

Даний винахід стосується загалом офтальмологічної технології. Більш конкретно, цей винахід стосується терапевтичного лікування ока або очної тканини для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску, наприклад, підвищеного внутрішньоочного тиску, асоційованого з глаукомою.

Використання простагландинів як медикamentів є відомим фахівцям. Наприклад, патенти США №№5106869 та 5221763 розкривають використання 13,14-дигідро-15-кето-PGF (простагландини F-ряду) для підвищення кров'яного тиску без суттєвого ефемерного зниження кров'яного тиску, яке спостерігається для багатьох PGF.

Фахівцям відомо також використання активних агентів простагландинів для лікування певних очних станів. Термін «активний агент простагландинів», що використовується у даному описі, стосується простагландинів, їх метаболітів, їх похідних, їх солей, проліків простагландинів та їх сумішей. Наприклад, патенти США №№5001153, 5151444, 5166178 та 5212200 розкривають використання метаболітів 13,14-дигідро-15-кето-простагландинів для зниження очного тиску без спричинення транзиторної реакції очної гіпертензії, яку звичайно викликають простагландини. Ці патенти описують примочку для очей (тобто рідину для промивання очей), яка може включати воду як розріджувач, BAK або NaCl як агент регулювання осмотичного тиску, боратний чи фосфатний буфери, EDTA як стабілізатор та полісорбатну поверхнево-активну речовину.

Крім того, патент США №5208256, виданий на ім'я Ryuji Ueno 4 травня 1993р., описує спосіб лікування очної гіпертензії шляхом очного введення комбінації 13,14-дигідро-15-кето-20-(нижчий алкіл)простагландину, або його солі чи складного ефіру, та монозаміщеного складного ефіру поліоксіетиленсорбітану та ненасиченої вищої аліфатичної кислоти. Кращі приклади останньої включають міристолеїнову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, олеїнову кислоту, гадолеїнову кислоту та лінолеїнову кислоту. Поліоксіетилен (20) сорбітанмоноолеат є відомим також як полісорбат 80 (Polysorbate 80) і продається, *inter alia*, під назвами SORLATE, CRILLET, TWEEN 80, MONITAN та OLOTHORB.

Що стосується офтальмологічних поверхнево-активних речовин, CREMOPHOR було використано як поверхнево-активну речовину у очних краплях (див. патент Японії 07316060, поданий 16 грудня 1994 р.). CREMOPHOR є етоксифованою гідрогенізованою касторовою олією, відомою також як поліоксіетилен-отверджена касторова олія. Однак, використання CREMOPHOR з простагландинами у офтальмологічній системі доставки не було описано або запропоновано.

Хоч активні агенти простагландинів, особливо метаболіти 13,14-дигідро-15-кето-простагландину, є корисними для зниження внутрішньоочного тиску, існує потреба у поліпшенні ефективності цих медикamentів. Крім того, існує потреба у поліпшенні захисної ефективності офтальмологічних композицій простагландину, що містять поверхнево-активні речовини, при збереженні доброї ефективності та доброї очної толерантності. Крім того, бажаним є також збільшення строку зберігання офтальмологічних композицій простагландину. Також завжди бажано зменшити складності виробництва. Більш того, існує потреба у простагландин-вмісних офтальмологічних композиціях, які можуть бути виготовлені з мінімумом ускладнень і які виявляють баланс ефективності, захисної ефективності консервації, очної толерантності та тривалого строку зберігання.

Метою винаходу є поліпшення ефективності простагландин-вмісних офтальмологічних композицій.

Іншою метою винаходу є поліпшення захисної ефективності консервації простагландин-вмісних офтальмологічних композицій.

Ще однією метою винаходу є збільшення строку зберігання простагландин-вмісних офтальмологічних композицій.

Ще однією метою винаходу є зниження складності виробництва простагландин-вмісної офтальмологічної композиції.

Ще однією метою винаходу є створення простагландин-вмісної офтальмологічної композиції з бажаним балансом ефективності, захисної ефективності, очної толерантності та строку зберігання.

Ці та інші цілі та переваги винаходу досягаються різними варіантами втілення запропонованих простагландин-вмісних офтальмологічних композицій, способів використання та способів виробництва. Одним з варіантів втілення винаходу є офтальмологічна композиція, яка включає простагландин, неіонну поверхнево-активну речовину (наприклад, CREMOPHOR) та консервант (наприклад, бензалконію хлорид). Іншим варіантом втілення є офтальмологічна композиція, яка включає простагландин, поверхнево-активну речовину, неіонний агент регулювання осмотичного тиску (наприклад, маніт) та консервант. Ще одним варіантом втілення є офтальмологічна композиція, яка включає простагландин, поверхнево-активну речовину, сильний консервант (наприклад, BAK), та підсилювач консерванту (наприклад, EDTA). Ще один варіант втілення винаходу стосується додавання буфера для поліпшення строку зберігання продукту та зменшення складностей виробництва.

Різні варіанти втілення винаходу пропонують ряд удосконалень композицій простагландину, які є корисними, *inter alia*, для зниження внутрішньоочного тиску. Композиції є особливо корисними для лікування підвищеного внутрішньоочного тиску, пов'язаного з глаукомою. Відповідно до цього, усі компоненти композицій є краще офтальмологічно прийнятними у концентраціях, що використовуються, та за умов їх застосування. Термін «офтальмологічно прийнятний» компонент, що використовується у даному описі, стосується компонента, який не спричинюватиме будь-якої помітної очної шкоди або очного дискомфорту у наміченій концентрації та протягом часу наміченого використання.

Даний винахід охоплює кілька варіантів втілення, деякі з яких описано нижче для кращого розуміння читача. Однією групою варіантів втілення винаходу є офтальмологічні композиції, які є корисними у зниженні внутрішньоочного тиску, особливо внутрішньоочного тиску, який пов'язаний з глаукомою. Офтальмологічні композиції включають таку кількість активного агента простагландину, обраного з групи простагландинів, їх метаболітів, їх солей, їх похідних або їх комбінацій, яка є ефективною у лікуванні підвищеного внутрішньоочного тиску. Іншою групою варіантів втілення є способи зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми шляхом локального застосування вищезазначених офтальмологічних композицій. Однак, особа, яка має середній рівень знань у цій галузі, може змінювати деякі елементи варіантів втілення, не порушуючи змісту та обсягу винаходу. Одним з варіантів втілення винаходу є композиція, яка має знижену

концентрацію сильного консерванта і, відповідно, спричинює менше подразнення очей. Несподівано було знайдено, що використання певних неіонних агентів регулювання осмотичного тиску посилює захисну ефективність сильних консервантів у композиціях, які містять активні агенти простагландинів. Це дозволяє знижувати концентрацію сильних консервантів у композиції. Крім того, можуть бути додані хелатуючі агенти для подальшого підвищення ефективності консервантів та зниження потрібної концентрації сильного консерванта. Таким чином, одним з варіантів втілення даного винаходу є композиція, яка включає (1) активний агент простагландину (наприклад, ізопропілунопростон), (2) сильний консервант (наприклад, бензалконійхлорид), і (3) неіонний агент підвищення осмотичного тиску (наприклад, простий цукор, такий як маніт), ефективний для підвищення захисної ефективності порівняно з композицією, що включає самий лише сильний консервант.

