



(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)*A61K 9/10* (2006.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61P 27/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011115211/15, 16.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.09.2008 US 61/098,280

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO2007012974 A2, 01.02.2007.

Технология лекарственных форм. Под
редакцией Л.А.Ивановой, М., "Медицина",
1991, т.2, с.92-122, 491-501. SCOTT DC et al.
Estimation of Distribution Coefficients from
the partition coefficient and pKa.
Pharmaceutical Technology, 2002, p.38. REZA
AT et al. Characterization of novel
photocrosslinked carboxymethylcellulose (см.
прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.04.2011(86) Заявка РСТ:
US 2009/057065 (16.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/033528 (25.03.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц, рег. N 364

(72) Автор(ы):

КАСТИЛЛО Эрнесто Дж. (US),
АСГХАРИАН Бахрам (US),
ЧОВХАН Масуд А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЬКОН РИСЕРЧ, ЛТД. (US)

(54) СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБМИКРОННЫЕ СУСПЕНЗИИ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтической субмикронной суспензии и способу получения субмикронной суспензии и предназначена для офтальмологического (местного или интравитреального) и назального применения. Офтальмологическая водная

фармацевтическая субмикронная суспензия содержит гидрофобное терапевтическое средство, которое получено в виде субмикронных частиц, причем гидрофобное терапевтическое средство представляет собой непафенак; низкомолекулярный заряженный полимер, где

низкомолекулярный полимер включает один или несколько полимеров целлюлозы, которые сами по себе или вместе имеют среднюю молекулярную массу менее 200000 килодальтон и где низкомолекулярный заряженный полимер имеет среднее значение степени полимеризации (СП), которое составляет по меньшей мере около 100 и вплоть до около 4000; и одно или несколько вспомогательных веществ. Причем низкомолекулярный заряженный полимер

ингибирует агрегацию субмикронных частиц в суспензии, субмикронные частицы имеют среднее значение гидродинамического радиуса, которое составляет менее 1 микрона, и низкомолекулярный заряженный полимер представляет собой карбоксиметилцеллюлозу. Использование группы изобретений позволяет получить высокоактивное терапевтическое средство для офтальмологического применения. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 5 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

hydrogels for encapsulation of nucleus pulposus cells. Acta Biomater., 2010, 6(1), p.179-86. RU 2219910 C2, 27.12.2003

R U 2 5 2 1 2 5 8 C 2

R U 2 5 2 1 2 5 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 521 258**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011115211/15, 16.09.2009**

(24) Effective date for property rights:
16.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:
19.09.2008 US 61/098,280

(43) Application published: **27.10.2012 Bull. № 30**

(45) Date of publication: **27.06.2014 Bull. № 18**

(85) Commencement of national phase: **19.04.2011**

(86) PCT application:
US 2009/057065 (16.09.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/033528 (25.03.2010)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, stroenie 3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mits, reg.N 364**

(72) Inventor(s):

**KASTILLO Ehrnesto Dzh. (US),
ASGKhARIAN Bakhran (US),
ChOVKhAN Masud A. (US)**

(73) Proprietor(s):

AL'KON RISERCh, LTD. (US)

(54) **STABILISED PHARMACEUTICAL SUBMICRON SUSPENSIONS AND METHODS FOR PREPARING THEM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to a pharmaceutical submicron suspension and to a method for preparing the submicron suspension and is applicable for ophthalmic (local or intravitreal) and nasal application. The ophthalmic aqueous pharmaceutical submicron suspension contains a hydrophobic therapeutic agent prepared in the form of submicron particles with the hydrophobic therapeutic agent presenting nepafenac; where a low-molecular charged polymer contains one or more cellulose polymers which jointly or individually have a molecular weight of less than 200000 kilodalton, and wherein the low-molecular

charged polymer has an average degree of polymerisation (DP) making approximately min. 100 and up to approximately 4000; and one or more additives. The low-molecular charged polymer inhibits submicron particle aggregation in the suspension; the submicron particles have an average hydrodynamic radius making less than 1 mcm, and the low-molecular charged polymer represents carboxymethyl cellulose.

EFFECT: using the group of inventions enables preparing the high-active therapeutic agent for ophthalmic application.

16 cl, 5 tbl, 1 ex

R U 2 5 2 1 2 5 8 C 2

R U 2 5 2 1 2 5 8 C 2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет согласно статье 35 U.S.C. (Патентный закон США) §119 предварительной патентной заявки США № 61/098280, поданной 19 сентября 2008, содержание которой включено сюда посредством ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим субмикронным суспензиям, в которых применяются для стабилизации низкомолекулярные полимеры. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим субмикронным суспензиям, в которых применяются низкомолекулярные заряженные полимеры для стабилизации терапевтического средства, когда данное терапевтическое средство получено в форме субмикронных частиц и/или когда данное терапевтическое средство находится в виде субмикронных частиц в субмикронной суспензии.

Уровень техники

В течение многих лет в фармацевтической промышленности разрабатывались композиции, которые включают терапевтические средства, а также системы и/или носители, подходящие для доставки данных терапевтических средств. В области офтальмологических препаратов, препаратов для ушей и назальных препаратов значительные усилия прилагаются для разработки жидких фармацевтических композиций, в частности водных растворов, которые включают системы и/или носители, подходящие для доставки терапевтических средств в область глаза, уха или носа. При осуществлении таких разработок можно столкнуться с различными проблемами и трудностями.

