



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2193795 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.01
(86)	Europeisk søknadsnr	08828329.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.08.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.06.09
(30)	Prioritet	2007.08.29, JP, 2007222316 2008.01.10, JP, 2008002673
(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	Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd., 5-3, Nihonbashi-Muromachi 1-chome, Chuo-kuTokyo 103-8330, JP-Japan
(72)	Oppfinner	YODA, Kohei, c/o WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO. LTD.5-3 Nihonbashi-Muromachi 1-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8330, JP-Japan YAMAZAKI, Satoshi, 101, Candle residence 3-bankan6-25, Honmachi-nishi 1-chome, Chuo-ku, Saitama-shi, Saitama 3380004, JP-Japan KAWAGUCHI, Emi, c/o WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO. LTD.5-3 Nihonbashi-Muromachi 1-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8330, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	LATANOPROSTHOLDIG VANDIG FARMASØYTISK SAMMENSETNING
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 547 599 JP-A- 2002 520 368 JP-A- 2005 160 972 JP-A- 2006 503 913 JP-A- 2007 511 295 US-A1- 2005 287 325

LATANOPROSTHOLDIG VANDIG FARMASØYTISK SAMMENSETNING**Teknisk område**

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en vandig farmasøytisk sammensetning fylt i en filterutstyrt beholder omfattende latanoprost og en ikke-ionisk surfaktant.

Bakgrunnsteknikk

- 10 Vandige farmasøytiske sammensetninger som inkluderer øyedråper og lignende må ha tilstrekkelig konserverende virkning for å hindre at de kontamineres av mikroorganismer under fremstilling eller anvendelse av sammensetningene. Den konserverende virkningen undersøkes vanligvis ved hjelp av tester av konserverende virkning fastsatt i den generelle informasjonen i japansk farmakopé.
- 15

- For å gi den vandige farmasøytiske sammensetningen tilstrekkelig konserverende virkning har det vært ansett som nødvendig at den inneholder konserveringsmidler, særlig benzetoniumklorid, benzalkoniumklorid, parabener, klorbutanol, sorbinsyre eller salter av disse eller lignende. Det er imidlertid et anliggende at anvendelse av noen typer konserveringsmidler kan ha skadevirkninger på noen vev, for eksempel hornhinnen eller lignende. Det er derfor ønskelig at vandige farmasøytiske sammensetninger ikke inneholder noen som helst typer konserveringsmidler eller inneholder slike i lavere konsentrasjon dersom konserveringsmidler må tilsettes.
- 20
- 25

- Fraværet av konserveringsmiddel indikerer selvsagt at sammensetningen ikke vil bestå en test av konserverende virkning. Det foreslås en annen fremgangsmåte der det ikke tilsettes konserveringsmiddel, dvs. en fremgangsmåte for anvendelse som beholdere for å romme vandige farmasøytiske sammensetninger deri en spesiell beholder, særlig en filterutstyrt beholder eller en engangsbeholder (enkeltbeholder). Den filterutstyrte beholderen kan hindre inntrenging av bakterier i innholdet, dvs. konstitusjonelt hindre kontaminasjon av innholdet (JP 2004-051170 A og JP 2004-166978 A). Engangsbeholderen kastes etter at den er åpnet og brukt, slik at den forurensede beholderen ikke
- 30
- 35

gjenbrukes selv om bakterier blandes i beholderens innhold. Fremgangsmåtene med å anvende en slik filterutstyrt beholder eller engangsbeholder anses som svært fordelaktig som fremgangsmåte der det ikke tilsettes konserveringsmiddel til de vandige farmasøytiske sammensetningene.

5

Imidlertid vil anvendelse av engangsbeholderen føre til tap av mye flytende medikament. For at det skal være enklere å dele medikamentet i porsjoner, er det nødvendig å pakke det flytende medikamentet i hver beholder med overskudd av enkeltmengden som skal anvendes på én gang. Dette er høyst ugunstig, særlig for medikamenter som inneholder dyre råmaterialer. I tillegg har noen engangsbeholdere spesielle former, eller andre må behandles forskjellig fra vanlige beholdere, for eksempel ved å kaste den første dråpen av medikament før bruk. Dette kan forårsake ulike problemer ved bruk. I motsetning til dette har den filterutstyrte beholderen den fordel at den behandles på samme måte som de vanlige beholderne. Dette betyr at brukere kan behandle den filterutstyrte beholderen uten å gjenkjenne den filterutstyrte beholderen som en spesiell beholder, noe som kan redusere uventede problemer betydelig.