Зокрема, бажаним є повне знищення *Pseudomonas Aeruginosa*. Хоч хлорид бензалконію (BAK) вбиває майже усі *Pseudomonas*, може залишитись деяка кількість тих, що є стійкими до BAK. З часом BAK-стійкі *Pseudomonas* можуть розмножитись до концентрації, яка є неприйнятною. Таким чином, краще включати підсилювач ефективності консерванта для винищення BAK-стійких *Pseudomonas*.

Краще, щоб підсилювач захисної ефективності або другий консервант був компонентом, що добре сприймається, який діє за механізмом, що відрізняється від BAK. Сильний консервант (наприклад, BAK) знищуватиме більшу частину біонавантаження. Використання другого консерванта або підсилювача, що добре сприймається, забезпечує повне знищення забруднюючих мікробів і при цьому мінімізує офтальмологічне подразнення порівняно з використанням аномально високих концентрацій BAK. Це досягається шляхом обрання домішки, що добре сприймається, механізм дії якої відрізняється від сильного консерванта.

Кращим класом підсилювачів захисної ефективності є хелатуючі агенти, такі як агенти утворення хелатних комплексів кальцію. Кращим агентом утворення хелатних комплексів кальцію є етилендіамінтетраацетат (ЕДТА). Було показано, що ЕДТА сприяє винищенню BAK-стійких *Pseudomonas* без суттєвих змін офтальмологічної сумісності чи ефективності простагландину. Крім того, ЕДТА має ту перевагу, що одночасно діє як буфер.

Таким чином, згідно з варіантом втілення, якому надається перевага, композиція включає (1) активний агент простагландину, (2) сильний консервант, і (3) неіонний агент підвищення осмотичного тиску, (4) хелатуючий агент (наприклад, едетат натрію (натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти)). Ці композиції є особливо корисними тому, що поліпшується захисна ефективність порівняно з композицією, яка містить лише сильний консервант. Це забезпечує зменшення потрібної концентрації сильного консерванта і, відповідно, слабкіше офтальмологічне подразнення.

Іншим варіантом втілення винаходу є композиція, що містить активний агент простагландину, який має сприятливо знижену загальну концентрацію і поверхнево-активної речовини. Звичайно бажано зменшити до мінімуму концентрацію домішок у офтальмологічній композиції для мінімізації потенційного очного подразнення, пов'язаного з домішками. Однак для солюбілізації активних агентів простагландину типово потрібна поверхнево-активна речовина. Несподівано було знайдено, що комбінація двох або більше неіонних поверхнево-активних речовин, на відміну від однієї поверхнево-активної речовини, може зменшити загальну концентрацію поверхнево-активної речовини, потрібної для забезпечення визначеного рівня розчинності активного і агента простагландину. Таким чином, цей варіант втілення винаходу стосується композиції, яка включає (1) активний агент простагландину, (2) першу неіонну поверхнево-активну речовину (наприклад, полісорбат 80), (3) другу неіонну поверхнево-активну речовину (наприклад, поверхнево-активну речовину Бريدж), і (4) офтальмологічно прийнятний носій. Цей варіант втілення винаходу пропонує переваги завдяки зменшеному подразненню очей та зниженій потребі у сировинних матеріалах (поверхнево-активних агентах).

Ще один варіант втілення винаходу стосується складностей забезпечення розчинності активних агентів простагландину. Для солюбілізації активного агента до композиції додають неіонну поверхнево-активну речовину, краще полісорбат 80. Так, підвищення концентрації простагландину до описаних тут кращих значень потребує відповідного підвищення концентрації поверхнево-активної речовини для того, щоб утримати простагландин у розчині. Однак поверхнево-активна речовина полісорбат 80 дезактивує офтальмологічний консервант хлорид бензалконію (BAK), який звичайно використовується. Таким чином, збільшення кількості поверхнево-активної речовини знижує ефективність консерванта. Як підсумок, підвищення терапевтичної ефективності, яке досягається збільшенням концентрації активного агента, призводить до потреби збільшення концентрації полісорбату 80 і, тим самим, до зниження захисної ефективності. Звідси випливає, що важко досягти поліпшення як захисної ефективності, так і ефективності зазначених композицій.

Однак, було несподівано знайдено, що використання неіонних агентів регулювання осмотичного тиску помітно поліпшує дію консерванта у присутності поверхнево-активної речовини. Так, для того, щоб звести до мінімуму вищезазвану проблему дезактивації консерванта, композиція, якій надається перевага, включає (1) активний агент простагландину, (2) сильний консервант (наприклад, BAK), (3) неіонну поверхнево-активну речовину, яка підвищує розчинність активного агента простагландину, але знижує захисну ефективність сильного консерванта (наприклад, полісорбат 80), і (4) підсилювач консерванта, який підвищує ефективність сильного консерванта (наприклад, маніт чи ЕДТА), і (5) офтальмологічно прийнятний носій. Таким чином, ефективність та захисна ефективність можуть бути одночасно підвищені у композиціях даного винаходу при збереженні форми розчину шляхом оптимізації концентрацій активного агента, поверхнево-активної речовини, неіонного агента регулювання осмотичного тиску та консерванта.

На відміну від цього, деякі композиції простагландину відомого рівня техніки використовували солі, такі як хлорид натрію, для регулювання осмотичного тиску до офтальмологічно прийнятного рівня (наприклад, від приблизно 0,8 до приблизно 1,0 мг/мл еквівалентів NaCl). Однак іонні агенти регулювання осмотичного тиску знижують розчинність простагландин-спорідненої активної речовини. Так, іншою перевагою використання неіонних агентів регулювання осмотичного тиску (наприклад, маніту) у даному винаході є підвищена розчинність солей активного агента.

Ще одним варіантом втілення винаходу є буферизована композиція простагландину, яка характеризується поліпшеннями ефективності виробництва, поліпшеннями строку зберігання і поліпшеннями комфортності пацієнтів. Відомо, що для крапель, призначених для прямої інстиляції до очей найкращим для комфорту пацієнтів є майже нейтральне рН. Крім того, регулювання рН у процесі виробництва є складним внаслідок малого об'єму розчину у ємності для відпускання споживачам. Крім того, розклад активного простагландину з часом підвищує кислотність композиції, а підвищена кислотність спричинює збільшення швидкості розкладу простагландину. Таким чином, даний варіант втілення є композицією простагландину, яку буферизовано достатньо для підтримки значення рН від приблизно 4,5 до приблизно 8,0 (краще приблизно від 5 до 7,5, ще краще приблизно від 6 до 7,5) протягом періоду з моменту виробництва до приблизно року зберігання, краще 2 років зберігання. Кращі офтальмологічно прийнятні буфери включають ЕДТА, борати, цитрати, лактати та фосфати.