В качестве примера, многие терапевтические средства, которые демонстрируют желаемые терапевтические свойства, могут также обнаруживать одно или несколько свойств, которые приводят к трудностям при разработке фармацевтических носителей для доставки данных средств. Например, терапевтические средства могут проявлять относительно высокую степень гидрофобности и из них получают такие суспензии, в которых может опосредоваться данными средствами нежелательная агрегация в водном растворе. В свою очередь, конечная суспензия может терять гомогенность и, следовательно, может изменяться количество доставленного к мишени терапевтического средства.

Пытаясь скомпенсировать данные нежелательные свойства к фармацевтическим носителям добавляют многие вещества, такие как поверхностно-активные вещества, с целью разработки новых систем стабилизации. Однако последние данные показывают, что многие из данных новых систем могут терять биосовместимость и могут вызывать раздражение или другие нежелательные эффекты в ткани человека.

В случае других подходов, чтобы скомпенсировать нежелательные свойства терапевтических средств, офтальмологические, ушные и назальные фармацевтические композиции разрабатывают в виде суспензий. Суспензии могут быть особенно эффективны при использовании их для размещения терапевтических средств, которые демонстрируют такие свойства, как гидрофобность, связанная с ней нерастворимость в воде или тому подобное. Однако терапевтические средства, доставляемые в виде суспензий, также могут демонстрировать относительно низкую терапевтическую активность, когда достигают ткани-мишени человека.

Одним из путей повышения активности терапевтического средства является повышение площади поверхности данного средства. Например, было обнаружено, что обеспечение терапевтического средства в виде субмикронных частиц или наночастиц может позволить увеличить площадь поверхности терапевтического средства и может

значительно повысить активность по сравнению с этим же терапевтическим средством, когда оно обеспечивается в виде более крупных частиц. Также было показано, что такие субмикронные частицы могут демонстрировать повышенную активность, когда доставка осуществляется в составе субмикронных суспензий. Однако формирование субмикронных суспензий может быть осложнено. Например, могут быть трудности при поиске подходящих веществ (например, средств для измельчения), которые будут облегчать формирование субмикронных частиц, поскольку необходимо, чтобы такие вещества обладали одним или несколькими желаемыми свойствами (например, способностью к смачиванию и/или низким вспениванием) при формировании субмикронной частицы, и в конечном итоге будет необходимо также, чтобы имели одно или несколько дополнительных желаемых свойств (например, стабильность и/или биосовместимость), когда они в конечном итоге становятся частью субмикронной суспензии.

В связи с вышеизложенным, было бы желательно получить фармацевтическую субмикронную суспензию (в частности, субмикронную офтальмологическую суспензию), способ получения данной суспензии и/или вещества, подходящие для получения данной суспензии, которые позволяют преодолеть упомянутые выше трудности, проблемы и недостатки.

Краткое описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение связано с субмикронной суспензией и способом получения субмикронной суспензии. Согласно способу получают терапевтическое средство. Терапевтическое средство имеет исходный средний гидродинамический радиус, который составляет по меньшей мере около 900 нанометров, более характерно по меньшей мере около 1,0 микрона и даже более характерно по меньшей мере около 1,3 микрон и даже, возможно, по меньшей мере 2,0 микрон, 4,0 микрон или более. Терапевтическое средство объединяется с полимерным материалом для получения смеси. Полимерный материал включает в себя низкомолекулярный заряженный полимер и может быть составлен полностью или по существу полностью из низкомолекулярного заряженного полимера. Затем смесь подвергают обработке для превращения частиц терапевтического средства в меньшие по размеру субмикронные частицы терапевтического средства, где субмикронные частицы терапевтического средства имеют среднее значение гидродинамического радиуса, которое менее 1 микрона, более характерно не более 850 нанометров, еще более характерно не более 700 нанометров. Согласно этому смесь становится субмикронной суспензией предпочтительно при добавлении одного или нескольких вспомогательных веществ к смеси и/или при последующей обработке. Преимущественно, низкомолекулярный заряженный полимер ингибирует агрегацию частиц и субмикронных частиц в течение обработки и/или при получении фармацевтической субмикронной наносуспензии.

В предпочтительных примерах осуществления терапевтическое средство представляет собой ингибитор рецепторной тирозинкиназы (иРТК) или нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) (например, непафенак). Также, в предпочтительных примерах осуществления, низкомолекулярный заряженный полимер представляет собой по существу полностью или полностью карбоксиметилцеллюлозу.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано на получении фармацевтической композиции и, в частности, субмикронной суспензии, которая включает терапевтическое средство в виде субмикронных частиц и включает полимерный материал (например, заряженный полимер), который участвует в стабилизации терапевтического средства в субмикронной

суспензии. Полимерный материал может также использоваться для стабилизации терапевтического средства, когда относительно большие частицы терапевтического средства уменьшают до субмикронных или даже наночастиц с помощью одного или нескольких устройств для обработки. Предполагается, что фармацевтическая субмикронная суспензия может применяться в различных фармацевтических ситуациях, но может быть особенно полезной для офтальмологического и назального применений. Таким образом, предполагается, что субмикронная суспензия может применяться местно в ухо или нос млекопитающего, в частности человека. Наиболее предпочтительно, однако, субмикронная суспензия представляет собой офтальмологическую суспензию, которая может применяться местно или интравитреально в глаз человека.