10

15

20

Som tidligere nevnt anses det som ekstremt nyttig å fylle en filterutstyrt beholder med en vandig farmasøytisk sammensetning uten konserveringsmidler som kan ha skadevirkning på enkelte vev, slik som hornhinnen eller lignende.

25

I lys av beholderens struktur får den vandige farmasøytiske sammensetningen passere gjennom filteret som er installert i beholderen. Det bør derfor tas hensyn til interaksjonen mellom ingrediensene inneholdt i den vandige farmasøytiske sammensetningen og filteret som er installert i beholderen. Noen materialer har tendens til å adsorberes lett av filteret på grunn av sine kjemiske eller fysiske egenskaper. Med andre ord er kompatibiliteten mellom den vandige farmasøytiske sammensetningen og materialet for å danne filteret viktig når den vandige farmasøytiske sammensetningen fylles i den filterutstyrte beholderen.

30

US 2005/287325 beskriver en latanoprost vandig sammensetning omfattet i en beholder med redusert adsorpsjon av latanoprost til beholderen.

35

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Teknisk problem

5 Et formål for den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en
latanoprosthodig vandig farmasøytisk sammensetning fylt i en beholder utstyrt
med et filter, der adsorpsjon av latanoprost til filteret hindres.

Problemets løsning

10 Oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen undersøkte intensivt virkningene
av tilsetningsstoffer inneholdt i den vandige farmasøytiske sammensetningen på
adsorpsjonen av latanoprost til filteret. Som et resultat er det funnet at
adsorpsjonen av latanoprost til filteret kan i betydelig grad hindres når
sammensetningen inneholder en ikke-ionisk surfaktant og fylles i en beholder
utstyrt med et filter konstruert av et spesielt materiale. Oppfinnelsen er slik
oppnådd.

15

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen en beholder med et filter omfattende en
vandig farmasøytisk sammensetning vist nedenfor.

20

1. Beholder med et filter, omfattende en latanoprosthodig vandig farmasøytisk
sammensetning fylt deri, karakterisert ved at sammensetningen ytterligere
omfatter en ikke-ionisk surfaktant, og filteret omfatter minst ett materiale valgt
fra gruppen bestående av polyetersulfon, polyvinylidenfluorid, polykarbonat og
polytetrafluoroetylen.

25

2. Beholderen som beskrevet i ovennevnte punkt 1, hvori materialet for filteret
er polyetyersulfon.

30

3. Beholderen som beskrevet i ovennevnte punkt 1 eller 2, hvori den ikke-
ioniske surfaktanten omfatter minst én valgt fra gruppen bestående av
polysorbat, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, polyoksyylstearat og
polyoksyetylenpolyoksypropylen-glykol.

4. Beholderen som beskrevet i ovennevnte punkt 1 eller 2, hvori den ikke-
ioniske surfaktanten omfatter minst én valgt fra gruppen bestående av
polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60, polyoksyyl (40) stearat
og polyoksyetylen (200) polyoksypropylenglykol (70).

35

5. Beholderen som beskrevet i ovennevnte punkt 1 eller 2, hvori den ikke-
ioniske surfaktanten omfatter polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert
ricinusolje 60.

Fordelaktige virkninger av oppfinnelsen

5 I den latanoprost-holdige vandige farmasøytiske sammensetningen fylt i en filterutstyrt beholder ifølge oppfinnelsen er en ikke-ionisk surfaktant inneholdt i sammensetningen, og filteret anvender et spesifikt materiale. Dette har den virkningen at det spesifikt hindrer latanoprost i å adsorberes av filteret.

Beskrivelse av utførelsesformer

10 Konsentrasjonen av latanoprost anvendt i sammensetningen ifølge oppfinnelsen, som ikke er spesielt begrenset så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås, kan foretrukket være 0,0005 til 5 vekt/volum-% og mer foretrukket 0,001 til 1 vekt/volum-%.

