



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2306977 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	09754864.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.05.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.05.30, EP, 08397513
(84)	Utpekte stater	AL 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Santen Pharmaceutical Co., Ltd, 9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku, Osaka-shiOsaka 533-8651, JP-Japan Asahi Glass Company, Limited, Shin-Marunouchi Building 1-5-1 Marunouchi, Chiyoda-kuTokyo 100-8405, JP-Japan
(72)	Oppfinner	REUNAMAKI, Timo, Jakalakatu 4, FI-33820 Tampere, FI-Finland PELLINEN, Pertti, Simunantie 12C7, FI-33880 Lempaala, FI-Finland OKSALA, Olli, Hirvikatu 24 E 20, FI-33240 Tampere, FI-Finland LEHMUSAAARI, Kari, Silakatu 3, FI-33580 Tampere, FI-Finland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FREM GANGSMÅTE OG SAMMENSETNING FOR Å BEHANDLE OKULÆR HYPERTENSJON OG GRØNN STÆR
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 321 144 EP-A- 1 825 855 WO-A-00/03736 BRASNU E ET AL.: "In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line" CURRENT EYE RESEARCH, vol. 33, no. 4, April 2008 (2008-04), pages 303-312, XP009108708 KUPPENS E V M ET AL.: "Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma" BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 79, 1995, pages 339-342, XP009108698

BESKRIVELSE

OPPFINNELSENS FAGOMRÅDE

[0001] Den nærværende oppfinnelsen gjelder en konserveringsmiddelfri oftalmisk vannholdig kombinasjon som inneholder prostaglandin (heretter omtalt som PG), F2 α -analoger for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær, til en fremgangsmåte for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær ved å gi kombinasjonen til en kaus som hadde behov for slik behandling, og for en fremgangsmåte for å øke vannløseligheten og forbedre stabiliteten på PGF2 α -analoger i en vannholdig komposisjon.

BAKGRUNN

[0002] PGF2 α -analoger har vært allment anvendt for behandling av grønn stær og okulær hypertensjon fordi de senker intraokulært press samtidig som de har svært lave systemiske bivirkninger. PGF2 α -analoger inkluderer alle kjente PGF2 α -analoger som for eksempel tafluprost, latanoprost, klorprofam unoproston, travoprost, bimatoprost og analogene angitt i US 5,886,035, US 5,807,892, US 6,096,783.

[0003] Tafluprost er en ny generasjon fluorisert PGF2 α -klorprofamesteranalog som er et potent okulær hypotensivt middel (EP 0 850 926).

[0004] Konsentrasjonen av PGF2 α -analoger benyttes for å behandle grønn stær er svært lav. For eksempel er den effektive konsentrasjonen av tafluprost fra 0,0005 til 0,005 (w/v), fortrinnsvis rundt 0,0015%, i en oftalmisk kombinasjon er funnet tilstrekkelig for behandling av okulær hypertensjon og grønn stær. Imidlertid er lipofile substanser PGF2 α -analoger slik som tafluprost er troendes til å absorberes i harpiksholdige (plastikk) emballasje eller flasker som vanligvis benyttes til å lagre oftalmiske løsninger, og dermed senkes den allerede lave medikamentkonsentrasjonen i den oftalmiske løsningen ytterligere.

Konserveringsmidler

[0005] Konserveringsmidler som viser tilstrekkelig antimikrobisk virkning på bakterier og sopp har tradisjonelt blitt benyttet i oftalmiske kombinasjoner. I tillegg er konserveringsmidlene påkrevet for å være stabile og fortrinnsvis homogenisere og stabilisere kombinasjonen ved å påvirke ingrediensene, for eksempel ved å finfordele eller løse opp ingrediensene homogent inn i bindemiddelet eller basen (se EP 0 969 846, EP 1 916 002 og EP 1 547 599). For tiden er de mest vanlige konserveringsmidlene i oftalmiske løsninger som er kommersielt tilgjengelige benzalkon (BAK) og andre kvartære ammoniumsalter. Andre farmasøytisk akseptable konserveringsmidler for oftalmiske løsninger er for eksempel borsyre-polyol-sinkklorid (EP 1 115 406) eller kloroksid-forbindelser (EP 1 905 453), klorheksidinglukonat, benzetoniumklor, sorbinsyre, kaliumsorbat, etyl p-hydroksybenzoat og butyl p-hydroksybenzoat.