Згідно з кількома кращими описаними варіантами втілення, композиція, якій надається перевага, включає:

- (а) від приблизно 0,06 до приблизно 0,24 % по масі Ізопропілунопростону;
 - (б) від приблизно 0,3 до приблизно 2 % по масі двох неіонних поверхнево-активних речовин, обраних з групи, яка складається з CREMOPHOR RH, BRIJ 97, BRIJ 98, CREMOPHOR EL, полісорбату 80 та їх сумішей;
 - (в) від приблизно 0,01 до приблизно 0,20 % по масі хлориду бензалконію;
 - (г) від приблизно 0,01 до приблизно 0,1 % по масі ЕДТА;
 - (д) від приблизно 0,10 до приблизно 10,0 % по масі маніту;
 - (е) від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 М офтальмологічно прийнятного буфера;
 - (є) офтальмологічно прийнятного носія;
- у якій рН встановлюється від приблизно 4,5 до приблизно 8,0.

Активні агенти, придатні для використання згідно з винаходом, можуть бути обрані з групи, яка складається з простагландинів, їх метаболітів, їх похідних, їх солей, проліків простагландину та їх сумішей, які позначено тут як «активні агенти простагландину» або просто «активний агент». Таким чином, активний агент не обмежено конкретною формою активної речовини, тобто тим, чи знаходиться він у формі вільної кислоти, чи солі. Скоріше, активний агент простагландину є активним, тому що агент спричинює зниження внутрішньоочного тиску (ІОП) при внесенні на очне оточення пацієнта, який потребує зниження внутрішньоочного тиску.

Простагландин у значенні, яке використовується у цьому описі, стосується групи жирних кислот, які включають скелет протаноевої кислоти і які виявляють різні види фізіологічної активності. Простагландини знайдено у тканинах та органах людини та тварин і можуть бути одержані синтетично. Кращими простагландинами є такі, що є корисними для терапевтичного офтальмологічного застосування, особливо такі, що знижують внутрішньоочний тиск.

Групу простагландинів, які були визначені як корисні для зниження внутрішньоочного тиску, розкрито у патентах США №№4599353, 5296504, 5422368 та 5578618. На ці патенти у даному описі зроблено посилання для вивчення та опису прикладів активних агентів простагландину, корисних для зниження внутрішньоочного тиску.

Групою активних агентів, якій надається особлива перевага, є певні метаболіти простагландину. Кращі метаболіти простагландину, корисні для застосування у офтальмології, описано більш детально у патентах США №№5106869, 5221763, 5208256, 5001153, 5151444, 5166178 та 5212200, на кожен з яких у даному описі зроблено посилання.

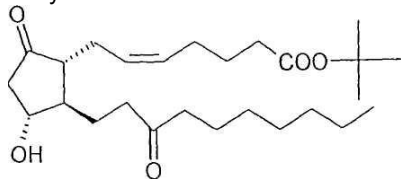
Простагландини за даним винаходом можуть бути солями простагландину або простагландинами, що мають етерифіковану карбоксильну групу. Придатними солями простагландину є офтальмологічно прийнятні солі, включаючи, але не обмежуючи ними, солі лужних металів, таких як натрій чи калій; солі лужноземельних металів, таких як кальцій чи магній; солі амонію, метиламіну, диметиламіну, циклопентиламіну, бензиламіну, піперидину, моноетаноламіну, діетаноламіну, монометилмоноетаноламіну, трометаміну (трис(оксиметил)амінометану), лізину та тетраалкіламонію; і т.ін. та їх суміші.

Придатні складні ефіри простагландину є офтальмологічно прийнятними ефірами, включаючи, але не обмежуючи ними, метильний, етильний, пропільний, бутильний, ізопропільний, трет-бутильний, 2-етилгексильний, лінійні чи розгалужені алкільні складні ефіри, які можуть містити ненасичений зв'язок. Придатні ефіри включають складний ефір, який має аліциклічну групу, таку як циклопропільну, циклопентильну або циклогексильну групу; ефір, який містить ароматичну групу, таку як бензильну чи фенільну групу (де ароматична група може містити один чи кілька замісників); оксіалкільний чи алкоксіалкільний ефір, такий як оксіетильна, оксіізопропільна, поліоксіізопропільна, метоксіетильна, етоксіетильна чи метоксіізопропільна групи; алкілсилільний складний ефір (наприклад, триметилсилільний чи триетилсилільний складний ефір); та тетрагідропіранільний складний ефір.

Група кращих простагландинів включає 13,14-дигідро-15-кето-простагландини (13,14-дигідро-15-кето-PC), які у значенні, що використовується у цьому описі, стосуються простагландинів, у яких атоми вуглецю у 13,14-положеннях є насиченими, а атом вуглецю у 15 положенні утворює карбонільну групу. Вони знайдені у метаболітах людини та тварин. Приклади кращих 13,14-дигідро-15-кето-PG включають, але не обмежуються ними, 13,14-дигідро-15-кето-PGA_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-POA_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGA_{3s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGB_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGB_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGB_{3s}, 13,14-дигідро-16-кето-PGC_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGC_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGC_{3s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGA_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGA_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGA_{3s}, 13,14-дигідро-16-кето-PGD_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGD_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGD_{3s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGE_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGE_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGE_{3s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGF_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGF_{2s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGF_{3s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGJ_{1s}, 13,14-дигідро-15-кето-PGJ_{2s} та 13,14-дигідро-15-кето-PGJ_{3s}.

Ще кращими є 13,14-дигідро-15-кето-20-(нижчий алкіл)простагландини, описані у патенті США №5208256, який включено сюди шляхом посилання. Простагландином, якому надається найбільша перевага, є ізопропілунопростон, або 13,14-дигідро-15-кето-20-етил-PGF_{2α}-ізопропіловий ефір. Структура

ізопропілунопростону наведена нижче, а спосіб одержання описано у патенті США №5212200, який включено до опису шляхом посилання.



Кращою концентрацією простагландину є кількість, яка суттєво зменшить внутрішньоочний тиск (ІОП) ока, яке має підвищений внутрішньоочний тиск, особливо у пацієнта, що страждає на глаукому. Безперечно, потрібна концентрація залежить від ряду факторів, включаючи ефективність простагландину у присутності інших компонентів, об'ємну кількість застосованого медикаменту і частоту та тривалість застосування.