15 Hvilken/hvilke som helst ikke-ionisk(e) surfaktant(er) kan anvendes i oppfinnelsen uten spesiell begrensning så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås. Foretrukket kan polysorbat, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, polyoksyylstearat og polyoksyetylenpolyoksypropylen-glykol anvendes og mer foretrukket polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert castoroje 60, polyoksy 40 stearat og polyoksyetylen (200) polyoksypropylenglykol (70) anvendes og mest
20 foretrukket polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 anvendes.

Konsentrasjonen av den ikke-ioniske surfaktanten anvendt ifølge oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås, men
25 må foretrukket være i området 0,0005 til 10 vekt/volum-% og mer foretrukket 0,001 til 5 vekt/volum-%.

Materialet i beholderen anvendt i oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås, men kan foretrukket være polypropylen, polyetylen eller polyetylentereftalat og mer foretrukket
30 polypropylen.

Materialet i filteret anvendt i oppfinnelsen er polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF), polykarbonat eller polytetrafluoroetylen (PTFE). Særlig er polyetersulfon mer foretrukket. De kommersielt tilgjengelige filtrerene
35 dannet av polyetersulfon inkluderer Millipore Express (registrert varemerke) og

Millipore Express (registrert varemerke) PLUS fremstilt av Millipore Corporation og lignende.

5 Det er ingen grense for pH-en til den vandige farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås, men pH-området fra 4 til 10 er foretrukket. Av hensyn til øyeirritasjon kan den vandige farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen foretrukket justeres til pH 5,0 til 8,0 og mer foretrukket 6,2 til 7,2.

10 En hvilken som helst pH-regulator kan anvendes uten spesiell begrensning, og for eksempel fosfater og borater kan anvendes. Mer spesifikt kan natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, borsyre, boraks og lignende anvendes.

15 Det osmotiske trykkforholdet til den vandige farmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset så lenge virkningene av oppfinnelsen kan oppnås, men foretrukket i området 0,1 til 4,0. Av hensyn til øyeirritasjon kan det osmotiske trykkforholdet foretrukket justeres til pH 0,5 til 2,0 og mer foretrukket 0,8 til 1,2.

20 For å justere det osmotiske trykkforholdet til den vandige farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan en rekke isotoniske midler som generelt anvendes, tilsettes. Eksempler på det isotoniske middelet inkluderer kaliumklorid, kalsiumklorid, natriumklorid, magnesiumklorid og lignende.

25 Eksempler på det isotoniske middelet inkluderer dekstrose, xylitol, D-sorbitol, D-mannitol, glyserol, propylenglykol, makrogol 4000 og lignende.

30 Den vandige farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan ytterligere omfatte natriumedetat eller lignende som stabilisator, foretrukket i en mengde på 0,0001 til 0,1 vekt/volum-% og mer foretrukket 0,001 til 0,01 vekt/volum-%.

35 Den latanoprostholdige vandige farmasøytiske sammensetningen som er fylt i en filterutstyrt beholder ifølge oppfinnelsen, kan tilpasses en hvilken som helst administreringsvei ved å dra fordel av sammensetningens egenskaper. Sammensetningene som kan tilpasses lokal administrering til ørene, nesen eller øynene er ønskelig, og sammensetningene som er fremstilt for lokal administrering til øynene (dvs. øyedråper) er mest foretrukket.

[Eksempler]**Testeksempel 1**

- 5 0,02 g benzalkoniumklorid ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble
- 10 overført til en øyedråpeteller (materiale: polypropylen) utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ble slik fremstilt (sammenlignende eksempel 1).
- 15 Enten polysorbat 80 eller polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde
- 20 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. Vandige farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 1 og 2).
- 25
- 30 Innholdet av latanoprost i hver av de vandige farmasøytiske sammensetningene fremstilt i sammenlignende eksempel og eksempler nevnt ovenfor ble bestemt ved høytytelsesvæskekromatografi (HPLC). Bestemmelsen ble foretatt ved å anvende tre prøver: den første dråpen som fikk passere gjennom filteret og dryppe (i det følgende referert til som "første dråpe") etter at den vandige farmasøytiske sammensetningen ble fremstilt og fylt i beholderen, den følgende dråpen (i det følgende referert til som "andre dråpe"), og en oppløsning fylt i beholderen (i det følgende referert til som "oppløsning i beholder"). Filterets adsorpsjon av latanoprost ble evaluert ved å sammenligne HPLC-resultatene til
- 35 den første dråpen og den andre dråpen med oppløsning i beholder. Resultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1

