



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2262506 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.25
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.07
(86)	Europeisk søknadsnr	09720520.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.03.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.12.22
(30)	Prioritet	2008.03.11, US, 35459 P
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Alcon Research, Ltd., 6201 South Freeway, Mail Code TB4-8, Fort Worth TX 76134, USA
(72)	Oppfinner	KABRA, Bhagwati, P., 2205 Eagles Nest Drive, EulessTX 76039, USA SARKAR, Ruma, 6855 High Country Drive, Fort WorthTX 76132, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Meget flokkulerte triamcinolonacetonsuspensjoner med lav viskositet for intravitreal injeksjon
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 867 334 WO-A-2005/032510 US-A1- 2005 244 469 MORRISON VICTORIA L ET AL: "Intravitreal toxicity of the Kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits" RETINA, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 26, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 339-344, XP009117078 ISSN: 0275-004X

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører injiserbare formuleringer anvendt for å behandle sykdommer eller tilstander i øyet. Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse suspensjonsformuleringer med lav viskositet og som er meget (dvs. lett) flokkulert. Suspensjonsformuleringen omfatter steroidet triamcinolon.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Injiserbare sammensetninger som inneholder triamcinolonacetonid har vært tilgjengelige i mange år. Kommersielle produkter inkluderer Kenalog[®]-10-injeksjon (triamcinolonacetonid injiserbar suspensjon, USP) og Kenalog[®]-40-injeksjon (triamcinolonacetonid injiserbar suspensjon, USP), som er markedsført av Bristol-Myers Squibb Co. Disse produkter inneholder henholdsvis 10 mg/ml eller 40 mg/ml triamcinolonacetonid. I henhold til pakningsvedlegget, er Kenalog-40-injeksjon godkjent for visse intramuskulære eller intraartikulære anvendelser. Der oral terapi ikke er mulig eller temporært uønsket som bedømt av legen, er Kenalog-40-injeksjon indikert for intramuskulær anvendelse i bestemte tilfeller for endokrine lidelser, reumatiske lidelser, kollagensykdommer, dermatologiske sykdommer, allergiske tilstander, oftalmiske sykdommer, gastrointestinale sykdommer, respirasjonssykdommer, hematologilidelser, neoplastiske sykdommer, og ødematøs tilstand. Den spesifikt godkjente oftalmiske indikasjon er "[alvorlige kroniske allergiske og inflammatoriske prosesser som involverer øyet, slik som: herpes zoster ophthalmicus; iritt, iridocyklitt, korioretinitt, diffus posterior uveitt og koroiditt, optisk nevritt, ophthalmia suymphatica, og anterior segmentinflammasjon. Kenalog-40-injeksjon er indikert for intraartikulær eller intrabursal administrering, og for injeksjon inn i seneskjede, som tilleggsterapi for korttids administrering (for å hjelpe pasienten over en akutt episode eller eksaserbasjon) ved de etterfølgende tilstander: synovitt av osteoartritt, reumatoid artritt, akutt og subakutt bursitt, akutt giktaktig artritt, epikondylitt, akutt ikke-spesifikk tenosynovitt, og posttraumatisk osteoartritt.

Nylig er anvendelsen av Kenalog[®]-40-injeksjon for å behandle diabetisk makulaødem blitt mer og mer vanlig. Ved denne anvendelsen injiseres produktet inn i glasslegemet til pasienter som lider av diabetisk makulaødem. I noen tilfeller blir produktet bearbeidet av legen eller farmasøyten i et forsøk på å fjerne konserveringsmidlet som er tilstede i Kenalog-40-injeksjonsformuleringen som er tilsatt av Bristol-Myers Squibb Co. (dvs. benzylalkohol) fordi konserveringsmidlet kan være irriterende for glasslegemet og vevene i øyets posterior segment. I tillegg må det kommersielt tilgjengelige produktet anvendes umiddelbart etter at det er rystet for å unngå

bunnfelling, idet pakningsinnlegget angir som følger: "After withdrawal [from the shaken product vial], inject without delay to prevent settling in the syringe".

Det som behøves er en forbedret triamcinolonacetonid-

- 5 suspensjonssammensetning som er egnet for injeksjon i øyet, som ikke raskt bunnfelles, og som lett kan injiseres gjennom en liten nål som gir mulighet for et selvforseglenende punktursår (f.eks. 27-gauge eller 30-gauge).