[0006] Konserveringsmidler er imidlertid også kjent for å være en viktig faktor i årsakslæren for keratokonjunktive lidelser, og for sikkerhets skyld er det foretrukket at konsentrasjonen av et konserveringsmiddel slik som benzalkon (BAK) er så lavt som mulig. Konserveringsmiddelfrie oftalmiske løsninger har også blitt utviklet.

[0007] På den andre siden har BAK bidratt til å forebygge forringelse av prostaglandin og den hemmer absorpsjon av prostaglandin inn i de harpiksholdige emballasjeveggene. Absorpsjon av tafluprost og andre PGF2 α -analoger inn i de harpiksholdige emballasjeveggene har spesielt vært et problem når emballasjen er laget av polyetylen. På grunn av dennes egenskaper, slik som tilstrekkelig fleksibilitet, mykhet, produksjonsvennlighet og brukervennlighet er polyetylen det foretrukke materialet for emballering av oftalmiske kombinasjoner, spesielt i enhetsdoseform.

[0008] I tillegg er absorpsjon av PGF2 α -analoger inn i harpiksholdige emballasjevegger avhengig av emballasjeveggenes overflateareale. En enhetsdoseform-tilberedelse omfatter svært små mengder oftalmiske kombinasjoner og kontaktområdet for tilberedelsen i forhold til emballasjen er svært stor. Dermed er absorpsjon av PGF2 α -analogene inn i emballasjeveggene et betydelig problem for enhetsdose-tilberedelser.

[0009] Derfor har det i praksis vært umulig å preparere stabile, konserveringsmiddelfrie oftalmiske løsninger som inneholder PGF2 α -analoger og som kan emballeres og

lagres i emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen før den nåværende oppfinnelsen. I henhold til EP 1011728 er vandige prostaglandin-kombinasjoner emballert i polypropylen-emballasje mer stabile enn de som er emballert i polyetylen-emballasje. Basert på stabilitetsresultatene i den nevnte offentliggjøringen vil en person som er kjent i faget være avskrekket fra å velge polyetylen som emballeringsmateriale og mest sannsynlig nekte å benytte polyetylen, spesielt for alle svært lipofile forbindelser slik som PGF2 α -analoger. Polypropylenpolyetylen-kopolymerer omfatter polyetylen som en underordnet komponent er også mulig, men viser ikke til polyetylen som enemateriale eller som en viktig harpikskomponent (EP 1 829 545).

[0010] Videre er nesten alle PGF2 α -analoger så og si uoppløselige i vann. Det er dermed også nødvendig å løse problemet med løslarhet til vann for å utforme PGF2 α -analoger i oftalmiske løsninger, spesielt for enhetsdose-tilberedelser. I EP 1 321144 og US 2007/248697 har en ikke-ionisk overflateaktivt stoff blitt tilsatt til den oftalmiske løsningen for å forhindre at en prostaglandin-derivativ fra å adsorberes av en harpiksholdig emballasje. Andre forsøk på å kompensere for vanskelighetene i å formulere svært lipofile prostaglandin-analoger i vann er beskrevet i EP 0 969 846, EP 1 666 043, EP 1 011 728 og WO 2007/042262, men de nevner ikke en konserveringsmiddel-fri kombinasjon.

[0011] Det er derfor et mål for den nærværende oppfinnelsen å gi en oftalmisk vandig løsning som omfatter PGF2 α -analoger og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler karakterisert ved at absorpsjonen av PGF2 α -analoger til den harpiksholdige emballasjen som i all vesentlighet omfatter polyetylen forhindres og karakterisert ved at nevnte analoger forblir oppløselige, stabile og biologisk tilgjengelig i en konserveringsmiddelfri tilberedelse. Den vandige oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen gir en vesentlig klinisk fordel siden det i øyeblikket er et udekket klinisk behov for konserveringsmiddelfrie prostaglandin-øyedråper for pasienter med grønn stær.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

[0011] Den nærværende oppfinnelsen gjelder en vandig oftalmisk løsning for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær, omfattende en PGF2 α -analog som en aktiv ingrediens, karakterisert ved at den nevnte oftalmiske vandige løsning inneholder

et ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmiddel og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen.