Ingredienser (vekt/volum (%))		Sammenlignende eksempel 1	Eksempel 1	Eksempel 2
Latanoprost		0,005	0,005	0,005
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat		0,585	0,585	0,585
Dinatriumfosfatdodekahydrat		1,2	1,2	1,2
Benzalkoniumklorid		0,02	-	-
Polysorbat 80		-	0,5	-
Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60		-	-	0,5
Sammensetningens pH		6,7	6,7	6,7
Sammensetningens osmotiske trykkforhold		cirka 1	cirka 1	cirka 1
Materiale til filter: polyetersulfon				
Innhold av Latanoprost (forhold (%) basert på sammensetningens konsentrasjon)	Oppløsning i beholder	96,7 %	103,6 %	104,5 %
	Første dråpe (vs. oppløsning i beholder)	47,4 % (reduksjon på 50,9 %)	93,1 % (reduksjon på 10,1 %)	93,7 % (reduksjon på 10,3 %)
	Andre dråpe (vs. oppløsning i beholder)	28,7 % (reduksjon på 70,3 %)	105,6 % (reduksjon på -1,9 %)	97,7 % (reduksjon på 6,5 %)

Når eksempel 1 og 2 sammenlignes med sammenlignende eksempel 1 blir det funnet at adsorpsjonen av latanoprost til filteret kan reduseres betydelig ved å tilsette den ikke-ioniske surfaktanten ifølge oppfinnelsen i sammensetningen. Reduksjonen i latanoprostinnholdet i den første dråpen er cirka 10 % i hvert av eksemplene 1 og 2. Reduksjonen i latanoprostinnholdet i den andre dråpen er - 1,9 % i eksempel 1. Reduksjonen i latanoprostinnholdet i den andre dråpen er 6,5 % i eksempel 2. Både i første og andre dråpe er reduksjonen av

latanoprostinnholdet i eksempel 1 og eksempel 2 lavere enn i sammenlignende eksempel 1. Disse resultatene viser at hver ikke-ioniske surfaktant, polysorbat 80 eller polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 kan ha oppfinnelsens virkning.

Testeksempel 2

5

0,02 g benzalkoniumklorid ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ble slik fremstilt (sammenlignende eksempel 2).

15

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 3).

25

Polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 og polyoksy (40) stearat ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 4).

30

35

Polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 og propylenglykol ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglest. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 5).

Polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60, polyoksyetyl 40 stearat og polyoksyetylen (200) polyoksypropylenglykol (70) ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglest. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 6).

Latanoprostinnholdet i hver av de vandige farmasøytiske sammensetningene fremstilt i sammenlignende eksempel og eksempler nevnt ovenfor ble bestemt ved HPLC. Bestemmelsen ble foretatt ved å anvende tre prøver: den første dråpen som fikk passere gjennom filteret og dryppe (i det følgende referert til som "første dråpe") etter at den vandige farmasøytiske sammensetningen ble fremstilt og fylt i beholderen, den følgende dråpen (i det følgende referert til som "andre dråpe"), og en oppløsning pakket i beholderen (i det følgende referert til som "oppløsning i beholder"). Filterets adsorpsjon av latanoprost ble evaluert ved å sammenligne HPLC-resultatene til den første dråpen og den andre dråpen med oppløsning i beholder. Resultatene vises i tabell 2.

