



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2036538 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.11.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.06.22
(86)	Europeisk søknadsnr:	08380004.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.01.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.03.18
(30)	Prioritet	2007.09.12 MX MX07011165
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Jimenez Bayardo, Arturo, Avenida Hidalgo No. 737, Colonia CentroGuadalajara,Jalisco 44100, Mexico
(72)	Oppfinner	Tornero Montaño, Jose Ruben, Avenida Hidalgo No. 737Colonia CentroGuadalajaraJalisco 44100, Mexico Baiza Duran, Leopoldo Martin, Avenida Hidalgo No. 737Colonia CentroGuadalajaraJalisco 44100, Mexico Quintana Hau, Juan de Dios, Avenida Hidalgo No. 737Colonia CentroGuadalajaraJalisco 44100, Mexico
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk stabil forbindelse bestående av timolol, dorzolamid og brimonidin
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2004 029 771 B1, NOECKER R J ET AL: "CORNEAL AND CONJUCTIVAL CHANGES CAUSED BY COMMONLY USED GLAUCOMA MEDICATIONS" CORNEA, MASSON PUBL., NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 5, 1 July 2004 (2004-07-01), pages 490-496, XP009069206 ISSN: 0277-3740, WO-A-2007/121077 B1, US-A1- 2005 038 103 B1

OPPFINNELSENS FELT

Forliggende oppfinnelse omhandler oftalmiske formuleringer for behandlingen av okulære lidelser. Mer spesifikt angir den en formulering i en timololmaleat-, dorzolamidhydroklorid- og brimonidintartratbasert løsning, som inneholder en kombinasjon av et tonisitetmiddel, et buffermiddel og et solubiliserende middel og et konserveringsmiddel og som kan være kjennetegnet ved å ha utmerkede stabilitetsegenskaper. Mer spesifikt omhandler foreliggende oppfinnelse den farmasøytiske industrien og fremstillingen av oftalmisk medisin for behandlingen av okulær hypertensjon.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Kombinasjonen av dorzolamidhydroklorid, timololmaleat og brimonidintartrat har vist seg å ha betydelige fordeler i forhold til okulære hypertensjonsmidler ifølge teknikkens stand.

Det er velkjent at farmasøytiske formuleringer generelt er dannet av eksipien- ser med forskjellige funksjoner.

I tilfelle oftalmiske medikamenter, for ytre bruk på øyet, er produktene generelt flytende løsninger.

For å oppnå en stabil formulering, er det viktig å vurdere forskjellige eksipien- ser som er nødvendige for å oppnå kjemisk stabilitet, forhindre at de aktive ingredien- ser som danner eksipiensen brytes ned eller reagerer med hverandre, slik som en pH buffer, et konserveringsmiddel, et middel som regulerer osmolariteten, et solubilise- ringsmiddel, etc.

Det vil si at eksipiensene er en kombinasjon av et tonisitetmiddel, et bufrende middel, et solubiliseringsmiddel og et konserveringsmiddel.

Til tross for denne kunnskapen innen teknikkens stand er farmasøytisk forsk- ning og utvikling nødvendig for å bestemme hvilke spesifikke eksipien- ser som kan bli brukt i et produkt i kombinasjon med de tre aktuelle molekylene.

Mannitol blir ofte brukt i farmasøytiske formuleringer og matvarer. Det blir hovedsakelig brukt i farmasøytiske preparater som et fortynningsmiddel i tabletter og i flytende løsninger for å regulere osmolariteten.

Terapeutisk mannitol som blir parenteralt administrert blir brukt som et osmo- tisk diuretikum, som et diagnostisk middel for nyrefunksjon, så vel som å bli brukt for å redusere intrakranielt trykk, i behandlingen av cerebrale ødemer og for å redusere intraokulært trykk.

Mannitol foreligger i nesten alle grønnsaker. Det virker som et laksativ hvis det konsumeres i store mengder. Etter en intravenøs injeksjon, blir mannitol ikke metaboli- sert og blir bare absorbert i liten grad i nyrekanalen, derfor blir omtrent 80 % av dosen utskilt i urin i løpet av de 3 første timene.