[0013] Den nærværende oppfinnelsen gjelder også en fremgangsmåte for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær ved å gi en vandig oftalmisk løsning som omfatter en PGF2 α -analog som en aktiv ingrediens av løsningen til en kasus som hadde behov for slik behandling, karakterisert ved at den oftalmiske løsningen inneholder ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmiddel og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler.

[0014] Videre gjelder den nærværende oppfinnelsen anvendelse av en PGF2 α -analog i produksjon av en oftalmisk vandig løsning for behandling av okulær hypertensjon og grønn stær, karakterisert ved at den nevnte oftalmiske løsningen omfatter et ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmidler og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler og er emballert i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen.

[0015] Et annet mål for oppfinnelsen er en fremgangsmåte for å øke vannløseligheten og forbedre stabiliteten på PGF2 α -analoger i en vandig oftalmisk løsning, omfattende trinnene med å forberede en vannholdig oftalmisk løsning som inneholder PGF2 α -analog, ikke-ionisk overflate-aktivt stoff, stabiliseringsmiddel og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, og emballere den konserveringsmiddelfrie oftalmiske løsningen i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen.

[0016] I denne beskrivelsen betyr «i all vesentlighet ingen konserveringsmidler» og «konserveringsmiddelfri» at løsningen ikke omfatter noen konserveringsmidler, eller at løsningen omfatter en konsentrasjon av konserveringsmidler som ikke er sporbart eller som ikke gir en konserverende effekt.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0017]

Figurene 1-3 viser virkningen av polysorbat 80 (Tween 80; PS) på absorpsjonen av konserveringsmiddelfri tafluprost på polyetylenemballasje med lav tetthet

ved tre ulike konsentrasjoner på polysorbat ved henholdsvis 5 °C, 25 °C og 40 °C.

Figur 4 viser konsentrasjonen på syreformen av tafluprost i vandig humor hos kanin etter en enkelt instillasjon av BAK-bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning [BAK(+)], ikke-bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning som inneholder 0,20 % polysorbat 80 [BAK(-) 0,2 % polysorbat 80] eller ikke-bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning som inneholder 0,05 % polysorbat 80 [BAK(-) 0,05 % polysorbat 80]. Barene viser standardfeil i gjennomsnittet på tafluprost-syreformkonsentrasjonen ved hvert tidspunkt og asteriskene viser statistisk signifikante ulikheter i tafluprost-syreformkonsentrasjoner mellom BAK(-) 0,2 % polysorbat 80 og BAK(-) 0,05 % polysorbat 80 løsninger ($p < 0,05$ med $N=8$).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0018] Ikke-ioniske overflateaktivt stoff tilsettes den oftalmiske løsningen i henhold til oppfinnelsen for solubiliseringseffekten og for å forhindre absorpsjon av PGF2 α -analoger inn i de harpiksholdige emballasjeveggene. Eksempler på ikke-ioniske overflateaktive stoff er polyoksyetylenfettsyrer slik som polysorbat 80 [poly(oksyetylen)sorbitan monooleat], polysorbat 60 [poly(oksyetylen)sorbitan monostearat], polysorbat 50 [poly(oksyetylen)sorbitan monopalmittat], poly(oksyetylen)sorbitan monolaurat, poly(oksyetylen)sorbitan trioleat and polysorbat 65 [poly(oksyetylen)sorbitan tristearat], polyoksyetylen herdet lakserolje slik som polyoksyetylen herdet lakserolje 10, polyoksyetylen herdet lakserolje 40, polyoksyetylen herdet lakserolje 50 og polyoksyetylen herdet lakserolje 60, polyoksyetylen polyoksypropylen glykoler slik som polyoksyetylen (160) polyoksypropylen (30) glykol [poloksamer F68], polyoksyetylen (42) polyoksypropylen (67) glykol [poloksamer P123], polyoksyetylen (54) polyoksypropylen (39) glykol [poloksamer P85], polyoksyetylen (196) polyoksypropylen (67) glykol [poloksamer F127] og polyoksyetylen (20) polyoksypropylen (20) glykol [poloksamer L-44], polyoksy 40 stearat og stearat- og sukrosefettsyrer. Ikke-ioniske overflateaktive stoff kan brukes alene eller i kombinasjon. Et foretrukket eksempel på ikke-ioniske overflateaktive stoff er

polysorbat 80 [poly(oxyethylene)sorbitan monooleate]. Andre foretrukkede ikke-ioniske overflateaktive stoff er polyoksyetylenherdet lakserolje 60 og polyoksyyl 40 stearat.