Tabell 2

Ingredienser (vekt/volum (%))		Sammenlignende eksempel 2	Eksempel 3	Eksempel 4	Eksempel 5	Eksempel 6
Latanoprost		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Natriumdihydrogenfosfat-dihydrat		0,585	0,585	0,585	0,293	0,585
Dinatriumfosfat-dodekahydrat		1,2	1,2	1,2	0,6	1,2
Benzalkoniumklorid		0,02	-	.	-	-
Polysorbat 80		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Polyoksyetylenhydrogener t ricinusolje 60		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Polyoksyl 40 stearat		-	-	0,08	-	0,08
Polyoksyetylen (200) polyoksypropylenglykol (70)		-	-	-	-	5
Propylenglykol		-	-	-	1,4	-
Sammensetningens pH		6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Sammensetningens osmotiske trykkforhold		cirka 1	cirka 1	cirka 1	cirka 1	cirka 1
Materiale til filter: polyetersulfon						
Latanoprost-innhold (andel (%) basert på sammensetningens konsentrasjon)	Oppløsning i beholder	96,7 %	99,4 %	96,5 %	97,5 %	103,3 %
	Første dråpe (vs. Oppløs-	47,4 % (reduksjon på 50,9 %)	93,0 % (reduksjon på 6,4 %)	85,4 % (reduksjon på 11,5 %)	84,1 % (reduksjon på 13,7 %)	99,0 % (reduksjon på 4,2 %)

Ingredienser (vekt/volum (%))		Sammenlignende eksempel 2	Eksempel 3	Eksempel 4	Eksempel 5	Eksempel 6
	ning i beholder)					
	Andre dråpe (vs. Oppløsning i beholder)	28,7 % (reduksjon på 70,3 %)	96,7% (reduksjon på 2,7 %)	91,6 % (reduksjon på 5,0 %)	96,6 % (reduksjon på 0,9 %)	101,9 % (reduksjon på 1,4 %)

Når eksempel 3 til 6 sammenlignes med sammenlignende eksempel 2 blir det funnet at filterets adsorpsjon av latanoprost kan reduseres betydelig ved å tilsette den ikke-ioniske surfaktanten ifølge oppfinnelsen i sammensetningen. Reduksjonen i latanoprostinnholdet i den første dråpen er 4,2 til 13,7% og i den andre dråpen 0,9 til 5,0% i eksempel 3 til 6. Reduksjonsraten i latanoprostinnholdet i et hvilket som helst av eksemplene 3 til 6 er tydelig lavere enn i sammenlignende eksempel 2.

Testeksempel 3

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt rensert vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensert vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller (materiale: polypropylen) utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ble slik fremstilt (sammenlignende eksempel 3).

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller (materiale: polypropylen) utstyrt med et filter dannet av polyetylen (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ble fremstilt (sammenlignende eksempel 4).

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt rensset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt rensset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 7).

Latanoprostinnholdet i hver av de vandige farmasøytiske sammensetningene fremstilt i sammenlignende eksempler og eksempel nevnt ovenfor ble bestemt ved HPLC. Bestemmelsen ble foretatt ved å anvende tre prøver: den første dråpen som fikk passere gjennom filteret og dryppe (i det følgende referert til som "første dråpe") etter at den vandige farmasøytiske sammensetningen ble fremstilt og fylt i beholderen, den følgende dråpen (i det følgende referert til som "andre dråpe"), og en oppløsning fylt i beholderen (i det følgende referert til som "oppløsning i beholder"). Filterets adsorpsjon av latanoprost ble evaluert ved å sammenligne HPLC-resultatene for den første dråpen og den andre dråpen med "oppløsning i beholder. Resultatene vises i tabell 3.

Tabell 3

Ingredienser (vekt/volum (%))		Sammen- lignende eksempel 3	Sammen- lignende eksempel 4	Eksempel 7
Latanoprost		0,005	0,005	0,005
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat		0,585	0,585	0,585
Dinatriumfosfatdodekahydrat		1,2	1,2	1,2
Polysorbat 80		0,5	0,5	0,5
Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60		0,5	0,5	0,5
Sammensetningens pH		6,7	6,7	6,7
Sammensetningens osmotiske trykkforhold		cirka 1	cirka 1	cirka 1
Materiale til filter		Blandet celluloseester	Polyetylen	Polyetersulfon
Innhold av Latanoprost (forhold (%) basert på sammensetningens konsentrasjon)	Oppløsning i beholder	95,1 %	97,4 %	99,4 %
	Første dråpe (vs. oppløsning i beholder)	61,0 % (reduksjon på 35,8 %)	0,0 % (reduksjon på 100 %)	93,0 % (reduksjon på 6,4 %)
	Andre dråpe (vs. oppløsning i beholder)	81,1 % (reduksjon på 14,7 %)	94,6 % (reduksjon på 2,9 %)	96,7 % (reduksjon på 2,7 %)