Oppsummering av oppfinnelsen

- 10 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbedrede triamcinolonacetonid-suspensjons-sammensetninger som er særlig egnet for injeksjon i øyet. De forbedrede vandige suspensjonssammensetninger har utmerkede egenskaper når det gjelder bunnfelling, de kan lett resuspenderes med forsiktig rysting, de er uten konserveringsmidler, og kan enkelt og lett injiseres gjennom 30-gauge nåler. I tillegg
- 15 kan suspensjonssammensetningen ifølge oppfinnelsen endelig steriliseres ved autoklaving.

- Blant andre faktorer er den foreliggende oppfinnelse basert på det funn at en suspensjonssammensetning av triamcinolonacetonid som har forbedrede
- 20 bunnfellingsegenskaper i forhold til den nå tilgjengelige Kenalog-40-injeksjon triamcinolonacetonidsammensetningen kan oppnås. Den foreliggende oppfinnelse er også basert på det funn at en triamcinolonacetonid-suspensjonssammensetning som inneholder en relativt lav mengde surfaktant, har overlegne flokkuleringsegenskaper i forhold til den nå tilgjengelige Kenalog-40-injeksjonssammensetningen, mens den
- 25 fremdeles både er lett å bearbeide under produksjon, overføring og fylling, og kan enkelt sprøytes gjennom en 27-gauge til 30-gauge nål.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

- Dersom ikke indikert på annen måte, er alle bestanddelsmengder uttrykt på en
- 30 vekt/volumprosent basis.

- I en foretrukket utførelsesform består den vandige suspensjonssammensetningen ifølge oppfinnelsen i alt vesentlig av triamcinolonacetonid, karboksymetylcellulose, polysorbat 80, et farmasøytisk aksepterbart tonisitetsjusterende kloridsalt, et
- 35 buffermiddel, og vann for injeksjon.

Triamconolonacetonid er et steroid som kan fremstilles ved kjente metoder, og er kommersielt tilgjengelig i mikroniserte former. Triamcinolonacetonid størrelsessorteres slik at gjennomsnittlig volumdiameter er 3-10 µm. Sorteringsteknikker slik som kulemålling, er kjent, og kan anvendes for å oppnå disse partikkelstørrelses- og fordelingskrav. Suspensjonssammensetningene ifølge oppfinnelsen inneholder fra 35-45 mg/ml (3,5-4,5 %) triamcinolonacetonid, foretrukket 40 mg/ml (4,0 %) triamcinolonacetonid.

I tillegg til triamcinolonacetonid, inneholder suspensjonssammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse 0,45-0,55 % natriumkarboksymetylcellulose ("CMC"). Sammensetningen inneholder foretrukket 0,5 % CMC. CMC er kommersielt tilgjengelig fra en rekke kilder i forskjellige kvaliteter. For eksempel er kvaliteter med lav (7LF PH), medium (7MF PH) og høy (7HF PH) viskositet for CMC tilgjengelig fra Hercules Inc. CMC-bestanddelen inkludert i sammensetningene ifølge oppfinnelsen er foretrukket av kvalitet med lav viskositet, slik at viskositeten i en 2 % oppløsning av CMC i vann ved 25°C er 25-50 cps (som målt ved anvendelse av et Brookfield LVT-viskosimeter med en CP-42-spindel ved 60 rpm).

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen har en viskositet på 2-12 cps, foretrukket 2-9 cps, og mest foretrukket 2-8 cps. De bunnfeller sakte, og kan lett resuspenderes. Denne relativt lave viskositet sikrer at produktet lett kan bearbeides under operasjoner i forbindelse med produksjon, overføring og fylling, og kan enkelt sprøytes gjennom 27-gauge eller 30-gauge nåler.

Generelt inneholder farmasøytiske suspensjonssammensetninger en surfaktant for å fukte og dispergere legemiddelpartikler, og mengden av surfaktant som anvendes er generelt større enn mengden som er nødvendig for å fullstendig fukte de individuelle partiklene, fordi et slikt overskudd hjelper til med å gjøre det lett å dispergere partikkelen. Det kan imidlertid være ekstremt vanskelig å oppnå en høy grad av flokkulering.