Polyoksol 40 stearat blir generelt brukt som en emulgator i olje/vann type kremer og lotions. Polyoksol 40 stearat har blitt brukt som et emulgeringsmiddel i intravenøse infusjoner.

Selv om polyoksyetylener hovedsakelig brukes som emulgeringsmidler i farmasøytiske formuleringer for utvendig bruk, har visse materialer, spesifikt polyoksol 40 stearat, også blitt brukt i intravenøse injeksjoner og orale preparater.

Polyoksyetylenstearater har blitt testet i stor utstrekning for toksisitet i dyr og blir i stor grad brukt i farmasøytiske og kosmetiske formuleringer.

De blir generelt klassifisert som ikke-toksiske og ikke-irriterende materialer.

10 Kombinasjonen av borsyre og natriumborat innehar god bufrende evne og blir ofte brukt i oftalmiske preparater som pH buffere,

Natriumklorid blir i stor grad anvendt i en rekke parenterale og ikke-parenterale farmasøytiske formuleringer hvor hovedformålet er å produsere isotoniske løsninger. I oftalmiske formuleringer er hovedanvendelsen å regulere osmolaritet.

15 Natriumklorid er det viktigste saltet som finnes i kroppen; det regulerer osmotisk trykk i blodet og vevet. Omtrent 5 til 12 g natriumklorid konsumeres daglig av et menneske på en normal diett og den samme mengden skilles ut i urin hver dag. Som en eksipiens kan natriumklorid bli tilsatt som et ikke-toksisk og ikke-irriterende materiale.

20 Benzalkoniumklorid er en komponent av kvaternært ammonium som blir brukt i farmasøytiske formuleringer som et konserveringsmiddel i lignende anvendelser som andre kationiske overflateaktive midler så som cetrimid.

I oftalmiske formuleringer er benzalkoniumklorid et av de mest vanlig brukte konserveringsmidlene, anvendt i konsentrasjoner på mellom 0,01 og 0,02 %.

25 Benzalkoniumklorid er vanligvis ikke irriterende og blir godt tolerert i konsentrasjonene som vanligvis brukes på huden og slimhinner. Benzalkoniumklorid har imidlertid vært assosiert med ugunstige virkninger i noen oftalmiske formuleringer. Toksisitetsforsøk på kaniner viser at benzalkoniumklorid er skadelig i konsentrasjoner over de som vanligvis brukes i formuleringer. Menneskeøyet ser imidlertid ut til å bli mindre påvirket enn øyet til en kanin.

30 Til dags dato er den ingen kjent oftalmisk formulering som spesifikt foreslår kombinasjonen av dorzolamidhydroklorid, timololmaleat og brimonidintartrat for behandlingen av okulær hypertensjon, og derfor har foreliggende oppfinnelse oppfinnelse høyde i seg selv, slik det vil bli klart nok gjennom den følgende beskrivelsen.

35 FORMÅL VED OPPFINNELSEN

Ett av formålene ved oppfinnelsen er å oppnå en sammensetning av dorzolamidhydroklorid, timololmaleat og brimonidintartrat som er fysiokjemisk kompatibel og stabil.

Et annet formål er å bestemme den kvalitative sammensetningen av eksipiensene som oppnår det forutgående formål.

Enda et annet formål er å bestemme om, i kombinasjonene som oppnår det første formålet, kjemiske reaksjoner forekommer som gir modifikasjoner i de aktive molekylene.

Enda et annet formål ved foreliggende oppfinnelse er å vise at det ikke er noen antagonistisk virkning blant komponentene.

Alle de forutgående formålene vil bli åpenbare fra den følgende beskrivelsen og vedleggene.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse består av en kvalitativ sammensetning så vel som en ny kvantitativ sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon inneholdende en kombinasjon av dorzolamidhydroklorid, timololmaleat og brimonidintartrat, med eksipienser som tillater sameksistensen av de tre aktive prinsipper med god stabilitet.

Etter flere anstrengelser for utvalg, ble det bestemt at basissammensetningen av eksipiensene skulle inneholde minst de følgende komponentene: Polyoksol 40 stearat, natriumboratkrySTALLER, natriumklorid og benzalkoniumklorid.

I én av de foretrukne inkorporeringer blir mannitol inkludert i sammensetningen av de forutgående basiseksipiensene.