5 Når eksempel 7 sammenlignes med sammenlignende eksempel 3 og 4 blir det funnet at filterets adsorpsjonen av latanoprost kan reduseres betydelig ved å anvende det spesifikke materialet i filteret ifølge oppfinnelsen. Reduksjonsraten i latanoprostinnholdet i den første og andre dråpen i eksempel 7 er tydelig lavere enn i sammenlignende eksempel 3 og 4. Resultatene viser at anvendelse av filteret som er spesielt dannet av polyetersulfon, kan ha de betydelige virkningene av oppfinnelsen.

Testeksempel 4

0,02 g benzalkoniumklorid ble tilsatt i 50 ml sterilt renset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt renset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon, og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning slik ble fremstilt (sammenlignende eksempel 5).

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt renset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005 g latanoprost tilsatt. Deretter ble natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt renset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 8).

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt renset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005g latanoprost tilsatt. Borsyre og boraks ble deretter tilsatt separat. Etter at hele oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt renset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. En vandig farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 9).

Polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60 ble tilsatt i 50 ml sterilt renset vann og oppløst deri. Til denne løsningen ble 0,005g latanoprost tilsatt. Kombinasjonen av natriumdihydrogenfosfatdihydrat og dinatriumfosfatdodekahydrat eller kombinasjonen av borsyre og boraks ble deretter tilsatt hver for seg, og natriumedetat ble ytterligere tilsatt. Etter at hele

oppløsningen ble bekreftet å være klar, ble sterilt renset vann tilsatt inntil totalvolumet nådde 100 ml. Oppløsningen som slik ble oppnådd, ble overført til en øyedråpeteller utstyrt med et filter dannet av polyetersulfon (Millipore Express (registrert varemerke) fremstilt av Millipore Corporation), og øyedråpetelleren ble tett forseglet. Vandige farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen ble slik fremstilt (eksempel 10 og 11).

Medikamentinnholdet i hver av de vandige farmasøytiske sammensetningene fremstilt i sammenlignende eksempel og eksempler nevnt ovenfor ble bestemt ved HPLC. Bestemmelsen ble foretatt ved å anvende tre prøver: den første dråpen som fikk passere gjennom filteret og dryppe (i det følgende referert til som "første dråpe") etter at den vandige farmasøytiske sammensetningen ble fremstilt og fylt i beholderen, den følgende dråpen (i det følgende referert til som "andre dråpe"), og en oppløsning fylt i beholderen (i det følgende referert til som "oppløsning i beholder"). Filterets adsorpsjon av latanoprost ble evaluert ved å sammenligne HPLC-resultatene til den første dråpen og den andre dråpen med oppløsning i beholder. Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

Ingredienser	Sammenlignende eksempel 5	Eksempel 8	Eksempel 9	Eksempel 10	Eksempel 11
Latanoprost	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Natriumdihydrogenfosfat-dihydrat	0,585	0,585	-	0,585	-
Dinatriumfosfat-dodekahydrat	1,2	1,2	-	1,2	-
Borsyre	-	-	1,2	-	1,2
Boraks	-	-	0,06	-	0,06
Benzalkoniumklorid	0,02	-	-	-	-
Polysorbat 80	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Dinatriumedetat	-	-	-	0,005	0,005
Sammensetningens pH	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7

Ingredienser		Sammen- lignende eksempel 5	Eksempel 8	Eksempel 9	Eksempel 10	Eksempel 11
Sammensetningens osmotiske trykkforhold		cirka 1	cirka 1	cirka 1	cirka 1	cirka 1
Materiale til filter: polyetersulfon						
Latanoprostinnhold (andel (%) basert på sammensetningens konsentrasjon	Oppløsning i beholder	96,7 %	99,4 %	97,7 %	97,1 %	98,2 %
	Første dråpe (vs. oppløsning i beholder)	47,4 % (reduksjon på 50,9 %)	93,0 % (reduksjon på 6,4 %)	86,8 % (reduksjon på 11,1 %)	81,0 % (reduksjon på 16,5 %)	81,5 % (reduksjon på 17,0 %)
	Andre dråpe (vs. oppløsning i beholder)	28,7 % (reduksjon på 70,3 %)	96,7 % (reduksjon på 2,7 %)	93,2 % (reduksjon på 4,6 %)	91,6 % (reduksjon på 5,6 %)	91,1 % (reduksjon på 7,2 %)

