2	Порівняльний Приклад 1	Порівняльний Приклад 2
Зазначена сполука А		0,0003	0,0003	0,0003	0,0003
Динатрію едетату дигідрат		0,05	0,05	-	-
Затверділа поліоксиетиленова рицинова олія 60		0,5	-	0,5	-
Полісорбат 80		-	0,5	-	0,5
Натрію дигідрофосфат		0,2	0,2	0,2	0,2
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Залишковий вміст (%)	60 °C / 1 тиждень	96,9	93,6	24,2	69,5

Як видно з Таблиці 1, після тижневого зберігання композицій Прикладів 1-2 з температурою 60 °C виявлено підтримання значно вищого, у порівнянні з подібними значеннями для композицій Порівняльних Прикладів 1 та 2, залишкового відсоткового вмісту, що свідчить про відмінну стійкість фармацевтичної композиції за винаходом.

2. Тестування оцінки стійкості (2).

Метою цієї перевірки було дослідження впливу домішок та значення pH у фармацевтичній композиції за винаходом.

2-1. Отримання досліджуваної композиції.

Наведені в Таблицях 2-8 композиції Прикладів 3 – 34 було отримано таким саме чином, як зазначено у способі отримання Прикладу 1.

2-2. Процедура тестування.

Вміст ізопропіл(6-([4-(піразол-1-іл)бензил](піридин-3-ілсульфоніл)амінометил)піридин-2-іламіно)ацетату у досліджуваній композиції було визначено із застосуванням ВЕРХ-хроматографії після зберігання 5 мл цієї композиції у скляній ампулі протягом додаткового часу з температурою 60 °C. Потім також було обчислено залишковий відсотковий вміст цієї сполуки.

Таблиця 2

% (мас./об.)		Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7
Зазначена сполука А		0,01	0,0003	0,001	0,01	0,03
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,5	0,8	2	2
Натрію дигідрофосфат		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Динатрію едетату дигідрат		0,01	0,05	0,05	0,05	0,05
Гліцерин		2,3	-	2,3	2,3	2,3
Бензалконію хлорид		0,004	-	0,004	0,004	0,004
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		5,8	6,0	5,8	5,8	5,8
Залишковий вміст (%)	60 °C / 1 тиждень	94,5 86,2	ND 83,2	93,02 82,2	94,0 87,1	94,1 90,9

q.s.- у потрібній кількості; ND - не виявлено

Таблиця 3

% (мас./об.)		Приклад 8	Приклад 9	Приклад 10	Приклад 11	Приклад 12	Приклад 13	Приклад 14
Зазначена сполука А		0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,01	0,01
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Натрію дигідрофосфат		0,2	-	-	-	-	-	-
Борна кислота		-	1	-	-	-	1	-
Тринатрію цитрату дигідрат		-	-	0,2	-	-	-	-
Тригідрат ацетату натрію		-	-	-	0,2	-	-	-
ε-амінокапронова кислота		-	-	-	-	0,2	-	-
Трометамол		-	-	-	-	-	-	0,9
Динатрію едетату дигідрат		0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,05	0,05
Гліцерин		2,2	1,0	2,2	2,2	2,2	1,4	0,8
Бензалконію хлорид		0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
рН		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	94,6	94,0	95,1	94,3	94,4	93,1	92,6

Таблиця 4

% (мас./об.)		Приклад 15	Приклад 16	Приклад 17	Приклад 18
Зазначена сполука А		0,01	0,01	0,01	0,01
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,8
Натрію дигідрофосфат		0,2	0,2	0,2	0,2
Динатрію едетату дигідрат		0,05	0,05	0,05	0,05
Гліцерин		2,3	2,3	2,3	2,3
Бензалконію хлорид		0,002	0,008	0,004	0,004
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
рН		5,8	5,8	5,0	6,5
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	95,3	94,1	94,8	92,6

Таблиця 5

% (мас./об.)		Приклад 19	Приклад 20	Приклад 21	Приклад 22
Зазначена сполука А		0,003	0,003	0,003	0,003
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,8
Борна кислота		1	1	-	-
ε- амінокапронова кислота		-	-	0,2	0,2
Динатрію едетату дигідрат		0,02	0,02	0,02	0,02
Гліцерин		1	-	2,3	-
Маніт		-	2,0	-	4,5
Бензалконію хлорид		0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	93,3	93,0	93,4	93,6

Таблиця 6

% (мас./об.)		Приклад 23	Приклад 24	Приклад 25	Приклад 26	Приклад 27	Приклад 28	Приклад 29
Зазначена сполука А		0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,003	0,0003
Полісорбат 80		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	-
Вітамін ТПГС		-	-	-	-	-	-	0,5
Натрію дигідрофосфат		0,2	0,2	-	-	-	-	-
Борна кислота		-	-	1	-	-	-	1
Гідрат цитрату натрію		-	-	-	1	-	-	-
Трометамо́л		-	-	-	-	1	-	-
Тринатрію цитрату дигідрат							0,2	
Динатрію едетату дигідрат		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,02	0,01
Натрію хлорид		0,8	-	-	-	-	-	-
Гліцерин		-	2,2	-	-	-	2,2	1,0
Бензалконію хлорид		-	-	-	-	-	0,004	0,01
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	93,8	95,3	96,0	93,7	96,1	94,0	86,0