Було встановлено, що концентрації активних агентів у межах від приблизно 0,001 до приблизно 0,30% по масі є більш ефективними для зниження внутрішньоочного тиску, ніж концентрації вище чи нижче цього інтервалу. Зокрема, кращою є концентрація від приблизно 0,06 до приблизно 0,24% по масі, а ще кращою є концентрація від приблизно 0,10 до приблизно 0,20% по масі. Однак, краща концентрація для будь-якого конкретного застосування залежить від ряду факторів, таких як концентрація та хімічна природа інших інгредієнтів, а також спосіб та умови доставки. Крім того, досить несподівано виявилось, що подальше підвищення концентрації активного агента за межами визначених інтервалів може викликати меншу величину бажаного зниження внутрішньоочного тиску, ніж концентрації у кращих інтервалах.

Поверхнево-активна речовина у тому значенні, яке використовується у даному описі, стосується поверхнево-активного агента, який поліпшує розчинність речовини, наприклад, активної речовини або ліків, у розчиннику. Неіонна поверхнево-активна речовина у тому значенні, яке використовується у цьому описі, стосується поверхнево-активної речовини, яка не має груп, що легко іонізуються.

Патент США №5208256 розкриває використання полісорбату 80 як поверхнево-активної речовини для простагландин-вмісних офтальмологічних композицій. Полісорбат 80 поліпшує розчинність ізопропілунопростону, так що більш висока концентрація ізопропілунопростону може бути використана у формі розчину.

Однак було знайдено, що хоч підвищення концентрації полісорбату 80 дозволяє збільшити концентрацію простагландину у розчині, ефективність консерванта зменшується з підвищенням концентрації полісорбату 80. Крім того, бажано підвищувати як ефективність (наприклад, шляхом підвищення концентрації простагландину), так і захисну ефективність відомих простагландин-вмісних офтальмологічних композицій. Так, було визначено, що недоліком використання більшої кількості полісорбату 80 є зниження захисної ефективності, тоді як недоліком використання меншої кількості полісорбату 80 є зниження рівня простагландину у розчині і, як результат, зниження ефективності.

Один з варіантів втілення даного винаходу пропонує вирішення цих проблем шляхом використання комбінації двох чи більше неіонних поверхнево-активних речовин. Було знайдено, що певні комбінації неіонних поверхнево-активних речовин підвищують розчинність активного агента простагландину без зниження захисної ефективності у такій же мірі, як при використанні самого полісорбату 80 у тій самій концентрації.

Кращою групою неіонних поверхнево-активних речовин є такі, що виявляють кращу офтальмологічну толерантність, ніж сам полісорбат 80 та/або і такі, що не знижують захисну ефективність або знижують захисну ефективність у меншій мірі, ніж сам полісорбат 80 у тій самій концентрації.

Перша та друга неіонні поверхнево-активні речовини можуть бути обрані з групи неіонних поверхнево-активних речовин, яка включає, але не, обмежується ними, поліетиленсорбітанові складні ефіри жирних кислот, такі як полісорбати 20, 60 та 80; поліетиленалкільні ефіри, такі як Бридж (наприклад, BRIJ 97 або BRIJ 98 від ICI Surfactants, Wilmington, Delaware), Cremophor (такі як Cremophor RH або Cremophor EL), Volpo (наприклад, VOLPO 10 або VOLPO 20 I від Croda, Inc., Parsippany, New Jersey) та їх еквіваленти. Група, якій надається перевага, включає поліоксетилен-20-олеат (наприклад, полісорбат 80), поліоксил-10-олеїльні ефіри (наприклад, Brij 97) та поліоксил-20-олеїльні ефіри (наприклад, Brij 98).

Комбінацією поверхнево-активних речовин, якій надається особлива | перевага, є комбінація поліоксетиленсорбітанового складного ефіру жирної кислоти (особливо полісорбату 80) з поліоксетиленалкільними ефірами (особливо BRIJ 97 або BRIJ 98).

Таким чином, використання двох поверхнево-активних речовин разом забезпечує несподіваний синергійний ефект, який полягає у тому, що загальна концентрація поверхнево-активної речовини, потрібна для забезпечення бажаної розчинності активного агента простагландину, є меншою, ніж концентрація, потрібна для окремої поверхнево-активної речовини. Крім того, певні комбінації поверхнево-активних речовин дійсно підвищують захисну ефективність. Зокрема, комбінація полісорбату 80 з поверхнево-активною речовиною BRIJ поліпшує захисну ефективність БАК порівняно з такою ж концентрацією самого лише полісорбату 80. Крім того, ця комбінація поверхнево-активних речовин поліпшує стабільність емульсії композиції.

Загальна концентрація використаної поверхнево-активної речовини залежить, у значній мірі, від солюбілізуючого характеру конкретної поверхнево-активної речовини або поверхнево-активних речовин і від концентрації та хімічної природи конкретного активного агента простагландину, який повинна солюбілізувати поверхнево-активна речовина. Звичайно загальна концентрація поверхнево-активної речовини може змінюватись від приблизно 0,1 до 5% по масі. Краща концентрація поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,3 до 2,0% по масі. Ще краще, концентрація поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,5 до 1,5% по масі.

«Консервант», у тому значенні, яке використовується у цьому описі, стосується домішки, що як інгібує мікробний ріст, так і вбиває мікроорганізми, які випадково забруднюють офтальмологічний розчин при контакті

з навколишнім середовищем. Консервант може бути обраний поміж різних добре відомих консервантів, включаючи гідрофобні чи незаряджені консерванти, аніонні консерванти та катіонні консерванти. «Агент підсилення консерванта», у тому значенні, яке використовується у цьому опису, стосується домішки, яка підвищує ефективність консерванта або захисну ефективність композиції, що захищається, але яка звичайно не буде використовуватись сама для захисту офтальмологічної композиції.

Сильні консерванти

Катіонні консерванти включають, але не обмежуються ними, поліміксин В сульфат, четвертинні амонієві сполуки, полі(четвертинні амонієві) сполуки, складні ефіри п-оксибензойної кислоти, певні феноли та заміщені спирти, бензалконій хлорид, бензоксоній хлорид, цетилпіридиній хлорид, бензетоній хлорид, цетилтриметиламоній бромід, хлоргексидин, полі(гексаметиленбігуанід) та їх суміші. Полі(четвертинні амонієві) сполуки включають BUSAN 77, ONAMER M, MIRAPOL A15, IONENES A, POLYQUATERNIUM 11, POLYQUATERNIUM 7, BRADOSOL та POLYQUAT D-17-1742. Кращим консервантом для офтальмологічної галузі є бензалконій хлорид.