Mengden polysorbat 80 anvendt i Kenalog-40 er 0,04 %, Det ble imidlertid funnet at dersom surfaktantkonsentrasjonen er signifikant lavere, f.eks. 0,015 %, danner partiklene løse/bevegelige flokker, som derved resulterer i en høy grad av flokkulering. Den lave viskositet og høye grad av flokkulering i sammensetningen ifølge oppfinnelsen sikrer at de lett redispergerer eller resuspenderer ved forsiktig rysting. Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder derfor en

reduisert konsentrasjon av surfaktant i forhold til Kenalog-40. Mer spesifikt inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen 0,002-0,02 % polysorbat 80.

Sammensetningene inneholder foretrukket 0,01-0,02 % polysorbat 80, og mest foretrukket inneholder sammensetningene 0,015 % polysorbat 80.

5

Som anvendt her, betyr "grad av flokkulering" forholdet mellom endelig sedimentvolum (dvs. som en prosentandel av totalvolumet) og partikkelkonsentrasjon. En suspensjon, f.eks., en suspensjon med en 4 % partikkel (legemiddel) konsentrasjon, og et endelig sedimentvolum på 8 % ville ha en grad av flokkulering lik 2. Likeledes vil en suspensjonssammensetning med en 4 % partikkelkonsentrasjon og et endelig sedimentvolum på 20 % ha en grad av flokkulering lik 5, og den samme sammensetningen med et endelig sedimentvolum på 40 % ville ha en grad av flokkulering lik 10.

10

15

Det endelige sedimentvolum er sedimentvolumet (dvs. prosentandel av totalvolum) etter forlenget lagring ved romtemperatur, og forandres ikke signifikant med ytterligere lagringstid. Det endelige sedimentvolum kan raskt oppnås for lavviskositetssuspensjoner, f.eks. i løpet av en del timer til noen få dager, men det kan ta dager eller uker å nå endelig sedimentvolum for mediet til

20

høyviskositetssystemer.

Sedimentvolum kan bestemmes som følger: plasser 10 ml av suspensjonssammensetningen i en 10 ml gradert sylinder, og registrer sedimentvolum som en funksjon av tid. Dersom sedimentet f.eks. er opp til 1 ml merket på den graderte sylindere, representerer det et sedimentvolum på 10 %. Dersom dette ikke forandrer seg signifikant med ytterligere lagringstid, da anvendes det som endelig sedimentvolum.

25

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen har en grad av flokkulering som er større enn 5, foretrukket større enn 6, og mest foretrukket større enn 7.

30

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen omfatter også ett eller flere farmasøytisk aksepterbare kloridsalter som tonisitetstjusterende midler. Det mest foretrukne kloridsalt er natriumklorid. Sammensetningene omfatter foretrukket mer enn ett kloridsalt. I en mest foretrukket utførelsesform omfatter sammensetningene natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumklorid og magnesiumklorid. De tonisitetstjusterende midler er tilstede i en total mengde som er tilstrekkelig til å gi sammensetningene

35

ifølge oppfinnelsen en osmolalitet fra 250-350 mOsm. I én utførelsesform omfatter sammensetningene 0,4-0,6 % natriumklorid, 0,05-0,1 % kaliumklorid, 0,04-0,06 % kalsiumklorid, og 0,01-0,04 % magnesiumklorid.

5 Om nødvendig, inneholder suspensjonssammensetningen ifølge oppfinnelsen også et pH-justerende middel slik som NaOH eller HCl for å justere pH i sammensetningen til pH 6-7,5. Suspensjonssammensetningene inneholder et farmasøytisk aksepterbart buffermiddel for å opprettholde pH i sammensetningen innen området 6-7,5. Passende buffermidler inkluderer natriumacetat og natriumcitrat. Sammensetningene inneholder
10 foretrukket en kombinasjon av natriumacetat og natriumcitrat.

Suspensjonssammensetningene ifølge oppfinnelsen er foretrukket emballert i enhetsdosebeholdere slik som hetteglass av glass eller plast.

Suspensjonssammensetningen kan også emballeres i pre-fylte sprøyter eller patroner.

15

Som anvendt her, inkluderer injeksjon "inn i posterior-segmentet av øyet", men er ikke begrenset til, injeksjon inn i glasslegemet, injeksjon inn i eller under sklera og injeksjon utenfor glasslegemet og under Tenons kapsel.