I en annen av de foretrukne inkorporeringer blir hydroksypropyl-beta-cyklo-dekstriner og natriumhyaluronat tilsatt til den kvalitative sammensetningen av basiseksipienser.

Generelt består ett av aspektene ved oppfinnelsen av en sammensetning av dorzolamidhydroklorid, timololmaleat og brimonidintartrat med den følgende kvantitative sammensetningen:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
NatriumboratkrySTALLER	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Mannitol	0,0-0,50
Hydroksypropyl-beta-cyklo-dekstriner	0,0-1,0
Natriumhyaluronat	0,0-0,20
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

Basert på resultatene av tester av eksipienskompatibilitet, ble basisen oppnådd for å utføre de følgende formuleringer som undergikk akselerert stabilitet i løpet av tre måneder (40 °C) i oppbevaringsbeholdere av polyetylen med lav tetthet.

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
Natriumboratkrytaller	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

5

Det er en andre formulering med det følgende innhold:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
Natriumboratkrytaller	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Mannitol	0,50
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

Og til slutt en 3. formulering med det følgende innhold:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
Natriumboratkrytaller	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Hydroksypropyl-beta-cyklodekstriner	1,0
Natriumhyaluronat	0,20
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

For å bedre forstå oppfinnelsen, er det følgende en detaljert beskrivelse av foreliggende oppfinnelse som viser resultatene av forskjellige tester utført med den valgte sammensetningen.

5 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det følgende er en detaljert beskrivelse av de to sidene ved foreliggende oppfinnelse:

Etter flere anstrengelser for å avgjøre, skulle basisforbindelsen av eksipiensene inkludere minst de følgende komponenter: et solubiliseringsmiddel så som polyoksol 40 stearat, et middel som hjelper til med å bufre pH-verdien slik som natriumboratkrystaller, et toniseringsmiddel så som natriumklorid og et antimikrobielt konserveringsmiddel så som benzalkoniumklorid.

I én av de foretrukne inkorporeringer, blir et annet toniseringsmiddel tilsatt til sammensetningen av basisforbindelsen, det er mannitol.

I en annen foretrukken inkorporering, blir hydroksypropyl-beta-cyklodekstriner og natriumhyaluronat tilsatt til den kvalitative sammensetning av basisforbindelsene.

Basert på resultatene av kompatibilitetstester av eksipiensene, ble basisen funnet, som var nødvendig for å utføre de følgende formuleringer, disse undergikk akselerert stabilitet i løpet av tre måneder (40°) i oppbevaringsbeholdere av polyetylen med lav tetthet.

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
Natriumboratkrystaller	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

En andre formulering med det følgende innhold ble oppnådd:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
Natriumboratkrystaller	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Mannitol	0,50

6

Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

Og til slutt en 3. formulering med det følgende innhold:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
NatriumboratkrySTALLER	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Hydroksypropyl-beta-cyklodekstriner	1,0
Natriumhyaluronat	0,20
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

5 Tester ble utført på 5 personer for å bestemme nivået av stikking. Resultatene følger:

1: NULL 2: SVAK 3: INTENS					
	PERSON 1	PERSON 2	PERSON 3	PERSON 4	PERSON 5
Formulering 1	3	3	3	3	3
Formulering 2	2	2	2	2	2
Formulering 3	2	2	2	2	2

Basert på de foregående resultatene undergikk bare formuleringene 2 og 3 akselerert stabilitet.

Resultatene følger for testene for akselerert stabilitet:

10 TIMOLOLMALEAT

FORMULERING	INNLEDENDE*	1 MÅNED	2 MÅNEDER	3 MÅNEDER
2	100,0	101,01	99,89	102,73
3	100,0	99,59	101,20	103,72
*Resultater normalisert ved 100 %				

BRIMONIDINTARTRAT

FORMULERING	INNLEDENDE*	1 MÅNED	2 MÅNEDER	3 MÅNEDER
2	100,0	96,25	98,23	103,31
3	100,0	110,00	96,80	102,14
*Resultater normalisert ved 100 %				

DORZOLAMIDHYDROKLORID

FORMULERING	INNLEDENDE*	1 MÅNED	2 MÅNEDER	3 MÅNEDER
2	100,0	101,79	103,64	104,69
3	100,0	124,0	99,11	104,82
*Resultater normalisert ved 100 %				

- 5 Basert på stabilitetsresultatene, ble formulering F 2 valgt på grunn av dens kjemiske stabilitet og mindre stikking.