Аніонні консерванти включають, але не обмежуються ними, 1-октансульфокислоту (мононатрієву сіль), 9-октадеценоеву кислоту (сульфоновану), ципрофлоксацин, додецилдіфенілоксиддисульфокислоту, амонієву, калієву або натрієву солі додецилбензолсульфокислоти, натрієві солі жирних кислот або талового масла, нафталінсульфокислоту, натрієві солі сульфонованої олеїнової кислоти, органічні препарати ртуті, такі як тимеросал (етилртутьтіосаліцилат натрію), тимерфонат-натрій (п-етилртутьтіофенілсульфонат натрію).

Гідрофобні чи неіонні консерванти включають, але не обмежуються ними, 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон, 3-метил-4-хлорфенол (PREVENTOL CMK), 8-гідрохінолін та його похідні, бензиловий спирт, біс(оксифеніл)алкани, бісфеноли, хлорбутанол, хлороксиленол, дихлорофен [2,2'-метилен-біс(4-хлорфенол)] (PANACIDE), орто-алкіловані похідні пара-бромфенолу та пара-хлорфенолу, оксихінолін, пара-алкіловані похідні орто-хлорфенолу та орто-бромфенолу, пентахлорфеніллаурат (MYSTOX LPL), фенольні похідні, такі як 2-фенілфенол, 2-бензил-4-хлорфенол, 2-циклопентил-4-хлорфенол, 4-трет-амілфенол, 4-трет-бутилфенол і 4- та 6-хлор-2-пентилфенол, поліефір фенокси(жирної кислоти) (PREVENTOL B2), феноксіетанол і фенілетиловий спирт.

В одному з варіантів втілення, консервант є присутнім у розчині у кількості, достатній для знищення мікробів, які можуть випадково попасти до відпускної ємності протягом періоду користування. Бажана концентрація буде залежати від ряду факторів, включаючи силу консерванта, стан дозувальної ємності та період часу, протягом якого дозувальна ємність та розчин будуть використовуватись. Загалом, сильний консервант може бути присутнім у концентрації від приблизно 0,00005 до приблизно 0,2 % по масі, краще концентрація становитиме від приблизно 0,005 до приблизно 0,2 % по масі, і ще і краще, концентрація сильного консерванта становитиме від приблизно 0,01 до приблизно 0,015 % по масі.

Підсилювачі консерванта

До композиції може бути корисно додати офтальмологічно прийнятний агент, який посилює ефективність консерванта. Приклади агентів посилення дії консерванта, корисні у відповідності до даного винаходу, включають, не обмежуючись ними, хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), їх похідні, їх солі та їх суміші.

Агент посилення дії консерванта призначений для знищення будь-якого залишкового мікробного навантаження, не винищеного сильним консервантом. Наприклад, хоч ВАК вбиває майже усі *Pseudomonas*, може залишитись певний стійкий штам чи штами, які можуть з часом розмножуватись. Таким чином, бажано додавати агент підсилення дії консерванта, такий як ЕДТА, для винищення залишкових ВАК-стійких *Pseudomonas*. Вважається, що ЕДТА знищує *Pseudomonas* шляхом хелатоутворення з іонами Ca^{2+} . Відповідно до цього, кращим класом слабких консервантів є хелатуючі агенти, особливо кальцій-хелатуючі агенти.

Використанню ЕДТА надається особлива перевага, частково тому, що ЕДТА попереджує ріст ВАК-стійких *Pseudomonas*. Однак, було знайдено, що ЕДТА має також переваги на додаток до функції посилення консерванта. ЕДТА може бути використаний для буферизації композиції для забезпечення бажаного рН. Крім того, ЕДТА може виконувати функцію стабілізації активного агента простагландину, тим самим інгібуючи деградацію та збільшуючи строк зберігання.

Краща концентрація агента підсилення захисної дії буде залежати від ряду факторів, таких як ефективність сильного консерванта у обраній концентрації та ефективність підсилення захисної дії агента підсилення захисної дії. Концентрація підсилювача захисної дії повинна бути досить високою для дезактивації кількостей *Pseudomonas*, які є небезпечними для пацієнта, але концентрація повинна бути достатньо низькою для запобігання очному дискомфорту.

Якщо використовується хелатуючий агент, такий як ЕДТА, краща концентрація становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,1% по масі. Ще краще, концентрація становить від приблизно 0,03% до приблизно 0,07%.

Як було досить несподівано виявлено, іншою домішкою, що посилює захисну ефективність композицій, які містять активні агенти простагландину, є маніт. Відомо використання маніту для регулювання осмотичного тиску розчину для поліпшення офтальмологічної сумісності, наприклад, шляхом доведення до майже ізотонічного стану. Однак, ефект підсилення захисної дії консерванта було несподівано виявлено у композиціях, які містять активні агенти простагландину. Загалом вважається, що інші неіонні агенти регулювання осмотичного тиску, особливо інші прості цукри, можуть виконувати таку саму і функцію.

Таким чином, використання одного чи кількох підсилювачів консерванта може забезпечити принаймні дві переваги. По-перше, зменшується кількість сильного консерванта, потрібна для забезпечення визначеного рівня збереження, яка може викликати подразнення у деяких пацієнтів. По-друге, і підсилювачі консервантів можуть бути обрані таким чином, щоб вони виконували певні функції, крім поліпшення захисту композиції.

Слабкі консерванти

До ємності можуть бути додані додаткові слабкі консерванти. Слабкий консервант у концентрації, що використовується, не повинен бути досить сильним для того, щоб спричинити подразнення цільової тканини, з якою буде контактувати розчин. Приклади слабких консервантів, придатних для використання згідно з даним

винаходом, включають, не обмежуючись ними, пероксиди, такі як пероксид водню, пероксидгенеруючі сполуки, такі як перборат лужного металу або комбінація перборату натрію, борну кислоту та борат натрію, пероксид сечовини, пероксид-карбонат натрію, персульфат натрію, перфосфат натрію і пероксид полі(вінілпіролідону)-водню. Кращим слабким консервантом є перборат, такий як перборат натрію.

Якщо використовується пероксид чи пероксид-генеруючі сполуки, концентрація пероксиду повинна бути менше ніж приблизно 0,1% по масі, краще від приблизно 0,004 до 0,05% по масі, ще краще від приблизно 0,001 до 0,02% по масі

Додавання буфера забезпечує принаймні дві переваги. По-перше, буфер допомагає підтримувати рН композиції на офтальмологічно прийнятному рівні для інстиляції безпосередньо до ока. По-друге, введення буфера на початку виробничого процесу зменшує складність контролю рН під час виробництва.

Можуть бути використані різні офтальмологічно прийнятні буфери. Наприклад, боратні буфери, такі як комбінація борної кислоти та борату натрію, фосфатні буфери, цитрати, лактати, їх еквіваленти та їх суміші.