20

I én utførelsesform kan sammensetningen ifølge oppfinnelsen anvendes i en metode for å behandle makulaødem som inkluderer, men som ikke er begrenset til, diabetisk makulaødem eller retinal arterieokklusjon som inkluderer sentralarterieokklusjon og venearterieokklusjon i retina, som omfatter at det til posterior-segmentet i øyet injiseres suspensjonssammensetningen som beskrevet ovenfor. I en annen

25

utførelsesform kan sammensetningen ifølge oppfinnelsen anvendes i en metode for å behandle post-kirurgisk inflammasjon, som omfatter injisering inn i anterior-segmentet i øyet av suspensjonssammensetningen beskrevet ovenfor. I enda en

annet utførelsesform kan sammensetningen ifølge oppfinnelsen bli anvendt i en metode for å behandle en oftalmisk sykdom eller tilstand i posterior-segmentet av

30

øyet, som inkluderer, men som ikke er begrenset til, makuladegenerasjon som omfatter injeksjon av suspensjonssammensetningen beskrevet ovenfor inn i øyets posterior-segment. For disse utførelsesformer hvor en sykdom eller tilstand i øyet behandles, blir sammensetningene ifølge oppfinnelsen foretrukket injisert (f.eks. inn i glasslegemet eller andre steder i øyets bakre segment, eller inn i det fremre
35 kammeret), for å avlevere en initial dose på 4 mg triamcinolonacetonid (f.eks. 100 mikroliter av 40 mg/ml suspensjonssammensetning), med påfølgende dosering etter behov under behandlingsforløpet.

I en ytterligere utførelsesform er denne sammensetning ifølge oppfinnelsen anvendt i en metode for å øke visualiseringen av glasslegemet under vitrektomiprosedyrer. I denne utførelsesform administreres sammensetningen ifølge oppfinnelsen intravitrealt for å avlevere 1 til 4 mg triamcinolonacetamid (f.eks. 25-100 mikroliter av 40 mg/ml suspensjonssammensetning).

Visse utførelsesformer av oppfinnelsen er illustrert i de følgende eksempler.

Eksempel 1:

Sammensetningen av Kenalog®-40 er vist i tabell 1.1 nedenfor. Den inneholder 4 % triamcinolonacetamid og 0,04 % polysorbat 80. Viskositeten for denne suspensjon er omtrent 14 cps.

Partikkelstørrelsesdataene fra flere serier ble målt ved laserlysdiffraksjon (Microtrac® S3000), og er vist i tabell 1.2. Den midlere partikkelstørrelsen til de forskjellige serier av Kenalog-40 varierte fra 13 til 22 µm.

Styrken som er nødvendig for å sprøyte Kenalog®-40-suspensjonen gjennom en-halv tomme 30 gauge nål festet til en 1 ml tuberculinsprøyte er tilveiebrakt i tabell 1.3. Resultatene viser at Kenalog-40-suspensjonen tettet 30 gauge nålen. Styrken som var nødvendig var nokså variabel og høy. Tettingen av nålen skyldes den store partikkelstørrelsen i denne suspensjon.

Kenalog®-40-suspensjonssammensetningen ble bestemt til å ha et endelig sedimentvolum på omtrent 14 %, og har derfor en grad av flokkulering lik 3,5. Denne suspensjonen er således kun lett flokkulert i forhold til suspensjonssammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 1.1: KENALOG-40-sammensetning

Komponent	KENALOG-40 vekt/volum%
Triamcinolonacetamid	4
Karboksymetylcellulose-natrium	0,75
Polysorbat 80	0,04
Benzylalkohol	0,99
Natriumklorid	0,75
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	5,0 til 7,5

Vann for injeksjon	qs til 100 %
--------------------	--------------

Tabell 1.2: Partikkelstørrelsesdata for seks serier av KENALOG-40, målt ved anvendelse av Microtrac

Produsent serienr. (utløpsdag)	Partikkelstørrelse (μm) x_{10} (ved Microtrac)	Partikkelstørrelse (μm) x_{50} (ved Microtrac)	Partikkelstørrelse (μm) x_{90} (ved Microtrac)
5L01206 (10/2007)	5,0	20,2	50,0
6B19016 (02/2008)	3,5	13,6	38,6
6D16625 (04/2008)	4,3	21,1	57,4
6F11285 (04/2008)	3,4	13,6	40,9
6F15845 (04/2008)	5,6	21,7	54,0
6D18800 (04/2008)	4,2	15,7	41,6