Используемый здесь термин «стабилизировать» и его спряжения, а также термины, используемые в отношении полимерного материала, стабилизирующего терапевтическое средство, по меньшей мере означает, что полимерный материал ингибирует агрегирование частиц терапевтического средства. Используемый здесь термин "субмикронный", как используется в отношении частиц, означает, что частицы имеют размер, который составляет менее одного микрона, однако такие частицы могут также иметь размер, который составляет не более 850 нанометров и, даже возможно, не более 700 нанометров. Субмикронная суспензия представляет собой суспензию, содержащую такие частицы, суспендированные в растворе. Используемый здесь термин "наночастица" означает частицу, имеющую размер, который равен не более 200 нанометров, однако такие частицы могут также иметь размер, который равен не более 70 нанометрам и, даже возможно, не более 50 нанометрам. Наносуспензия представляет собой суспензию, содержащую такие наночастицы, суспендированные в растворе, и субмикронная суспензия по настоящему изобретению может представлять собой наносуспензию, если суспендированные частицы являются достаточно малыми.

Если не установлено иное, размер частиц определяется с помощью устройств для определения размера. Несколько устройств для измерения являются коммерчески доступными для обеспечения измерения размера частиц с очень незначительной погрешностью измерений. Такие устройства определяют размер частицы с помощью, например, метода динамического рассеяния света и затем рассчитывают среднее значение гидродинамического радиуса частицы для группы частиц. Данные средние значения радиусов частиц представляют собой, если не установлено иное, обсуждаемые здесь размеры частиц. Предпочтительным типичным устройством является ZETASIZER NANO, которое является коммерчески доступным от Malvern Instruments Ltd., Enigma Business Park, Grovewood Road, Worcestershire WR14 1XZ, United Kingdom.

Измерение с помощью устройства для измерения размера частиц может потребовать, чтобы перед измерением размера частиц в суспензиях или других растворах были обеспечены определенные параметры для устройства. Если потребуется, параметры могут быть следующие: вязкость при нулевой скорости сдвига (η_0) раствора, которая может быть определена с помощью осциллометра-вискозиметра; показатель преломления частиц (ПП_ч) может быть определен с помощью метода наблюдения линии Бекке в микроскоп; показатель преломления любого разбавителя (ПП_р) может быть определен с помощью рефрактометра; и диэлектрическая постоянная (κ) может быть определена путем определения емкости. Как правило, для определения размера частиц предпочтительно использовать растворы с относительно высокими концентрациями частиц, до того как многократное рассеяние и взаимодействие частиц

изменяют результат.

Если не указано особо, проценты, предусмотренные для компонентов фармацевтической композиции по настоящему изобретению, представляют собой отношение масса/объем в процентах (масс./об.).

5 *Терапевтическое средство*

Обычно субмикронная суспензия по настоящему изобретению включает терапевтическое средство. Терапевтическое средство может представлять собой единственное терапевтическое средство или может состоять из нескольких терапевтических средств. Терапевтические средства включают в качестве неограничивающих примеров любой компонент, соединение или небольшую молекулу, которая может применяться для вызывания желаемого терапевтического эффекта. Например, желаемый эффект может включать лечение, смягчение, терапию или предотвращение заболевания или состояния. Терапевтическое средство может также оказывать воздействие на структуру и функцию частей тела или органов субъекта.

15 Как правило, предпочтительно, чтобы терапевтическое средство включало по меньшей мере одно гидрофобное лекарственное вещество или терапевтическое средство. Гидрофобное терапевтическое средство включает средство, которое плохо растворимо в водной среде (например, не полностью растворяется в среде при концентрации, при которой оно вводится в водной композиции), в частности, когда погружено в данную водную среду без вспомогательных средств, содействующих солюбилизации средства. Терапевтическое средство составляет, как правило, по меньшей мере около 0,001, более характерно по меньшей мере около 0,01 и еще более характерно по меньшей мере около 0,1 масс./об.% в субмикронной суспензии. Терапевтическое средство составляет, как правило, менее около 10, более характерно менее около 5 и еще более характерно менее 25 около 2,0 масс./об.% в субмикронной суспензии.

Терапевтическое средство по настоящему изобретению представляет собой, предпочтительно, твердое вещество в форме частиц. Однако также предполагается, что терапевтическое средство, такое как терапевтическое средство в жидкой форме, может быть адсорбировано или иным образом размещено на частицах (например, полимерных частицах) для применения в настоящем изобретении.

Предпочтительный класс терапевтических средств включает офтальмологические, ушные и назальные лекарственные вещества, в частности гидрофобные и/или малорастворимые офтальмологические, ушные и назальные лекарственные вещества. Неограничивающие примеры включают средства против глаукомы, антиангиогенные средства, противоинфекционные средства, противовоспалительные средства, факторы роста, иммуносупрессоры и антиаллергические средства. Средства против глаукомы включают бета-блокаторы, такие как бетаксолол и левобетаксолол, ингибиторы карбоангидразы, такие как бринзоламид и дорзоламид, простагландины, такие как травопрост, биматопрост и латанопрост (серотонинергические средства, мускариновые средства, агонисты дофамина. Антиангиогенные средства включают анекортава ацетат (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc. of Fort Worth, Tex.) и ингибиторы рецептора тирозинкиназы. Противовоспалительные средства включают нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, такие как триамцинолона актинид, супрофен, диклофенак, кеторолак, непафенак, римексолон и тетрагидрокортизол. Факторы роста включают EGF (эпидермальный фактор роста) или VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Антиаллергические средства включают олопатадин и эпинастин. Офтальмологические лекарственные вещества могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемой соли.