Крім того, як було зазначено раніше, ЕДТА, що є слабким консервантом, якому надається перевага, може виконувати буферну функцію. Таким чином, ЕДТА може бути корисним для виконання принаймні двох функцій, тобто для регулювання та підтримки рН і для дії як підсилювача консерванта. Слід зазначити, що ЕДТА може додатково служити стабілізатором активного агента, тобто для інгібування деградації активного агента (наприклад, шляхом хелатування іонів металів, які можуть каталізувати деградацію, або шляхом дії як антиоксидант).

Агенти регулювання осмотичного тиску розчину можуть бути додані до офтальмологічних композицій для поліпшення офтальмологічної сумісності, тобто для встановлення осмотичного тиску, який наближається до відповідного значення для сліз. Корисні офтальмологічні агенти регулювання осмотичного тиску включають, не обмежуючись ними, хлорид натрію, маніт, бензалконій хлорид, федрин хлорид, прокаїн хлорид, хлорамфенікол, цитрат натрію, їх суміші або подібні речовини.

Однак кращими для підвищення розчинності неіонного простагландину є неіонні агенти регулювання осмотичного тиску. Приклади корисних неіонних агентів регулювання осмотичного тиску включають маніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколі (ПЕГ), поліпропіленгліколі (ППГ), сорбіт та їх суміші. Кращим неіонним агентом регулювання осмотичного тиску є маніт.

На додаток до несподіваного посилення захисної ефективності певні неіонні агенти регулювання осмотичного тиску можуть виконувати додаткові функції у офтальмологічних композиціях, які містять активні агенти простагландину. Наприклад, було несподівано знайдено, що маніт підвищує розчинність ізопропілунопростону, який є кращим активним агентом.

Таким чином, використання відповідних агентів регулювання осмотичного тиску може (1) призвести до зниження потреби у сильних консервантах, які можуть спричинювати подразнення очей, (2) зменшити концентрацію підсилювачів розчинності та/або зменшити кількість активного агента, потрібну для встановлення визначеної активної концентрації у розчині, і (3) і відрегулювати осмотичний тиск у офтальмологічно прийнятних межах.

Концентрація агента регулювання осмотичного тиску розчину типово визначається шляхом додавання такої кількості агента регулювання осмотичного тиску, яка є достатньою для одержання по суті ізотонічної композиції для максимального підвищення комфорту пацієнта, ізотонічним є розчин, який можна визначити як такий, що має концентрацію, еквівалентну до приблизно 0,9мг/мл хлориду натрію у деіонізованій воді. По суті ізотонічними, у тому розумінні, яке використовується у даному описі, вважаються композиції, які мають приблизно від 0,8 до 1,0мг/мл еквівалентів NaCl.

Для одержання по суті ізотонічного розчину до композиції треба додати від приблизно 0,1 до 10% по масі неіонного агента регулювання осмотичного тиску. Краще, якщо композиція буде включати приблизно від 1 до 7% по масі неіонного агента регулювання осмотичного тиску. Ще краще, композиція буде включати приблизно від 3 до 5 % по масі неіонного агента регулювання осмотичного тиску.

Кращим розчинником для даного винаходу є вода, наприклад, у формі дистильованої води або фізіологічного розчину солі. Однак, винахід не обмежений конкретним розчинником або розріджувачем, за винятком того, що розчинник повинен бути офтальмологічно сумісним згідно умов наміченого використання. Інші приклади розріджувачів для одержання неводної суспензії включають, не обмежуючись ними, їстівні олії, рідкі парафіни, мінеральне масло, поліетиленгліколь, п-октилдеканол, їх суміші і т.ін.

Хоч описані тут композиції простагландину є корисними для лікування очної гіпертензії без додаткових домішок, додаткові активні агенти можуть бути бажаними і входять до обсягу даного винаходу. Наприклад, композиції за даним винаходом можуть включати звичайні холінергічні засоби боротьби з очною гіпертензією, такі як пілокарпин або карбахол; антихолінергези, такі як демекарій, D.F.P. або ехотіофат; міотичні засоби, такі як фізостигмін саліцилат або пілокарпін гідрохлорид; та протизапальні засоби, такі як диклофенак, пеніцилін, сульфонамід, хлорамфенікол, кортизон або хлорфенірамін.

Вищеназвані активні агенти названі для полегшення розуміння читачем різних варіантів втілення винаходу. Таким чином, наведений вище перелік активних агентів, призначених для додавання до композицій за даним винаходом, не є вичерпним, і винахід не обмежений ним.

Офтальмологічні композиції згідно з даним винаходом можуть бути застосовані до очної тканини чи очних рідин з використанням ряду методик. Наприклад, розчин чи суспензія офтальмологічної композиції можуть бути безпосередньо введені до ока у формі крапель, спрею чи аерозолу. Згідно з іншим варіантом, пристрій для доставки лікарського засобу з резервуаром (наприклад, полімерною сіткою), який утримує офтальмологічну композицію, і може бути введений до очної порожнини (наприклад, під віко) і залишений на тривалий період часу. Композиції можуть бути також застосовані трансдермально, включаючи метод електротранспортування, краще на ділянках шкіри біля ока. Корисними шляхами доставки можуть бути також ін'єкція, підшкірна або внутрішньоочна, та пероральне введення.

Однак зараз кращим способом застосування офтальмологічних композицій до очних рідин є введення краплями. Число крапель та кількість процедур введення за день може змінюватись, в залежності, *inter alia*,

від ефективності композиції, сприйнятливості пацієнта та відносного стану захворювання.

Таким чином, одним з варіантів втілення даного винаходу є спосіб зниження очної гіпертензії, який включає введення до очних рідин чи очної тканини офтальмологічної композиції, що включає активний агент простагландину, який обрано з групи, що складається з простагландинів, їх метаболітів, їх похідних, їх солей та їх сумішей; офтальмологічний консервант неіонний агент регулювання осмотичного тиску; і офтальмологічно прийнятний носій. Неіонний агент регулювання осмотичного тиску краще присутній у концентрації, достатній як для регулювання осмотичного тиску композиції, так і для підвищення захисної ефективності. Композиція є ефективною для зниження внутрішньоочного тиску при введенні пацієнту, який потребує зниження внутрішньоочного тиску.

Іншим варіантом втілення даного винаходу є спосіб зниження очної гіпертензії, який включає введення до очних рідин чи очної тканини офтальмологічної композиції, що включає активний агент простагландину першу неіонну поверхнево-активну речовину другу поверхнево-активну речовину офтальмологічно прийнятний носій. Загальна концентрація поверхнево-активної речовини є нижчою, ніж концентрація поверхнево-активної речовини, яка була б потрібною для солюбілізації активного агента простагландину при використанні будь-якої одної поверхнево-активної речовини окремо.