5

**Tabell 1.3: Data for sprøytetrykkraft for Kenalog-40
(1 ml tuberkulinsprøyte med 30 GA x 1/2" nål)**

Formuleringsbeskrivelse	Gjennomsnittlig belastning lbs trykkraft (standard avvik)	Maksimalbelastning lbs trykkraft
Kenalog 40 mg/ml lot 6F11285 Eksp. 04/08	5,33 (4,457)	10,2 (tettet i 4 ut av 10 prøver)

10

Eksempel 2

Triamconolonacetonsuspensjoner med forskjellige konsentrasjoner av polysorbat 80 men uten CMC, ble fremstilt som vist i tabell 2.1. Den gjennomsnittlige volumpartikkelstørrelsen for triamcinolonacetonsubstansen anvendt i disse sammensetninger var 5-6 μm (målt ved anvendelse av et Microtrac® S3000 instrument).

15

En bunnfellingsstudie ble gjennomført på disse formuleringer ved å plassere 10 ml prøver av hver av dem i separate 10 ml graderte sylindere, og måle sedimentvolum som en funksjon av tid. Kenalog®-40 ble studert som kontroll. Resultatene er

20

tilveiebrakt i tabell 2.2. Disse resultater viser at 4 % triamcinolonformuleringer med polysorbat 80 konsentrasjoner mindre enn 0,02 % har høye endelige sedimentvolumer. For disse sammensetninger stabiliserte sedimentvolumet innen en dag, og forandret seg ikke i syv dager. Grad av flokkulering for disse prøver varierte fra 9,5 til 13,5, som indikerte at sammensetningene er meget flokkulert.

Formuleringene med en polysorbat 80 konsentrasjon på 0,02 % og høyere, dannet imidlertid et kompakt sedimentlag på bunnen av den graderte sylindren.

Sedimentvolumet i disse tilfeller var mindre enn 10 %, og grad av flokkulering var rundt 2. Således er formuleringer med en polysorbat 80 konsentrasjon $\geq 0,02$ % ikke svært flokkulerte.

Tabell 2.1: Sammensetning av triamcinolonacetonsuspensjon uten viskositetsmidler anvendt i bunnfellingsstudien

Sammensetning	A	B	C	D	E	F
Triamcinolon-acetonid	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %
Polysorbat 80	0,002 %	0,005 %	0,01 %	0,015 %	0,02 %	0,025 %
Natriumklorid	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %
Kaliumklorid	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %
Kalsiumklorid (dihydrat)	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %
Magnesiumklorid (heksahydrat)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Natriumacetat (trihydrat)	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %
Natriumcitrat (dihydrat)	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8
Vann for injeksjon	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %

Tabell 2.2: Bunnfellingsstudie for Kenalog-40 og triamcinolonacetonduspensjon uten CMC ved forskjellige polysorbat 80 konsentrasjoner

Tidspunkt	Bunnfyllingsfase i hver 10 ml volumetriske sylinder (sedimentasjonsvolum%)						
Sammensetning	Kenalog-40	A	B	C	D	E	F
Polysorbat 80	0,04 %	0,002 %	0,005 %	0,01 %	0,015 %	0,02 %	0,025 %
Initial (0 min.)	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml
1 time	Sediment: 7,4 ml (74 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 7,4 ml (74 %)	Sediment: 7,2 ml (72 %)
2 timer	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 4,8 ml (48 %)	Sediment: 4,2 ml (42 %)
4 timer	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 1,0 ml (10 %)	Sediment: 1,0 ml (10 %)
6 timer	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 4,0 ml (40 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)
1 dag	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 4,0 ml (40 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)
2 dager	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)
5 dager	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)
7 dager	Sediment: 1,4 ml (14 %)	Sediment: 5,0 ml (50 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 3,8 ml (38 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)	Sediment: 0,8 ml (8 %)

Grad av flokkulering	3,5	12,5	13,5	13	9,5	2	2
----------------------	-----	------	------	----	-----	---	---

Eksempel 3

Sammensetninger av 4 % triamcinolonacetonsuspensjoner med 0,015 % polysorbat 80 og forskjellige konsentrasjoner av CMC beskrevet i tabell 3.1 nedenfor. Gjennomsnittlig volumpartikkelstørrelse i triamcinolonacetonsubstansen anvendt i disse sammensetninger var 5-6 μm (målt ved anvendelse av et Microtrac[®] S3000 instrument).