Det vil si, i én av dens foretrukne inkorporeringer, består oppfinnelsen av:

Polyoksol 40 stearat	7,00 g
Natriumboratkrystaller	0,56 g
Natriumklorid	0,10 g
Benzalkoniumklorid	0,02 g
Mannitol	0,50 g
Timololmaleat	0,68 g
Brimonidintartrat	0,20 g
Dorzolamidhydroklorid	2,22 g
Vann som et vehikkel	100,0 ml
pH = 5,65	

- 10 Etter å ha etablert dette som den optimale formulering, ble visse tester utført for å finne de funksjonelle intervallene for komponentene, som finner at de følgende intervallene er de mest passende:

Polyoksol 40 stearat	6,15-8,00g
Natriumboratkrystaller	0,48-0,65 g
Natriumklorid	0,09-0,12 g
Benzalkoniumklorid	0,02-0,023 g
Mannitol	0,35-0,85 g
Timololmaleat	0,68 g
Brimonidintartrat	0,20 g
Dorzolamidhydroklorid	2,22 g
Vann som et vehikkel	100,0 ml
pH = 5,65	

Oppfinnelsen har blitt tilstrekkelig beskrevet slik at en person med gjennomsnittlig kunnskap innen faget kan reprodusere og oppnå resultatene som vi nevner i foreliggende oppfinnelse.

P a t e n t k r a v

1. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon
 5 av den typen som består av de aktive molekylerne timololmaleat, brimonidintartrat og
 dorzolamidhydroklorid,
 k a r a k t e r i s e r t v e d å fundamentalt bestå av de følgende eksipienser: polyoksy-
 40 stearat, natriumboratkrySTALLER, natriumklorid og benzalkoniumklorid.

10 2. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon
 ifølge det foregående krav,
 k a r a k t e r i s e r t v e d å også bestå av eksipiensen mannitol.

3. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon
 15 ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d å også bestå av eksipiensene: hydroksypropyl-beta-
 cyklodekstriner og natriumhyaluronat.

4. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon
 20 ifølge kravene 1, 2 og 3,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den består av den følgende kvantitative sammensetning-
 en:

Komponent	Mengde (g)
Polyoksol 40 stearat	5,0-7,0
NatriumboratkrySTALLER	0,34-0,56
Natriumklorid	0,10-0,18
Benzalkoniumklorid	0,02-0,022
Mannitol	0,0-0,50
Hydroksypropyl-beta-cyklodekstriner	0,0-1,0
Natriumhyaluronat	0,0-0,20
Timololmaleat	0,68
Brimonidintartrat	0,20
Dorzolamidhydroklorid	2,22
Vann som et vehikkel	100,0 ml

5. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon
 25 ifølge krav 2,
 k a r a k t e r i s e r t v e d å bestå av en kvantitativ sammensetning med det følgende
 innhold:

Polyoksol 40 stearat	6,15-8,00	g
NatriumboratkrySTALLER	0,48-0,65	g
Natriumklorid	0,09-0,12	g
Benzalkoniumklorid	0,02-0,023	g
Mannitol	0,35-0,85	g
Timololmaleat	0,68	g
Brimonidintartrat	0,20	g
Dorzolamidhydroklorid	2,22	g
Vann som et vehikkel	100,0	ml

pH = 5,65.

6. Stabil farmasøytisk sammensetning for behandlingen av okulær hypertensjon ifølge det foregående krav,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d å bestå av en kvantitativ sammensetning med det følgende innhold:

Polyoksol 40 stearat	7,00	g
NatriumboratkrySTALLER	0,56	g
Natriumklorid	0,10	g
Benzalkoniumklorid	0,02	g
Mannitol	0,50	g
Timololmaleat	0,68	g
Brimonidintartrat	0,20	g
Dorzolamidhydroklorid	2,22	g
Vann som et vehikkel	100,0	ml

pH = 5,65.