Ще одним варіантом втілення є спосіб зниження очної гіпертензії, який включає введення до очних рідин чи очної тканини офтальмологічної композиції, що включає активний агент простагландину; сильний консервант; неіонну поверхнево-активну речовину, яка підвищує розчинність активного агента простагландину, але знижує захисну ефективність сильного консерванта підсилювач консерванта, який підвищує ефективність сильного консерванта офтальмологічно прийнятний носій.

Наведений вище опис дає змогу особі з середнім рівнем знань у цій галузі використовувати цей винахід. Для того, щоб дати змогу читачу краще зрозуміти конкретні варіанти втілення та їх переваги, пропонуються наведені нижче приклади. Однак винахід не обмежений різними варіантами, описаними у Прикладах; Приклади наведено лише для кращого розуміння винаходу читачем.

Приклад 1

Офтальмологічну композицію 0,12% ізопропілунопростону готували таким способом. Розчин поверхнево-активної речовини готували шляхом розчинення приблизно 0,517 грам полісорбату-80 та приблизно 0,221 грам Brij-97 у приблизно 70 грамах дистильованої води. Розчин поверхнево-активної речовини додавали до приблизно 0,132 грам ізопропілунопростону (Ueno Fine Chemicals, Osaka, Japan) і перемішували протягом ночі. До розчину ізопропілунопростону додавали приблизно 1,034 грам розчину бензалконію хлориду (BAK) концентрацією приблизно 1,06% по масі, приблизно 11,0 грам 0,01М фосфатного буфера, та приблизно 0,011 грам етилендіамінтетраацетату (ЕДТА), і перемішували до розчинення. До одержаного розчину додавали дистильовану воду так, щоб довести масу до 90% від кінцевої потрібної маси (110 грам). До розчину додавали приблизно 5,153 грам маніту і перемішували до розчинення. Останньою додавали дистильовану воду для того, щоб довести розчин до кінцевої маси у 110 грам.

Одержаний розчин мав такий склад, у розрахунку по масі:

0,12% ізопропілунопростону,
0,47% полісорбату 80,
0,20% Brij 97,
0,011% BAK,
0,01% ЕДТА, і
4,7% маніту.

Спостерігався прозорий розчин. Таким чином, поверхнево-активні речовини, загальний вміст яких складав 0,67% по масі, повністю солюбілізували ізопропілунопростон.

Приблизно 30 мікролітрів композиції вводили по краплях до ока кроля у момент часу, позначений як $t = 0$. Внутрішньоочний тиск (IOP) вимірювали у $t=0, 30, 60, 120, 180, 240, 300$ та 360 хвилин після введення. IOP вимірювали методом пневмотонометрії. IOP, виражені як середні значення для досліджених зразків, та у відсотках від тиску $t=0$, наведені у таблиці 1.

Приклад 2

Офтальмологічну композицію ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 1, за тими винятками, що композиція включала, у % по масі: 0,18% ізопропілунопростону, 0,70% полісорбату 80 та 0,30% Brij 97. Крім того, фосфатний буфер був непотрібним, але рН встановлювали за допомогою NaOH. Ізопропілунопростон був повністю солюбілізованим, як у Прикладі 1.

Ефект зниження IOP для цієї композиції досліджували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 1. Внутрішньоочний тиск, виражений у відсотках від тиску при $t = 0$, наведений у таблиці 1.

Приклад 3

Офтальмологічну композицію ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 1, за тими винятками, що композиція включала, у % по масі: 0,24% ізопропілунопростону, 0,95% полісорбату 80 та 0,42% Brij 97. Ізопропілунопростон був повністю солюбілізованим, як у Прикладі 1.

Ефект зниження внутрішньоочного тиску для цієї композиції досліджувався по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 1. Внутрішньоочний тиск, виражений у відсотках щодо тиску при $t = 0$, наведено у Таблиці 1.

Розгляд даних, одержаних з Прикладів 1-3, показує, що композиції з 0,18% ізопропілунопростону є більш ефективними, ніж з 0,12% або 0,24% ізопропілунопростону. Згідно з цим, кращий інтервал концентрацій ізопропілунопростону становить від приблизно 0,12% до приблизно 0,24%. Ще кращий інтервал концентрацій ізопропілунопростону знаходиться біля 0,18%.

Таблиця 1

Час після введення	Приклад 10,12% ізопропіл-унопростону	Приклад 20,18% ізопропіл-унопростону	Приклад 30,24% ізопропіл-унопростону
0	100	100	100
30	105	110	111
60	99	99	110
120	88	67	82
180	93	56	80
240	108	67	84
300	109	79	83
360	110	86	92

Приклад 4

Офтальмологічну композицію ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 1, зі змінами у відносних концентраціях компонентів. Одержана композиція мала такий склад у % по масі:

0,12% ізопропілунопростону,
0,47% полісорбату 80,
0,20% Brij 97,
0,010% BAK,
0,01% ЕДТА, і
4,4% маніту.

Таким чином, загальна концентрація поверхнево-активної речовини становила 0,67%. Ізопропілунопростон був повністю солюбілізований, як у Прикладі 1. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Приклад 5

Офтальмологічну композицію ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 2, зі змінами у відносних концентраціях компонентів, включаючи заміну Brij 97 на Volpo 10. Одержана композиція мала такий склад у % по масі:

0,12% ізопропілунопростону,
0,47% полісорбату 80,
0,20% Volpo 10,
0,013% BAK, 0,05% ЕДТА, і
4,3% маніту.

Таким чином, загальна концентрація поверхнево-активної речовини становила 0,67%. Ізопропілунопростон був повністю солюбілізований, як у Прикладі 1. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Приклад 6

Офтальмологічну композицію 0,12% ізопропілунопростону одержували за такою процедурою. Приблизно 6 грам хлориду натрію та приблизно 0,2 грама хлориду бензалконію розчиняли у приблизно літрі дистильованої води. Приблизно 0,12 грам ізопропілунопростону та приблизно один (1) грам полісорбату 80 підмішували до розчину BAK. Одержана композиція включала, у % по масі:

0,12% ізопропілунопростону,
1,0% полісорбату 80,
0,020% BAK,
0,6% хлориду натрію.

Таким чином, загальна концентрація поверхнево-активної речовини становила 1,0%. Ізопропілунопростон був солюбілізований, тобто розчин виглядав прозорим. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Приклад 7

Офтальмологічну композицію 0,12% ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 6, за винятком того, що було використано зменшену кількість полісорбату 80. Одержана композиція включала:

0,12% ізопропілунопростону,
0,85% полісорбату 80,
0,020% BAK,
0,6% хлориду натрію.