Таблиця 7

% (мас./об.)		Приклад 30	Приклад 31	Приклад 32
Зазначена сполука А		0,0003	0,0003	0,0003
Полісорбат 80		0,5	0,8	0,8
ε- амінокапронова кислота		0,2	0,2	0,2
Динатрію едетату дигідрат		0,02	0,02	0,02
Гліцерин		-	2,3	-
Маніт		4,5	-	4,5
Бензалконію хлорид		0,0013	0,0013	0,0013
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.
pH		6,0	6,0	6,0
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	90,2	93,2	93,9

Таблиця 8

% (мас./об.)		Приклад 33	Приклад 34
Зазначена сполука А		0,0003	0,0003
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,8
Борна кислота		1	1
Сорбінов кислота		0,1	-
Динатрію едетату дигідрат		0,05	0,05
Гліцерин		1	1
Бензалконію хлорид		0,01	0,01
HCl / NaOH		q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.
pH		6,5	6,5
Залишковий вміст (%)	60 °C / 2 тижні	89,1	92,5

5 Як стає очевидно з Таблиць 2-8, було виявлено зберігання високого відсоткового вмісту композицій Прикладів 3-34 після їх 2 або 4-тижневого зберігання з температурою 60 °C.

3. Тестування оцінки захисної ефективності фармацевтичної композиції за винаходом.

3-1. Отримання досліджуваної композиції.

Наведені в Таблицях 9-10 композиції Прикладів 35 - 43 та Порівняльного Прикладу 3 було отримано таким саме чином, як зазначено у способі отримання Прикладу 1

10

Таблиця 9

% (мас./об.)		Приклад 35	Приклад 36	Приклад 37	Приклад 38	Приклад 39
Зазначена сполука А		0,003	0,0003	0,003	0,003	0,003
Поліоксил-35 рицинова олія		0,8	0,8	0,8	0,2	0,8
Борна кислота		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Динатрію едетату дигідрат		0,005	0,02	0,05	0,01	0,01
Гліцерин		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Бензалконію хлорид		0,0085	0,0085	0,0085	0,004	0,0085
HCl / NaOH		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH		5,5	5,5	5,5	5,0	6,5

Таблиця 10

% (мас./об.)	Приклад 40	Приклад 41	Приклад 42	Приклад 43	Порівняльний Приклад 3
Зазначена сполука А	0,003	0,0003	0,001	0,003	0,003
Поліоксил-35 рицинова олія	0,8	0,8	1,4	-	0,8
Полісорбат 80	-	-	-	0,8	-
Тринатрію цитрату дигідрат	0,2	0,2	0,14	0,2	-
Моногідрат лимонної кислоти	-	-	0,03	-	-
Борна кислота	-	-	-	-	1,0
Динатрію едетату дигідрат	0,02	0,02	0,02	0,02	-
Гліцерин	2,2	2,2	2,3	2,2	1,0
Бензалконію хлорид	0,0085	0,004	0,0085	0,004	0,0085
HCl / NaOH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Очищена вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6,0	6,0	5,6	6,0	5,5

## 3-2. Процедура перевірки

(Застосування бактеріальних штамів)

5 У дослідженнях було застосовано інокулят наступних бактерій:

*Escherichia coli*, *Escherichia Coli* ATCC 8739*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

Дріжджі та цвілеві гриби:

10 *Candida albicans*, *Candida albicans* ATCC 10231*Aspergillus niger*, *Aspergillus niger* ATCC 16404

(Процедура перевірки)

15 Цю перевірку було здійснено згідно з Фармакопеею Японії (16 виправлене видання) процедурою перевірки захисної ефективності. Розчин інокуляту було отримано із досягненням концентрації  $10^7$ - $10^8$  КУО / мл та кожну з композицій Прикладів 35-43 та Порівняльним Прикладом 3 інокулювали в стерильних умовах кожним розчином інокуляту до досягнення концентрації  $10^5$ - $10^6$  КУО / мл з наступним рівномірним перемішуванням. Отримані зразки зберігали у світлонепроникних умовах з температурою 20-25 °C та після 14 та 28 днів зберігання було відібрано по 1 мл кожного зразка, в якому було виміряно загальну кількість

20 домінуючих життєздатних бактерій. Вимірювання загальної кількості домінуючих життєздатних бактерій, дріжджів та цвілевих грибів було здійснено відповідно до способу вимірювання найбільш імовірної кількості, визначеного у перевірці мікробіологічного нормативу за Фармакопеею Японії (16 виправлене видання).