En bunnfellingsstudie ble gjennomført for disse formuleringer ved å plassere 10 ml prøver av hver av dem i separate 10 ml graderte sylindere, og ved å måle sedimentvolum som en funksjon av tid. Resultatene er tilveiebrakt i tabell 3.2. Grad av flokkulering i hvert tilfelle er > 10. Disse sammensetninger er således representative eksempler på de meget flokkulerte sammensetninger ifølge oppfinnelsen.

Tabell 3.1: Sammensetninger av triamcinoloninjeksjon med CMC

Sammensetning	G	H	I	J
Triamcinolon	4 %	4 %	4 %	4 %
Polysorbat 80	0,015 %	0,015 %	0,015 %	0,015 %
Karboksymetyl-cellulose-natrium (7LFPH)	0 %	0,25 %	0,5 %	0,75 %
Natriumklorid	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %
Kaliumklorid	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %
Kalsiumklorid (dihydrat)	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %
Magnesiumklorid (heksahydrat)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Natriumacetat (trihydrat)	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %
Natriumcitrat (dihydrat)	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8	Juster pH til 6,8
Vann for injeksjon	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %	qs til 100 %

Tabell 3.2: Bunnfellingsstudie av triamcinolonacetonsuspensjoner med 0,015 % polysorbat 80 ved forskjellige CMC-konsentrasjoner

Tidspunkt	Bunnfellingsfase i hver 10 ml volumetriske sylinder (sedimentasjonsvolum%)			
Sammensetning	G	H	I	J
Polysorbat 80 konsentrasjon	0,015 %	0,015 %	0,015 %	0,015 %
Karboksymetyl-cellulose-natrium 7 LFPH-konsentrasjon	0 %	0,25 %	0,5 %	0,75 %
Initial (0 min.)	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml	Homogen: 10 ml
5 minutter	Sediment: 9,0 ml (90 %)	Sediment: 9,8 ml (98 %)	Sediment: 9,9 ml (99 %)	Sediment: 0
10 minutter	Sediment: 8,2 ml (82 %)	Sediment: 9,8 ml (98 %)	Sediment: 9,6 ml (96 %)	Sediment: 9,8 ml (98 %)
20 minutter	Sediment: 6,4 ml (64 %)	Sediment: 9,0 ml (90 %)	Sediment: 9,2 ml (92 %)	Sediment: 9,6 ml (96 %)
30 minutter	Sediment: 6,4 ml (64 %)	Sediment: 8,2 ml (82 %)	Sediment: 9,0 ml (90 %)	Sediment: 9,3 ml (93 %)
21 timer	Sediment: 4,8 ml (48 %)	Sediment: 5,6 ml (56 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)
24 timer	Sediment: 4,8 ml (48 %)	Sediment: 5,6 ml (56 %)	Sediment: 5,4 ml (54 %)	Sediment: 5,2 ml (52 %)
Grad av flokkulering	12	14	13,5	13

En suspensjonssammensetning som er representativ for sammensetningene ifølge denne oppfinnelse er beskrevet i tabell 4.1 nedenfor. Denne formulering har 4 % triamcinolonacetonid og 0,015 % polysorbat 80. Viskositeten i denne formulering er omtrent 5 cps (Brookfield LVT viskosimeter ved anvendelse av en CP-42.-spindel ved 60 rpm).

Partikkelstørrelsesmålingen for en representativ serie av denne sammensetning er tilveiebrakt i tabell 4.2 (målinger ble gjennomført ved å anvende et Microtrac® S3000 instrument). Den midlere partikkelstørrelsen er 5,6 µm).

Styrken som kreves for å sprøyte denne sammensetning gjennom en-halv tomme 30 gauge nål festet til 1 ml tuberculinsprøyte er tilveiebrakt i tabell 4.3. Resultatene viser at den nødvendige styrken var mye mindre enn den for Kenalog-40-suspensjon (se eksempel 1, tabell 1.3). I dette tilfellet var det ingen tetting av 30 gauge nålen.

En bunnfellingsstudie av typen beskrevet i eksempel 2 ble også gjennomført, og sammensetning K hadde en grad av flokkulering på omtrent 13, som indikerer at den er en meget flokkulert sammensetning.