[0019] Mengden av ikke-ioniske overflateaktiv(e) stoff i den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen kan velges avhengig av mengden og prostaglandin-analogtypen og de(t) spesifikke overflateaktive stoff(et) og er innenfor kompetansen til en person i faget. Konsentrasjonen for polysorbat 80 er for eksempel innen rekkeviden 0,05 til 0,5 % (w/v), og mer foretrukket 0,05 til 0,1 % og mest foretrukket 0,075 %. De nærverende oppfinnerne har også funnet at dersom konsentrasjonen av det ikke-ioniske overflateaktive stoffet er for høy, så har det en irriterende effekt på hornhinnens epitellag og har en negativ effektiv på den biologiske tilgjengeligheten til prostaglandinen fra den oftalmiske løsningen. For eksempel er den øvre, mulige grensen på tafluprost 0,5 % på den ikke-ioniske overflateaktive stoffet polysorbat 80.

[0020] Den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen omfatter også stabiliseringsmiddel for å hemme nedbryting av PGF2 α -analoger i den oftalmiske løsningen. Foretrukne eksempler på stabiliseringsmiddel er etylendiamin-tetraeddiksyresalter, slik som dinatrium edetat og dibutylhydroksytoluen. Også andre stabiliseringsmidler, slik som natriumnitrat, askorbinsyre, L-natriumnitratstearat, natriumhydrogensulfitt, alfa-tioglyserol, isoaskorbinsyre, cysteinhydroklorid, sitronsyre, tokoferolacetat, kaliumdiklorisocyanurat, 2,6-di-t-butyl-4-metylfenol, søyabønnelecitin, natriumtioglykolat, natriumtiomalat, naturlig vitamin E, tokoferol, askorbylpastyminat, natriumpyrosulfitt, butylhydrokanisol, 1,3-butylenglykol, pentaerytyltetrakis[3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroksyfenyl)]propionat, propylgallussyre, 2-merkaptobenzimidazol og oksykinolinulfat kan benyttes.

[0021] Mengden av stabiliseringsmiddel i den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen kan velges avhengig av det spesifikke stabiliseringsmiddelet og er innenfor kompetansen til en person i faget. Konsentrasjonen for stabiliseringsmiddelet for dinatriumdinatriumedetat er vanligvis fra 0,005 til 0,2 % (w/v), mer foretrukket 0,01 til 0,1 % og mest foretrukket ca. 0,05 %.

[0022] Tafluprost en foretrukket PGF2 α -analog for anvendelse i en oftalmisk vandig

løsning i følge oppfinnelsen. Imidlertid, alle kjente PGF2 α -analoger, spesielt andre omegakjedefenyling-substitutt PGF2 α -analoger slik som latanoprost, travoprost og bimatoprost eller kan en blanding av to eller flere prostaglandiner også benyttes. Alternative legemidler som anvendes i den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen er andre prostaglandiner og deres derivativer slik som prostaglandin E og dennes analoger (se US 6,344,477 og henvisninger deri). Kombinasjoner av prostaglandiner eller analoger og andre legemidler for øyne, som for eksempel β -blockingmidler slik som timolol er også mulige.

[0023] Mengden av PGF2 α -analoger i den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen kan velges avhengig av den spesifikke prostaglandinen, sykdommen som skal behandles og symptomene. Mengden for tafluprost er for 0,0001 til 0,01 %, og mer foretrukket 0,0005 til 0,0025 % og mest foretrukket 0,0010 til 0,0025 % (w/v) er ansett som tilstrekkelig. Foretrukkede konsentrasjoner av andre PGF2 α -analoger for å behandle grønn stær er fra 0,001 til 0,004 % for travoprost, rundt 0,005 % for latanoprost, rundt 0,03 % for bimatoprost og rundt 0,15 % for unoproston.