Было обнаружено, что субмикронная суспензия по настоящему изобретению является особенно подходящей для офтальмологического применения (например, местного или интравитреального), когда терапевтическое средство включает представляющий собой по существу полностью или представляющий собой полностью ингибитор рецепторной тирозинкиназы (иРТК). Таким образом, в одном предпочтительном примере осуществления терапевтическое средство может представлять собой по меньшей мере 50%, более характерно по меньшей мере 80% и даже более характерно по меньшей мере 95% (например, 100%) по массе иРТК.

Предпочтительным иРТК для применения в настоящем изобретении является многоцелевой ингибитор рецепторной тирозинкиназы. Наиболее предпочтительными являются иРТК с профилем связывания с несколькими мишенями (многоцелевым профилем связывания), такие как N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)карбамид, имеющие профиль связывания, по существу аналогичный профилю, представленному в Таблице 1 ниже. Дополнительными многоцелевыми ингибиторами рецептора тирозинкиназы, предлагаемыми для применения в композициях по настоящему изобретению, являются описанные в заявке США под номером 2004/0235892, включенной сюда посредством ссылки в полном объеме. Используемый здесь термин "многоцелевой ингибитор рецепторной тирозинкиназы" относится к соединению, обладающему профилем связывания с рецепторами, характеризующимся селективностью в отношении ряда рецепторов, которые, как показано, являются важными в ангиогенезе, таким как профиль, представленный в Таблице 1, и описанному в совместно рассматриваемой заявке США под номером 2006/0189608, включенной сюда посредством ссылки в полном объеме. Более конкретно, предпочтительным профилем связывания для соединений многоцелевых ингибиторов рецепторной тирозинкиназы для применения в композициях по настоящему изобретению является KDR (рецептор с внутриклеточным доменом, содержащим киназную вставку, VEGFR2), Tie-2 и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста).

Профиль селективности в отношении киназ для ингибитора РТК										
KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12500	>50000	>50000

Все данные представлены в виде значений IC_{50} для ингибитора киназы в тестировании с помощью фермента в бесклеточной системе. Значения определяли при 1 мМ АТФ.

Другим в высшей степени предпочтительным терапевтическим средством, подходящим для применения в суспензиях по настоящему изобретению, является в качестве неограничивающего примера нестероидное противовоспалительное средство. Предпочтительные нестероидные противовоспалительные средства представляют собой ингибиторы синтеза простагландина H (ЦОГ-1 или ЦОГ-2), также называемые как ингибиторы циклооксигеназы типа 1 и типа 2, такие как диклофенак, флурбипрофен, кеторолак, супрофен, непафенак, амфенак, индометацин, напроксен, ибупрофен, бромфенак, кетопрофен, меклофенамат, пироксикам, сулиндак, мефенамовая кислота, дифлузунал, оксапрозин, толметин, фенопрофен, беноксапрофен, набуметом, этодолак, фенилбутазон, аспирин, оксифенбутазон, NCX-4016, НСТ-1026, NCX-284, NCX-456, теноксикам и карпрофен; селективные ингибиторы циклооксигеназы типа 2, такие как NS-398, виокс, целекоксиб, P54, этодолак, L-804600 и S-33516; антагонисты ФАТ (фактор активации тромбоцитов, PAF), такие как SR-27417, A-137491, АВТ-299, апафант, бепафант, минопфант E-6123, BN-50727, нупафант и модипафант; ингибиторы ФДЭ

IV (PDE), такие как арифло, торбафиллин, ролипрам, филаминаст, пикламиласт, ципамфиллин, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 и рофлумиласт; ингибиторы продукции цитокинов, такие как ингибиторы фактора транскрипции NFκB; или другие противовоспалительные средства, известные специалисту в данной области. Предпочтительными соединениями для применения в качестве ингибиторов синтеза простагландинов в композициях и способах по настоящему изобретению являются фенилацетамида, выбранные из 2-амино-3-(4-фторбензоил)фенилацетамида, 2-амино-3-бензоилфенилацетамида (непафенак) и 2-амино-3-(4-хлорбензоил)фенилацетамида, наиболее предпочтительным из которых является непафенак.

Концентрации противовоспалительных средств, содержащихся в композициях по настоящему изобретению, будут варьироваться в зависимости от выбранного средства или средств и типа подвергаемого лечению воспаления. Концентрации будут достаточными для уменьшения воспаления в тканях-мишенях глаза, уха или носа после местного применения композиций для данных тканей. Такое количество называется здесь как "эффективное против воспаления количество". Композиции по настоящему изобретению будут обычно содержать один или несколько противовоспалительных средств в количестве от около 0,01 до около 3,0 масс./об.%, более характерно от около 0,05 до около 1,0 масс./об.% и еще более характерно от около 0,08 до около 0,5 масс./об.%.

Предполагают, что предпочтительным является, чтобы терапевтическое средство (например, иРТК или НПВС, такой как непафенак), суспендированный в суспензиях по настоящему изобретению, являлся гидрофобным. В связи с этим терапевтическое средство, как правило, имеет значение $\log D$ более 0,1, более предпочтительно более 0,4, более предпочтительно более 0,6 и даже, возможно, более 1,0 или даже более 1,5.