Tabell 4.1

Sammensetning av triamcinolonacetonidinjeksjon

Komponent	Sammensetning K	mg/ml
Triamcinolonacetonid	4,0	40
Polysorbat 80	0,015	0,15
Karboksymetylcellulose-natrium	0,5	5,0
Natriumklorid	0,55	5,5
Kaliumklorid	0,075	0,75
Kalsiumklorid (dihydrat)	0,048	0,48
Magnesiumklorid (heksahydrat)	0,03	0,3
Natriumacetat (trihydrat)	0,39	3,9
Natriumcitrat (dihydrat)	0,17	1,7
Natriumhydroksid	Juster pH til omtrent	Juster pH til omtrent

og/eller saltsyre	6,8	6,8
Vann for injeksjon	qs til 100 %	qs til 1 ml

Tabell 4.2

**Partikkelstørrelsesdata for en representativ serie av
triamcinolonacetonsuspensjon FID 110300**

5

Sammen- setning	Partikkelstørrelse (μm) x_{10} (ved Microtrac)	Partikkelstørrelse (μm) x_{50} (ved Microtrac)	Partikkelstørrelse (μm) x_{90} (ved Microtrac)
K	1,6	5,6	10,8

Tabell 4.3

Sprøytetrykkraftdata for triamcinolonacetonsid steril suspensjon

10

(1 ml tuberculinsprøyte med 30 GA x 1/2" nål)

Sammensetning	Gjennomsnittlig belastning lbs trykkraft (standard avvik)	Maksimal belastning lbs trykkraft
K	0,55 (0,205)	1,1 (ingen tetting forekom)

PATENTKRAV

1. Vandig suspensjonssammensetning som særlig er egnet for injeksjon inn i øyet, hvor suspensjonssammensetningen ikke inneholder et konserveringsmiddel, har en pH fra 6-7,5, en viskositet på 2-12 cps, og en grad av flokkulering større enn 5, og hvor suspensjonssammensetningen består i alt vesentlig av:
 - a) 3,5-4,5 % (vekt/volum) triamconolonacetonid med en gjennomsnittlig volumdiameter på 3-10 μm ;
 - b) 0,45-0,55 % (vekt/volum) natriumkarboksymetylcellulose;
 - c) 0,002-0,02 % (vekt/volum) polysorbat 80;
 - d) ett eller flere farmasøytisk aksepterbare kloridsalter som tonisitetstjusterende midler i en total mengde som er tilstrekkelig til å bevirke at suspensjonssammensetningen har en osmolalitet fra 250-350 mOsm;
 - e) et buffermiddel;
 - f) vann for injeksjon; og
 - g) eventuelt et pH-justerende middel for å justere pH til 6-7,5.
2. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor suspensjonssammensetningen har en grad av flokkulering som er større enn 6, foretrukket større enn 7.
3. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av triamcinolonacetonid er 4 % (vekt/volum).
4. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor natriumkarboksymetylcellulosen har en molekylvekt slik at en 2 % (vekt/volum) oppløsning av natriumkarboksymetylcellulosen i vann ved 25°C har en viskositet på 25-50 cps.
5. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av natriumkarboksymetylcellulose er 0,5 % (vekt/volum).
6. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av polysorbat 80 er 0,01-0,02 % (vekt/volum), foretrukket 0,015 % (vekt/volum).

7. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor suspensjonssammensetningen omfatter natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumklorid og magnesiumklorid, foretrukket 0,4-0,6 % (vekt/volum) natriumklorid, 0,05-0,1 % (vekt/volum) kaliumklorid, 0,04-0,06 % (vekt/volum) kalsiumklorid, og 0,01-0,04 % (vekt/volum) magnesiumklorid.
8. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor buffermidlet omfatter natriumacetat og natriumcitrat.
9. Suspensjonssammensetning ifølge krav 1, hvor suspensjonssammensetningen har en viskositet på 2-9 cps, foretrukket 2-8 cps.
10. Suspensjonssammensetning som i alt vesentlig består av:
- a) 3,5-4,5 % (vekt/volum) av triamcinolonacetamid, hvor legemidlet har en gjennomsnittlig volumn diameter på 3-10 μm ;
 - b) 0,45-0,55 % (vekt/volum) natriumkarboksymetylcellulose;
 - c) 0,002-0,02 % (vekt/volum) polysorbat 80;
 - d) ett eller flere farmasøytisk aksepterbare kloridsalter som tonisitetjusterende midler;
 - e) vann for injeksjon;
 - f) eventuelt et buffermiddel; og
 - g) eventuelt et pH-justerende middel for å justere pH til 6-7,9, for anvendelse i en metode for å øke visualisering av glasslegemet under vitrektomi, som omfatter administrering ved intravitreal injeksjon for å avlevere fra 1 til 4 mg triamcinolonacetamid.