[0024] Den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen kan også omfatte konvensjonelle vehikler som anvendes i oftalmiske kombinasjoner, slik som bufferløsninger, løsemiddel, surhetsregulerende midler, tonisitettsmidler og lignende. Eksempler på stabile bufferløsninger inkluderer, men er ikke begrenset til, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, borsyre, sitronsyre eller ϵ -aminokapronsyre. Spesifikke eksempler på tonisitettsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til glyserol, sorbitol, mannitol og andre sukkeralkoholer, propylenglykol, natriumklorid, kaliumklorid og kalsiumklorid.

[0025] pH i den oftalmiske vandige løsningen i følge oppfinnelsen er fortrinnsvis fra 4 til 8, mer foretrukket fra 5 til 7. Vanlige surhetsregulerende midler som natriumhydroksid og/eller saltsyre kan brukes som surhetsregulerende midler.

[0026] Materialet i den harpiksholdige emballasjen omfatter i all vesentlighet polyetylen. Emballasjematerialet kan inneholde minimale mengder andre materialer enn polyetylen, for eksempel polypropolen, polyetylentereftalat, polyvinylklorid, akrylharpiks, polystyren, polymetyl, metakrylsyreester og nylon 6. Mengden av nevnte materialer er fortrinnsvis ikke mer enn rundt 5 til 10 % av det totale emballasje-

materiallet.

Polyetylen er klassifisert i flere typer etter tetthet, henholdsvis polyetylen med lav tetthet (LDPE), polyetylen med middels tetthet (MDPE), polyetylen med høy tetthet (HDPE), etc., og disse polyetylentypene er inkludert i denne oppfinnelsen. Det foretrukne polyetylen er LDPE.

[0027] Emballasje for emballering og lagring av vandig oftalmisk løsning i følge oppfinnelsen inkluderer alle emballasjeformer som er passende for forbrukervennlig lokal oftalmisk anvendelse. Derfor kan emballasjen for eksempel velges fra gruppen som omfatter flasker, tuber, ampuller, dråpetellere og væskebeholdere, i enhetsdoseform eller flerdoseform. Den vandige oftalmiske løsningen er i en enkelt dose eller enhetsdoseform i følge en foretrukket utforming av oppfinnelsen.

[0028] Emballasjen for den oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen er fortrinnsvis produsert ved hjelp av ekstruderingsformblåsings-metoden. Ekstruderingsformblåsing gir en jevnere indre emballasjeoverflate sammenlignet med sprøyteformblåsing som vanligvis brukes til å produsere for eksempel flerdose-polyetylenflasker. Den jevnere, indre overflaten gir bedre kjemisk stabilitet på prostaglandinene i polyetylen-emballasjen sammenlignet med polyetylenemballasjen produsert med sprøyteformblåsing. Videre, når enhetsdoseemballasje benyttes er de ofte sterilisert med varme under formblåsingsprosessen og det er ikke behov for noen ytterligere sterilisering av emballasjen. Dette forbedrer også stabiliteten på proaglandinene i enhetsdoseemballasje (se EP 1 825 855 og EP 1 349 580).

[0029] I allmenhet har emballasje for en oftalmisk enhetsdose produsert ved formblåsingsmetoden et volum på rundt 1 ml og den fylles med 0,2 til 0,5 ml løsning. En stor variasjon av former på slike emballasjer er kjent. Typiske eksempler er sett i US 5,409,125 og US 6,241,124.

På tross av at enhetsdose-emballasje er foretrukket for formålet med oppfinnelsen, den vandige oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen forblir oppløselig, stabil og biotilgjengelig i væskebeholdere for dispensering av små mengder bakteriefri væske eller i enhver annen emballasje type karakterisert ved at den oftalmiske løsningen er i kontakt med emballasjematerialet som i all vesentlighet omfatter polyetylen. Slike væskebeholdere er for eksempel offentliggjort i US 5,614,172.

[0030] Den konserveringsmiddelfrie oftalmiske løsningen i følge oppfinnelsen lagres ved romtemperatur i passende emballasje nevnt ovenfor, inkludert enhetsdosepipetter og -beholdere. Stabilitetsstudier har vist at en konserveringsmiddelfri vandig oftalmisk tafluprostløsning i følge oppfinnelsen er stabile i en polyetylen-emballasje for en lang tid, minst 12 måneder ved 25 °C og minst 30 måneder ved 5 °C.