Как используется здесь, $\log D$ представляет собой отношение суммарной концентрации всех форм терапевтических средств (ионизированная плюс неионизированная) в каждой из двух фаз - в октанольной фазе и водной фазе. Для определения коэффициента распределения устанавливают значение pH водной фазы равным 7,4, так чтобы значение pH при введении соединения значительно не изменялось. Логарифм отношения суммарной концентрации различных форм растворенного вещества в одном растворителе к суммарной концентрации его форм в другом растворителе называют $\log D$:

$$\log D_{\text{окт./вода}} = \log\left(\frac{[\text{Раств. в-во}]_{\text{октанола}}}{([\text{Раств. в-во}]_{\text{ион. вода}} + [\text{Раств. в-во}]_{\text{нейтр. вода}})}\right).$$

Другие средства, которые могут быть полезны в суспензиях и способах по изобретению, включают антитело против VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов) (например, бевацизумаб или ранибизумаб), ловушку VEGF, молекулы миРНК (малые интерферирующие РНК) или их смеси, направленные по меньшей мере на два тирозинкиназных рецептора со значениями IC_{50} менее 200 нМ в Таблице 1;

глюкокортикоиды (например, дексаметазон, фторметалон, медризон, бетаметазон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, преднизон, преднизолон, гидрокортизон, римексолон и их фармацевтически приемлемые соли, предникарбат, дефлазакорт, галометазон, тиксокортол, преднилиден (21-диэтиламиноацетат), преднивал, параметазон, метилпреднизолон, мепреднизон, мазипредон, изофлупредон, галопредона ацетат, галцинонид, формокортал, флурандренолид, флупреднизолон, флупреднидина ацетат, флуперолона ацетат, флуокортолон, флуокортин бутил, флуоцинонид, флуоцинолона ацетонид, флунизолид, флуметазон, флудрокортизон, флуклоринид, эноксолон, дифлупреднат, дифлукортолон, дифлоразона диацетат, дезоксиметазон,

дезонид, десцинолон, кортивазол, кортикостерон, кортизон, клопреднол, клокортолон, клобетазон, клобетазол, хлорпреднизон, кафестол, будесонид, беклометазон, амцинонид, аллопрегнана ацетонид, алклометазон, 21-ацетоксипрегненолон, тралонид, дифлоразона ацетат, деацилкортивазол, RU-26988, будесонид и деацилкортивазолоксетанон);
5 нафтогидрохиноновые антибиотики (например, рифамицин).

Полимерные материалы

В состав полимерного материала по настоящему изобретению могут входить различные полимеры. Примеры потенциально подходящих полимеров включают в качестве неограничивающих примеров хондроитин сульфат, низкомолекулярную
10 гиалуроновую кислоту или другие низкомолекулярные заряженные полимеры, которые обладают желаемой способностью понижать или уменьшать поверхностное натяжение. Также предполагается, что субмикронная суспензия в настоящей заявке может дополнительно включать или не включать полимеры в составе полимерного материала. Примеры потенциально подходящих дополнительных полимеров включают в качестве
15 неограничивающих примеров полиолы, полимеры на основе NIPAM (N-изопропилакриламида), полиэтиленгликоль, их комбинации или тому подобное.

Как правило, однако, полимерный материал будет содержать один или несколько низкомолекулярных полимеров, которые предпочтительно являются заряженными. Используемое здесь выражение "низкомолекулярный", применяемое для описания
20 полимеров в полимерном материале, означает, что данные полимеры в полимерном материале совместно имеют среднюю молекулярную массу менее 500000, более характерно менее 200000 и даже более характерно менее 100000 килодальтон (кДа). Вязкость раствора 1% полимерного материала в очищенной воде составляет, как правило, по меньшей мере 3,0, более характерно по меньшей мере 4,5 и еще более
25 характерно по меньшей мере 6,0 сантипуаз при 25°C, и вязкость этого раствора, как правило, менее около 100, более характерно менее около 20 и даже более характерно менее около 8,0 сантипуаз при 25°C.

Полимеры целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлозные (КМЦ, СМС) полимеры, являются особенно предпочтительными для полимерного материала субмикронной
30 суспензии. Используемый здесь «полимер целлюлозы» включает любой полимер, который имеет две или несколько групп, соответствующих формуле (C₆H₁₀O₅). Такие полимеры могут быть заряжены, когда они находятся в форме соли. Особенно предпочтительными полимерами целлюлозы являются соли полимера карбоксиметилцеллюлозы, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза. Натрий
35 карбоксиметилцеллюлоза, подходящая для применения в настоящем изобретении, имеет степень замещения (СЗ) по меньшей мере 0,2 и, предпочтительно, по меньшей мере около 0,5. Степень замещения натрий карбоксиметилцеллюлозы может быть вплоть до около 2,5, предпочтительно до около 0,9. Степень полимеризации (СП) натрий карбоксиметилцеллюлозы составляет по меньшей мере около 100, предпочтительно
40 по меньшей мере около 200. Степень полимеризации натрий карбоксиметилцеллюлозы может быть вплоть до около 4000, предпочтительно до около 1000. Одним иллюстративным примером подходящего полимера целлюлозы является натрий карбоксиметилцеллюлоза, продаваемая под торговой маркой AQUALON 7L2P и 7LF СМС, которая является коммерчески доступной от Hercules Inc.

45 Было обнаружено, что субмикронная суспензия по настоящему изобретению является особенно подходящей для офтальмологического применения (например, местного или интравитреального), когда полимерный материал включает являющийся по существу полностью или являющийся полностью полимер целлюлозы (например, соль полимера

целлюлозы, такую как натрий карбоксиметилцеллюлоза). Таким образом, полимерный материал может представлять собой по меньшей мере 50%, более характерно по меньшей мере 80% и даже более характерно по меньшей мере 95% (например, 100%) по массе полимер целлюлозы (например, соль полимера целлюлозы, такую как натрий

5 карбоксиметилцеллюлоза).