5 Når eksempel 8 og 9 sammenlignes med sammenlignende eksempel 5 blir det funnet at filterets adsorpsjon av latanoprost kan reduseres betydelig ved å tilsette den ikke-ioniske surfaktanten til sammensetningen. Reduksjonen av latanoprostinnhold er 6,4 til 11,1 % i den første dråpen og mindre enn 5 % i den andre dråpen i eksempel 8 og 9, noe som viser at i et hvilket som helst tilfelle er reduksjonsraten i latanoprostinnhold lavere enn i sammenlignende eksempel 5.

10 Når resultatene i eksempel 8 sammenlignes med resultatene i eksempel 9 er det praktisk talt ingen forskjell i adsorpsjonen av latanoprost til filteret. Det er funnet at virkningene av oppfinnelsen kan oppnås uavhengig av typen buffermidler.

15 Når eksempel 10 og 11 sammenlignes med sammenlignende eksempel 5 blir det funnet at filterets adsorpsjon av latanoprost kan reduseres betydelig ved å tilsette den ikke-ioniske surfaktanten til sammensetningen. Under slike omstendigheter kan virkningene av oppfinnelsen beholdes selv om

sammensetningen ytterligere omfatter stabilisatoren, slik som natriumedetat, som aksepteres som farmasøytisk tilsetningsstoff.

FORMULERINGSKSEMPEL

- 5 Formuleringsksemplene i tillegg til de ovennevnte eksemplene er vist nedenfor.

Formuleringsksempe 1

Latanoprost	0,005 (vekt/volum %)
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat	0,3 % (vekt/volum %)
Dinatriumfosfatdodekahydrat	0,6 % (vekt/volum %)
Polysorbat 80	0,5 % (vekt/volum %)
Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60	0,5 % (vekt/volum %)
Propylenglykol	1,4 % (vekt/volum %)
Natriumedetat	0,005 (vekt/volum %)

- 10 **Formuleringsksempe 2**

Latanoprost	0,005 (vekt/volum %)
Borsyre	1,2 % (vekt/volum %)
Boraks	0,06 % (vekt/volum %)
Polysorbat 80	0,5 % (vekt/volum %)
Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60	0,5 % (vekt/volum %)
Propylenglykol	0,5 % (vekt/volum %)

- 15 Formuleringsksempe 1 og formuleringsksempe 2 er begge tilgjengelige som øyedråpesammensetningen som fylt i den filterutstyrte beholderen.

Patentkrav

- 5 **1.** Beholder med et filter, omfattende en latanoprosthodig vandig farmasøytisk sammensetning fylt deri, hvori sammensetningen omfatter en ikke-ionisk surfaktant, og filteret omfatter minst ett materiale valgt fra gruppen bestående av polyetersulfon, polyvinylidenfluorid, polykarbonat og polytetrafluoroetylen.
- 10 **2.** Beholderen ifølge krav 1, hvori materialet for filteret er polyetersulfon.
- 10 **3.** Beholderen ifølge krav 1 eller 2, hvori den ikke-ioniske surfaktanten omfatter minst én valgt fra gruppen bestående av polysorbat, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, polyoksyylstearat og polyoksyetylenpolyoksypropylen-glykol.
- 15 **4.** Beholderen ifølge krav 1 eller 2, hvori den ikke-ioniske surfaktanten omfatter minst én valgt fra gruppen bestående av polysorbat 80, polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60, polyoksyyl (40) stearat og polyoksyetylen (200) polyoksypropylenglykol (70).
- 20 **5.** Beholderen ifølge krav 1 eller 2, hvori den ikke-ioniske surfaktanten omfatter polysorbat 80 og polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 60.