[0031] En foretrukket utforming i følge oppfinnelsen er en vandig oftalmisk løsning for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær, som omfatter
0,0001 - 0,01 % w/v PGF2 α -analoger;
0,05 - 0,5 % w/v ikke-ionisk overflateaktivt stoff,
0,005 - 0,2 % w/v stabiliseringsmiddel,
og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, og
valgfrie bufferløsninger, surhetsregulerende middel og tonisitettsmidler som vanligvis benyttes i oftalmiske løsninger, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen.

[0032] De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen uten å begrense den på noen måte.

Eksempel 1.

[0033] Figurene 1-3 viser virkningen av ikke-ioniskoverflateaktivt stoff på absorpsjonen av konserveringsmiddelfri tafluprost på polyetylenemballasje med lav tetthet i 20 uker ved 5 °C, 25 °C og 40 °C. Tre ulike konsentrasjoner på polysorbat, henholdsvis 0.05 %, 0.075 % og 0.1 % ble benyttet. Kombinasjonen av den konserveringsmiddelfrie vandige tafluprost formuleringen men polysorbat 80 var 0,0015 % tafluprost, 2,25 % glyserol, 0,2 % natriumdihydrogenfosfatdihydrat, 0,05 % dinatriumedetat og natriumhydroksid og/eller saltsyre for å justere pH til 5,0 – 6,7.

[0034] Beholder-delen av enhetsdose-emballasjen (LDPE) ble fylt med 0,3 ml av kombinasjonen tilberedt ovenfor og den øverste delen av emballasjen (LDPE) ble forseglet med varme. Det indre volumet på enhetsdose-emballasjen var rundt 1 ml. Emballasjen var emballert inne i papirbelagt aluminium-polyetylenfolie og lagret i kjøleskap eller inkubator.

[0035] Den gjenstående konsentrasjonen av tafluprost ble målt ved væskechromatografi (HPLC). Resultatene er vist i figurene 1 -3. Resultatene viser at konsentrasjonen av polysorbat påvirker absorpsjonen av tafluprost inn i polyetylenen. Polysorbat (0,05 til 0,1 %) hemmer absorpsjonen av tafluprost, spesielt ved en forhøyet temperatur (40 °C). En mengde på 0,075 til 0,1 % polysorbat viser gode hemmende effekter på absorpsjon av tafluprost.

Eksempel 2.

[0036] Konsentrasjonen på syreformen av tafluprost i vandig humor hos kanin etter en enkelt instillasjon av

- 1) bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning som inneholder 0,01 % BAK og 0,05 % polysorbat 80, eller
- 2) ikke-bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning som inneholder 0,20 % polysorbat 80
- 3) eller ikke-bevart 0,0015 % tafluprost oftalmisk løsning som inneholder 0,05 % polysorbat 80

ble studert.

[0037] Konsentrasjonen av ingrediensene med unntak av polysorbat 80 i ikke-bevarte løsninger var som følger: 2,25 % glyserol, 0,2 % natriumdihydrogenfosfatdihydrat, 0,05 % dinatriumedetat og natriumhydroksid og/eller saltsyre for å justere pH til 5,0 til 6,7.

[0038] Kaniner mottok den oftalmiske løsning som er beskrevet ovenfor. Kaninene ble ofret ved hvert tidspunkt (4 dyr per behandling per tidspunkt) og vandig væskeprøve ble tatt. Konsentrasjonen av tafluprostsyreform ble målt ved bruk av validert LC-MS/MS-metode.

[0039] Resultatet (N=8 for hver testløsning per tidspunkt) er vist i figur 4. Fra resultatene kan man se at mengden ikke-ionisk overflateaktivt stoff påvirker okulær biotilgjengelighet. Når mengden ikke-ionisk overflateaktivt stoff overskrider en viss grense begynner penetreres den aktive ingrediensen i den vandige humoren å avta.

Dermed må mengden av ikke-ionisk overflateaktivt stoff balanseres for på den ene side å minimere absorpsjonen av PGF2 α -analogen inn i emballasjeveggen og på den andre side å maksimere okulær biotilgjengelighet.