Дополнительные компоненты

В субмикронную суспензию по настоящему изобретению могут быть включены различные дополнительные компоненты. Субмикронные суспензии по настоящему изобретению являются, как правило, водными и, как правило, содержат значительное

10 количество (например, по меньшей мере 80 или 90 масс./об.%) воды. Добавление других дополнительных компонентов будет, как правило, зависеть от того, каким образом субмикронная суспензия должна вводиться.

Если субмикронная суспензия наносится местно на глаза или другие ткани человека, тогда суспензия может, как правило, содержать различные дополнительные компоненты.

15 Такие компоненты включают в качестве неограничивающих примеров дополнительные терапевтические средства, антимикробные вещества, средства для получения суспензии, поверхностно-активные вещества, вещества, регулирующие тоничность, буферные вещества, антиоксиданты, изменяющие вязкость средства, любые их комбинации или тому подобное.

Если субмикронная суспензия должна вводиться внутрь тела, в частности интравитреально, путем инъекции (например, с помощью иглы) или другим образом, тогда желательно, как правило, минимизировать количество дополнительных

20 компонентов, включаемых в субмикронную суспензию. В этом примере может быть случай, когда субмикронная суспензия состоит или по существу состоит только из следующих компонентов: полимерного материала, терапевтического средства и воды.

Обработка

Субмикронная суспензия может быть получена различными способами в пределах объема настоящего изобретения. В соответствии с предпочтительным способом субмикронную суспензию получают, применяя следующие этапы: i) терапевтическое

30 средство в виде частиц смешивают с полимерным материалом и возможными вспомогательными веществами с получением смеси; ii) смесь направляют в устройство (например, измельчитель), которое спроектировано, чтобы уменьшать размер частицы терапевтического средства; и iii) смесь объединяют с водой и возможными вспомогательными веществами для получения субмикронной суспензии.

Количество полимерного материала и терапевтического средства в смеси может варьировать и может зависеть от обработки, которая будет применяться для смеси.

Однако в целом предпочтительно, чтобы смесь являлась водной, так что полимерный материал и терапевтическое средство добавляются к воде. В предпочтительных примерах

40 осуществления и особенно в примерах осуществления, где включается значительная часть иРТК в качестве терапевтического средства и значительная часть полимера целлюлозы, массовое соотношение между терапевтическим средством и полимерным материалом, как правило, находится в диапазоне от около 10:1 до около 1:10, более характерно от около 5:1 до около 1:4 и даже более характерно от около 1,5:1 до около 1:1. В таких примерах осуществления смесь будет, как правило, содержать по меньшей

45 мере около 0,5, более характерно по меньшей мере около 1,5 и даже более характерно по меньшей мере около 3,0 масс./об.% и будет, как правило, содержать менее около 12, более характерно менее около 8 и даже более характерно менее около 4,0 масс./об.% терапевтического средства. Кроме того, в таких примерах осуществления смесь будет,

как правило, содержать по меньшей мере около 0,5, более характерно по меньшей мере около 1,2 и даже более характерно по меньшей мере около 2,5 масс./об.% и будет, как правило, содержать менее около 12, более характерно менее около 7 и даже более характерно менее около 3,8 масс./об.% полимерного материала.

5 Примеры устройств для уменьшения размера частиц включают в качестве неограничивающих примеров устройства, которые осуществляют гомогенизацию под высоким давлением и/или смешивание с большим сдвиговым усилием. Предпочтительным устройством для уменьшения размера частиц терапевтического средства является устройство для влажного измельчения. Такое устройство может
10 содержать камеру, заполненную измельчающимися гранулами, которые, как правило, имеют размер от около 0,05 мм до около 1 мм (например, 0,2 мм) в диаметре. Камера затем может вращаться со скоростью, которая составляет, как правило, от около 2000 до около 4000 оборотов в минуту (об/мин). Одним иллюстративным измельчителем влажным способом является MINICER High Grinding System, коммерчески доступный
15 у Netzsche Fine Particle Technology, Exton, PA, USA. Следует понимать, что может возникнуть потребность в том, чтобы частицы были подвергнуты обработке в устройстве (например, измельчению) несколько раз прежде, чем будет достигнут желаемый субмикронный или наноразмер частиц.

Частицы терапевтического средства перед обработкой в устройстве или обработкой,
20 как правило, имеют средний размер частиц более 500 нанометров, более характерно более 1,0 микрона и даже более характерно более около 1,3 микрон. После обработки в устройстве или обработки частиц иным способом частицы либо становятся субмикронными частицами, либо становятся меньше субмикронных частиц с размером частиц, который составляет менее около 900 нанометров, более характерно менее около
25 820 нанометров и даже более характерно менее около 730 нанометров. В случае некоторых примеров осуществления (например, в случае терапевтического средства иРТК) может быть желательно, чтобы размер частиц терапевтического средства после обработки в устройстве был больше определенного размера (например, размера наночастицы) для обеспечения терапевтического эффекта в течение длительного периода
30 времени для средства. Таким образом, субмикронные частицы могут иметь размер более около 200 нанометров, более характерно более около 350 нанометров и даже, возможно, более около 400 нанометров. В еще других примерах осуществления, где желательно обеспечение большего терапевтического эффекта в течение более короткого периода времени может быть желательно, чтобы терапевтическое средство было еще
35 меньше после обработки в устройстве. В таких примерах осуществления субмикронные частицы могут иметь размер частиц, который составляет менее около 200 нанометров, более характерно менее около 150 нанометров и даже более возможно менее около 100 нанометров.