Таким чином, загальна концентрація поверхнево-активної речовини становила 0,85%. Ізопропілунопростон був солюбілізований, тобто розчин виглядав прозорим. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Приклад 8

Офтальмологічну композицію 0,12% ізопропілунопростону готували по суті згідно з процедурою Прикладу 7, за винятком того, що було використано зменшену кількість полісорбату 80. Одержана композиція включала:

0,12% ізопропілунопростону,
0,80% полісорбату 80,
0,020% BAK,
0,6% хлориду натрію.

Таким чином, загальна концентрація поверхнево-активної речовини становила 0,80%. Ізопропілунопростон не був повністю солюбілізований, тобто розчин виглядав каламутним. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Ізопропілунопростон не був повністю солюбілізований, тобто спостерігалось розділення фаз. Порівняльні результати наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2

	Приклад 1	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8
% ізопропіл-унопростону	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
% полісорбату 80	0,47	0,47	0,47	1,0	0,85	0,80
% Brij 97	0,20	0,20	-	-	-	-
% Volpo 10	-	-	0,20	-	-	-
Загальний % поверхнево-активної речовини	0,67	0,67	0,67	1,0	0,85	0,80
Розчинність	повна	повна	повна	повна	повна	неповна утворення каламуті

Приклади 1 та 4-8 разом з Таблицею 2, показують, що комбінація полісорбату 80 з Brij 97 чи Volpo 10 солюбілізує ізопропілунопростон краще, ніж сам полісорбат 80. У Прикладі 8, загальної кількості поверхнево-активної речовини у 0,80% для композиції з самим лише полісорбатом 80 було недостатньо для солюбілізації активного агента, тоді як загальна кількість поверхнево-активної речовини у 0,67% для композиції з комбінацією поверхнево-активних речовин забезпечувала повну розчинність. Таким чином, може бути досягнута більш низька загальна концентрація поверхнево-активної речовини шляхом використання двох або кількох поверхнево-активних речовин, а не однієї поверхнево-активної речовини у композиції, що містить активні агенти простагландину.

Приклад 9

Приблизно 100 грам офтальмологічної композиції, яка включає 0,12% ізопропілунопростону, готували таким способом. Приблизно 0,12 грама ізопропілунопростону та приблизно 1,0 грам полісорбату 80 поміщали до хімічного стакану, а потім додавали приблизно 90 грам дистильованої води. Суміш перемішували до розчинення. До одержаного розчину додавали приблизно 1,2 грама розчину ВАК з концентрацією приблизно 1% та приблизно 0,05 грам ЕДТА. Додавали приблизно 3,3 грама маніту при перемішуванні до розчинення.

Одержана композиція містила:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,012% ВАК

0,05% ЕДТА

3,3% маніту

Цю композицію піддавали стандартним випробуванням на захисну ефективність Фармакопеї США та на критерії «А» та «В» Європейської Фармакопеї. Композиція витримала усі три випробування. Результати наведено у Таблиці 3.

Приклад 10

Композицію одержували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 9, за винятком того, що як агент регулювання осмотичного тиску використовували хлорид натрію, а не маніт. Композиція мала такий склад:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,012% ВАК

0,05% ЕДТА

0,6% хлориду натрію

Композиція не витримала випробувань на критерії захисної ефективності «А» та «В» Європейської Фармакопеї, але витримала випробування за Фармакопесю США. Результати наведено у Таблиці 3.

Приклад 11

Композицію одержували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 9, за винятком того, що замість маніту як агент регулювання осмотичного тиску використовували хлорид натрію і було використано додаткову кількість ВАК та ЕДТА. Композиція мала такий склад:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,013% ВАК

0,10% ЕДТА

0,6% хлориду натрію

Композиція не витримала випробувань на критерії захисної ефективності «А» та «В» Європейської Фармакопеї, але витримала випробування за Фармакопесю США. Результати наведено у Таблиці 3.

Приклад 12

Композицію одержували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 9, за винятком того, що було використано додаткову кількість ВАК та ЕДТА порівняно з Прикладом 9. Композиція мала такий склад:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,013% ВАК

0,10% ЕДТА

3,3% маніту

Композиція витримала випробування як на критерії «А» та «В» Європейської Фармакопеї, так і за Фармакопесю США. Результати наведено у Таблиці 3.

Приклад 13

Композицію одержували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 12, за винятком того, що замість маніту використовували хлорид натрію і було використано додаткову кількість ВАК порівняно з Прикладом 12. Композиція мала такий склад:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,014% ВАК

0,10% ЕДТА

0,6% хлориду натрію

Композиція не витримала випробувань на критерії захисної ефективності «А» та «В» Європейської Фармакопеї, але витримала випробування за Фармакопесю США. Результати наведено у Таблиці 3.

Приклад 14

Композицію одержували по суті згідно з процедурою, описаною у Прикладі 13, за винятком того, що було використано додаткову кількість ВАК порівняно з Прикладом 13. Композиція мала такий склад:

0,12% ізопропілунопростону

1,0% полісорбату 80

0,015% ВАК

0,10% ЕДТА

0,6% хлориду натрію

Композиція не витримала випробувань на критерії захисної ефективності «А» (ЕРА) та «В» (ЕРВ) Європейської Фармакопеї, але витримала випробування за Фармакопесю США (USP). Результати наведено у Таблиці 3.

Таблиця 3

	Приклад 9	Приклад 10	Приклад 11	Приклад 12	Приклад 13	Приклад 14
% ізопропілунопростону	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
% полісорбату 80	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
% ВАК	0,012	0,012	0,013	0,013	0,014	0,015
% ЕДТА	0,05	0,05	0,10	0,10	0,10	0,10
% маніту	3,3	-	-	3,3	-	-
% хлориду натрію		0,6	0,6		0,6	0,6
ЕРА	ВИТР.	не витр.	не витр.	ВИТР.	не витр.	не витр.
ЕРВ	ВИТР.	не витр.	не витр.	ВИТР.	не витр.	не витр.
USP	ВИТР.	ВИТР.	ВИТР.	ВИТР.	ВИТР.	ВИТР.

Приклади 9-14 та Таблиця III показують, що такий неіонний агент регулювання осмотичного тиску, як маніт, підвищує захисну ефективність порівняно з іонним агентом регулювання осмотичного тиску - хлоридом натрію.

Винахід було описано детально, з посиланням на деякі кращі варіанти втілення, щоб дати змогу читачу користуватися винаходом без проведення непотрібних експериментів. Однак особа, що має середній рівень знань у цій галузі, легко зрозуміє, що багато компонентів та параметрів можуть бути змінені чи модифіковані у певній мірі, не відходячи від обсягу та змісту винаходу. Крім того, назви, заголовки, визначення і т.ін. наведені для полегшення розуміння читачем даного документа, і не повинні вважатись такими, що обмежують обсяг даного винаходу. Згідно з цим, права інтелектуальної власності на цей винахід визначаються лише наведеною нижче формулою та її розумними доповненнями і еквівалентами.