PATENTKRAV

1. Oftalmisk vandig løsning for å behandle okulær hypertensjon og grønn stær, omfattende en PGF2 α -analog som en aktiv ingrediens, **karakterisert ved at** den nevnte oftalmiske vandige løsning inneholder et ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmiddel og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen og er fremstillet ved ekstruderingsformblåsingsmetode.
2. Oftalmisk vandig løsning i følge krav 1, hvori PGF2 α -analogen velges fra gruppen som omfatter latanoprost, klorprofam unoproston, travoprost, bimatoprost og tafluprost eller en blanding av to eller flere av disse.
3. Oftalmisk vandig løsning i følge krav 1, hvori PGF2 α -analogen er tafluprost.
4. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 3, i en emballasje som omfatter små mengder polypropen, polyetylentereftalat, polyvinylklorid, akrylharpiks, polystyren, polymetylmetakrylat og nylon 6.
5. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 4, hvori det ikke-ioniske overflateaktive stoffet velges fra en gruppe omfattende polyoksyetylenfettsyrer slik som polysorbat 80 [poly(oksyetylen)sorbitan monooleat], polysorbat 60 [poly(oksyetylen)sorbitan monostearat], polysorbat 50 [poly(oksyetylen)sorbitan monopalmitat], poly(oksyetylen)sorbitan monolaurat, poly(oksyetylen)sorbitan trioleat and polysorbat 65 [poly(oksyetylen)sorbitan tristearat], polyoksyetylen herdet lakserolje slik som polyoksyetylen herdet lakserolje 10, polyoksyetylen herdet lakserolje 40, polyoksyetylen herdet lakserolje 50 og polyoksyetylen herdet lakserolje 60, polyoksyetylen polyoksypropylen glykoler slik som polyoksyetylen (160) polyoksypropylen (30) glykol [poloksamer F68], polyoksyetylen (42) polyoksypropylen (67) glykol [poloksamer P123], polyoksyetylen (54) polyoksypropylen (39) glykol [poloksamer P85], polyoksyetylen (196) polyoksypropylen (67) glykol [poloksamer F127] og polyoksyetylen (20) polyoksypropylen (20) glykol [poloksamer L-44], polyoksyetyl 40 stearat og stearat- og

sukrosefettsyrer.

6. Oftalmisk vandig løsning i følge krav 5, hvori det ikke-ioniske overflateaktivt stoff er polysorbat 80 eller lakserolje.

7. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 6, hvori mengden av ikke-ioniske overflateaktivt stoff er fra 0,05 til 0,5 % (w/v), fortrinnsvis fra 0,05 til 0,1 % (w/v), og mer foretrukket rundt 0,075 % (w/v).

8. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 7, hvori stabiliseringsmiddelet er valgt fra gruppen som består av etylendiamin-tetraeddiksyresalter derav, natriumnitrat, askorbinsyre, L-natriumnitratstearat, natriumhydrogensulfitt, alfa-tioglyserol, isoaskorbinsyre, cysteinhydroklorid, sitronsyre, tokoferolacetat, kaliumdiklorisocyanurat, 2,6-di-t-butyl-4-metylfenol, søyabønnelecitin, natriumtioglykolat, natriumtiomalat, naturlig vitamin E, tokoferol, askorbylpastyminat, natriumpyrosulfitt, butylhydrokanisol, 1,3-butynglykol, pentaerytyltetrakis[3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroksyfenyl)]propionat, propylgallussyre, 2-merkaptobenzimidazol og oksykiinolinsulfat.

9. Oftalmisk vandig løsning i følge krav 8, hvori stabiliseringsmiddelet er dinatriumedetat.

10. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 9, hvori mengden av stabiliseringsmiddelet er fra 0,005 til 0,2 % (w/v), fortrinnsvis fra 0,01 til 0,1% (w/v), og mer foretrukket rundt 0,05% (w/v).

11. Oftalmisk vandig løsning i følge krav 1, i form av en enkeltdose.

12. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 1 til 11, omfatter minst én farmasøytisk aktiv tilleggssubstans, slik som timolol.

13. Oftalmisk vandig løsning omfattende
0,0001 – 0,01 % w/v PGF2 α -analog;
0,05 – 0,5 % w/v ikke-ionisk overflateaktivt stoff,

0,005 – 0,2 % w/v stabiliseringsmiddel, og valgfrie buffermiddel, surhetsregulerende midler og tonisitetmidler som vanligvis anvendes i oftalmiske løsninger, i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen eller i kontakt med emballasjemateriale som i all vesentlighet omfatter polyetylen hvori den nevnte emballasje er produsert ved ekstruderingsformblåsing.