Для других терапевтических средств, в частности НПВС, таких как непафенак,
40 средний размер частиц может быть различным. Такой размер составляет, как правило, по меньшей мере около 50 нанометров, более характерно по меньшей мере около 200 нанометров и даже более характерно по меньшей мере около 250 нанометров. Такой размер частиц составляет, как правило, менее 820 нанометров, более характерно менее 500 нанометров и даже более характерно менее 350 нанометров.

45 В какой-то момент до, во время или после обработки терапевтического средства для достижения меньшего размера частиц могут быть добавлены вспомогательные вещества и/или действующие вещества к терапевтическому средству, полимерному материалу, их смеси или их комбинации для получения субмикронной суспензии. Таким образом,

предполагается, что вспомогательные вещества или дополнительные действующие вещества могут быть добавлены до или после объединения полимерного материала с терапевтическим средством, до или после того, как размер частиц будет уменьшен или в любой момент времени в течение обработки. На предпочтительном этапе смесь дополнительно разбавляют, предпочтительно очищенной водой, после достижения желаемого размера частиц, так что получается субмикронная композиция с конечным масс./об. процентным содержанием полимерного материала и терапевтического средства. По завершению субмикронная суспензия будет, как правило, содержать по меньшей мере около 0,1, более характерно по меньшей мере около 0,5 и даже более характерно по меньшей мере около 1,0 масс./об.% и будет, как правило, содержать менее около 7, более характерно менее около 5 и даже более характерно менее около 2,5 масс./об.% терапевтического средства. Также субмикронная суспензия будет, как правило, содержать по меньшей мере около 0,1, более характерно по меньшей мере около 0,5 и даже более характерно по меньшей мере около 1,0 масс./об.% и будет, как правило, содержать менее около 7, более характерно менее около 5 и даже более характерно менее около 2,5 масс./об.% полимерного материала.

Преимущественно, полимерный материал по настоящему изобретению содействует обработке (например, обработке в устройстве, такой как измельчение) терапевтического средства в субмикронные частицы и одновременно способствует ингибированию агрегации частиц терапевтического средства и/или имеет тенденцию обнаруживать относительно низкую степень пенообразования в течение такой обработки. Кроме того, полимерный материал может ингибировать агрегацию субмикронных частиц в субмикронной суспензии. Не ограничиваясь предположением, полагают, что заряд низкомолекулярного заряженного полимера содействует тесной связи полимера с терапевтическим средством, который, как правило, имеет противоположный заряд. В свою очередь, данное связывание содействует предотвращению агрегирования терапевтического средства. В качестве дополнительного преимущества полимерный материал по настоящему изобретению имеет тенденцию являться биосовместимым.

Заявители включили все цитируемые ссылки в полном объеме в данное описание. Кроме того, в случае когда количество, концентрация или другое значение или параметр указаны в виде либо диапазона, предпочтительного диапазона, либо перечисления верхних предпочтительных значений и нижних предпочтительных значений, это следует понимать как конкретное раскрытие всех диапазонов, полученных из любой пары любой верхней границы диапазона или предпочтительного значения и любой нижней границы диапазона или предпочтительного значения, независимо от того, указываются ли диапазоны отдельно. Когда здесь указывается диапазон численных значений, если не установлено иное, диапазон включает его крайние значения и все целые и дробные значения внутри диапазона. Это не предполагает, что объем изобретения ограничивается конкретными значениями, перечисленными при определении диапазона.

Другие примеры осуществления настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области при рассмотрении настоящего описания и практического осуществления настоящего изобретения, раскрытого здесь. Это предполагает, что настоящее описание и примеры рассматриваются только в качестве иллюстрации, при этом истинный объем и сущность изобретения определены в следующей ниже формуле и ее эквивалентах.

Эксперименты и Примеры сравнения

Для определения влияния на агрегацию частиц получали субмикронную суспензию, которая содержит иРТК и карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), в соответствии с идеей

настоящего изобретения. В частности, смесь воды, КМЦ и иРТК измельчают с помощью MicroCer Netzch High Energy Grinding System. Затем добавляют дополнительное количество воды к смеси для получения субмикронной суспензии в виде раствора с вязкостью 4 сантипуаз. Размер частиц субмикронной суспензии определяли непосредственно после получения суспензии. После этого субмикронную суспензию замораживали и затем размер частиц снова определяли через одну неделю, шесть недель и восемь недель после получения суспензии. Каждое из данных измерений осуществляли с помощью прибора для измерения размера частиц ZETASIZER NANO, коммерчески доступного от Malvern Instruments. Результаты в Таблице А вместе с коэффициентом полидисперсности (K_p) следующие:

Время хранения	Размер частиц	
	Z-среднее, нМ	K_p
Исходная	110	0,275
6 недель	99	0,295
8 недель	100	0,279
18 недель	99	0,297
20 недель	102	0,344

Как можно видеть, значительных изменений в размере частиц не происходит. Это указывает на то, что агрегирование частиц в каждый интервал времени мало или совсем не происходит. В частности, прибор для определения размера частиц дает в результате больший размер частиц, когда частицы агрегируют. Так как показатель размера частиц в Таблице А по существу не изменяется, значительной агрегации частиц в субмикронной суспензии в указанные интервалы времени не происходит. Следует отметить, что в Таблице А размер частиц может не являться точным, зависящим от точности данных на входе в прибор для определения размера частиц, однако изменение в незначительной степени размеров тем не менее полностью отражает низкий уровень агрегации, так как данные на входе в прибор для определения размера частиц соотносились с последующими измерениями того же раствора.