25 З отриманої із застосуванням цього способу загальної кількості домінуючих життєздатних бактерій було визначено відсоткову кількість позосталих бактерій, беручи за 100 відсотків визначене число бактерій у розчині інокуляту.

(Спосіб оцінки)

30 "Проходження контролю" було визначено у разі, якщо через 14 та 28 днів зберігання загальна кількість домінуючих життєздатних бактерій задовольняла наведеному у Таблиці 11 критерію для всіх бактеріальних штамів. "Існування захисної ефективності" було визначено у разі, якщо "проходження контролю" було відмічено для всіх результатів у кожному зразку.

Таблиця 11

Час відбору зразків	Бактерії	Дріжджі та цвілеві гриби
Через 14 днів	0,1 % або менше відносно кількості в інокуляті	Така ж саме кількість, як і в інокуляті або менше
Через 28 днів	Така ж саме кількість, як і в інокуляті або менше через 14 днів	Така ж саме кількість, як і в інокуляті або менше

35 3-3. Результати перевірки та їх обговорення

Результати перевірки та висновки наведено в Таблиці 12.

Таблиця 12

Результати перевірки захисної ефективності та висновки	Бактеріальні штами	Через 14 днів	Через 28 днів	Висновок
Приклад 35	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 36	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 37	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 38	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 39	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 40	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 41	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 42	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Приклад 43	бактерії	проходження контролю	проходження контролю	існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	
Порівняльний Приклад 3	бактерії	Не проходження контролю	проходження контролю	No існування захисної ефективності
	дріжджі та цвілеві гриби	проходження контролю	проходження контролю	

5 Як видно з Таблиці 12, композиції за Прикладами 35-43 мають захисну ефективність, яка відповідає стандартам перевірки захисної ефективності, визначеним згідно Фармакопії Японії (16 виправлене видання), що свідчить про відмінну захисну ефективність фармацевтичної композиції за винаходом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його солі та неіонну поверхнево-активну речовину, та додатково едетову кислоту або її солі, в якій вміст едетової кислоти або її солі складає від 0,1 масової частини або більше відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій неіонна поверхнево-активна речовина містить поліоксіетиленову рицинову олію, затверділу поліоксіетиленову рицинову олію, поліоксіетиленовий сорбітановий естер жирної кислоти або вітаміну Е токоферолполіетиленглікольсукцинат (ТПГС).
3. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій поліоксіетиленова рицинова олія містить поліоксіетиленову рицинову олію, яку 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.
4. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій затверділа поліоксіетиленова рицинова олія містить затверділу поліоксіетиленову рицинову олію, яку вибрано з групи, яка складається з затверділої поліоксіетиленової рицинової олії 10, затверділої поліоксіетиленової рицинової олії 40, затверділої поліоксіетиленової рицинової олії 50 та затверділої поліоксіетиленової рицинової олії 60.
5. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій поліоксіетиленовий сорбітановий естер жирної кислоти містить поліоксіетиленовий сорбітановий естер жирної кислоти, який вибраний з групи, що складається з Полісорбату-80, Полісорбату-60, Полісорбату-40, поліоксіетиленсорбітанмонолаурату, поліоксіетиленсорбітантриолеату та Полісорбату-65.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини складає 0,001-5 % (мас./об.).
7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини складає 0,5-3 % (мас./об.).
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, в якій вміст неіонної поверхнево-активної речовини 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.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, 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.).
10. Фармацевтична композиція за п. 9, 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.).
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,001-1 % (мас./об.).
12. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,01-0,1 % (мас./об.).
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-12, в якій вміст едетової кислоти або її солі складає 0,1-1000 масових частин відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка додатково містить борну кислоту або її солі, лимонну кислоту або її солі або оцтову кислоту або її солі.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-14, яка не містить сорбінової кислоти.
16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-15, якою заповнено контейнер, який виконано з поліетилену.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-16 для профілактики або лікування глаукоми або офтальмогіпертензії або для зниження внутрішньоочного тиску.
18. Спосіб стабілізації ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі шляхом застосування у фармацевтичній композиції, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетат або його солі та неіонну поверхнево-активну речовину, також едетової кислоти або її солі, де вміст едетової кислоти або її солі вибирають від 0,1 масової частини або більше відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.
19. Спосіб збільшення захисної ефективності фармацевтичної композиції, яка містить ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-



іламіно)ацетат або його сіль та неіонну поверхнево-активну речовину, шляхом застосування едетової кислоти або її солі у фармацевтичній композиції, в якій вміст едетової кислоти або її солі вибирають від 0,1 масової частини або більше відносно 1 масової частини ізопропіл(6-{{4-(піразол-1-іл)бензил}}(піридин-3-ілсульфоніл)амінометил}піридин-2-іламіно)ацетату або його солі.

5

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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