Также проводили эксперименты для ряда различных возможных добавок для измельчения и сравнивали с КМЦ.

Добавка для измельчения, %	Уровень вспенивания	Гомогенность субмикронной суспензии
Натрий КМЦ, 0,8-2,0%	Очень низкий	Высокая гомогенность
Полисорбат (ПС) 80, 0,2%	Средний	Высокая гомогенность
Поли(стиролсульфокислота) (ПССК), 4%	Низкий	Негомогенная, несмачиваемая
ПССК 3,5%/ПС 80, 0,2%	Средний	Высокая гомогенность
Гиалуроновая кислота, натриевая соль, 0,7%	Высокий	Негомогенная
Поливинилпирролидон, 0,6%	Средний	Негомогенная

Как можно видеть, КМЦ минимизирует вспенивание и обеспечивает желаемый уровень смачивания.

Для дополнительного изучения действия на агрегации частиц проводили измельчение непафенака и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с помощью High Energy Grinding System. Затем добавляли другие компоненты для получения офтальмологической суспензии в Таблице С:

Непафенак	0,3
-----------	-----

Натрий карбоксиметилцеллюлоза 7LF	0,06
Карбопол 974Р	0,5
Натрий хлорид	0,4
Пропиленгликоль	1,1
Бензалкония хлорид	0,01
Динатрий эдетат	0,01
NAOH/HCl	pH до 7,4
Очищенная вода	Доводится до 100%

Контролировали изменения субмикронной суспензии в течение 13 недель при 25 и 40°C. Размер частиц оценивали с помощью метода динамического рассеяния света (Zatasizer) и представили ниже. Вплоть до 13 недель размер частиц значительно не изменялся при обоих значениях температур.

	Условия хранения	Средний размер частиц (нм)
Исходная	-	586
4 недели	40°C	667
4 недели	25°C	643
13 недели	40°C	564
13 недели	25°C	565

Формула изобретения

1. Офтальмологическая водная фармацевтическая субмикронная суспензия, содержащая:

гидрофобное терапевтическое средство, которое получено в виде субмикронных частиц, где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 0,1, причем гидрофобное терапевтическое средство представляет собой непафенак;

низкомолекулярный заряженный полимер, где низкомолекулярный полимер включает один или несколько полимеров целлюлозы, которые сами по себе или вместе имеют среднюю молекулярную массу менее 200000 килодальтон (кДа) и где низкомолекулярный заряженный полимер имеет среднее значение степени полимеризации (СП), которое составляет по меньшей мере около 100 и вплоть до около 4000; и

одно или несколько вспомогательных веществ, где

i) низкомолекулярный заряженный полимер ингибирует агрегацию субмикронных частиц в суспензии; и

ii) субмикронные частицы имеют среднее значение гидродинамического радиуса, которое составляет менее 1 микрона, где низкомолекулярный заряженный полимер представляет собой карбоксиметилцеллюлозу.

2. Суспензия по п.1, где одно или несколько вспомогательных веществ включают воду.

3. Суспензия по п.1, где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 0,6.

4. Суспензия по п.1, где вязкость раствора 1% низкомолекулярного заряженного полимера в очищенной воде составляет по меньшей мере 4,2 сантипуаза при 25°C и вязкость этого раствора составляет менее около 20 сантипуаз при 25°C.

5. Суспензия по п.1, где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 1,0.

6. Суспензия по п.5, где среднее значение степени полимеризации составляет по меньшей мере около 200.

7. Суспензия по п.5, где среднее значение степени полимеризации составляет вплоть до около 1000.

8. Суспензия по п.1, где суспензия представляет собой офтальмологическую

суспензию, подходящую для применения для глаза человека.

9. Суспензия по п.8, где суспензия получена для интравитреальной инъекции.

10. Способ получения офтальмологической водной фармацевтической субмикронной суспензии, где способ включает:

5 обеспечение гидрофобного терапевтического средства в виде частиц, где частицы имеют среднее значение гидродинамического радиуса по меньшей мере 1 микрон и где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 0,1;

 объединение частиц терапевтического средства с низкомолекулярным заряженным полимером для получения смеси, где низкомолекулярный заряженный полимер включает
10 один или несколько полимеров целлюлозы, которые сами по себе или вместе имеют среднюю молекулярную массу, которая составляет менее 200000 килодальтон (кДа);

 обработку смеси для превращения частиц терапевтического средства в субмикронные частицы терапевтического средства, где субмикронные частицы терапевтического
15 средства имеют среднее значение гидродинамического радиуса менее 900 нанометров, где этап обработки смеси включает влажное измельчение смеси; и

 объединение смеси с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением, таким образом, фармацевтической субмикронной суспензии, где низкомолекулярный заряженный полимер ингибирует агрегацию частиц и субмикронных
20 частиц в течение обработки или при получении суспензии, где гидрофобное терапевтическое средство представляет собой непафенак и низкомолекулярный заряженный полимер представляет собой карбоксиметилцеллюлозу.

11. Способ по п.10, где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 0,6.

12. Способ по п.10, где влажное измельчение смеси осуществляют несколько раз.

13. Способ по п.10, где одно или несколько вспомогательных веществ включают
25 воду.

14. Способ по п.10, где терапевтическое средство имеет $\log D$ более 1,0.

15. Способ по п.10, где суспензия представляет собой офтальмологическую суспензию, подходящую для применения для глаза.

16. Способ по п.10, дополнительно включающий введение суспензии в глаз человека
30 путем интравитреальной инъекции.

35

40

45