14. Oftalmisk vandig løsning omfattende

0,0010 – 0,0015 % w/v tafluprost,

0,05 – 0,1 % w/v polysorbat 80,

0,01 – 0,1 % w/v dinatrium edetat, og

valgfrie buffermiddel, surhetsregulerende midler og tonisitetmidler som vanligvis anvendes i oftalmiske løsninger, i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen eller i kontakt med emballasjemateriale som i all vesentlighet omfatter polyetylen hvori den nevnte emballasje er produsert ved ekstruderingsformblåsing.

15. Oftalmisk vandig løsning omfattende

0,0015 % w/v tafluprost,

0,075 % w/v polysorbat 80,

0,05 % w/v dinatrium edetat,

2,25 % w/v glyserol,

0,2 % w/v natriumdihydrogenfosfatdihydrat,

surhetsregulerende midler og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen eller i kontakt med emballasjemateriale som i all vesentlighet omfatter polyetylen, hvori den nevnte emballasje er produsert ved ekstruderingsformblåsing.

16. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 13 til 15, i en emballasje som omfatter små mengder polypropen, polyetylentereftalat, polyvinylklorid, akrylharpiks, polystyren, polymetylmetakrylat og nylon 6.

17. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 13 til 15, i form av en enkeltdose eller enhetsdoseform.

18. Oftalmisk vandig løsning i følge ett av kravene 13 til 15, i form av væskedispenser.

19. Fremgangsmåte for å øke vannløseligheten og forbedre stabiliteten på PGF2 α -analoger i en vandig oftalmisk løsning, omfattende trinnene med å forberede en vannholdig oftalmisk løsning som inneholder PGF2 α -analog, ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmiddel og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler, og emballere den konserveringsmiddelfrie oftalmiske løsningen i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen eller i kontakt med emballasjemateriale som i all vesentlighet omfatter polyetylen, hvori den nevnte emballasje er produsert ved ekstruderingsformblåsing.

20. Anvendelse av PGF2 α -analoger i produksjon av en oftalmisk vandig løsning for behandling av okulær hypertensjon og grønn stær, hvori den nevnte oftalmiske løsningen omfatter et ikke-ionisk overflateaktivt stoff, stabiliseringsmidler og i all vesentlighet ingen konserveringsmidler og er emballert i en emballasje som i all vesentlighet omfatter polyetylen eller i kontakt med emballasjemateriale som i all vesentlighet omfatter polyetylen, hvori den nevnte emballasje er produsert ved ekstruderingsformblåsing.

FIG.1

Tafluprost-absorpsjon ved 5 C

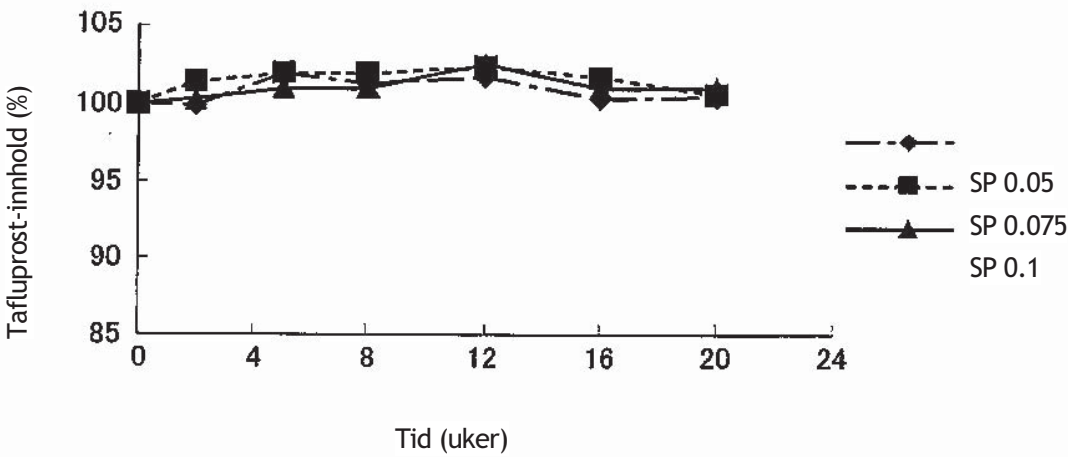
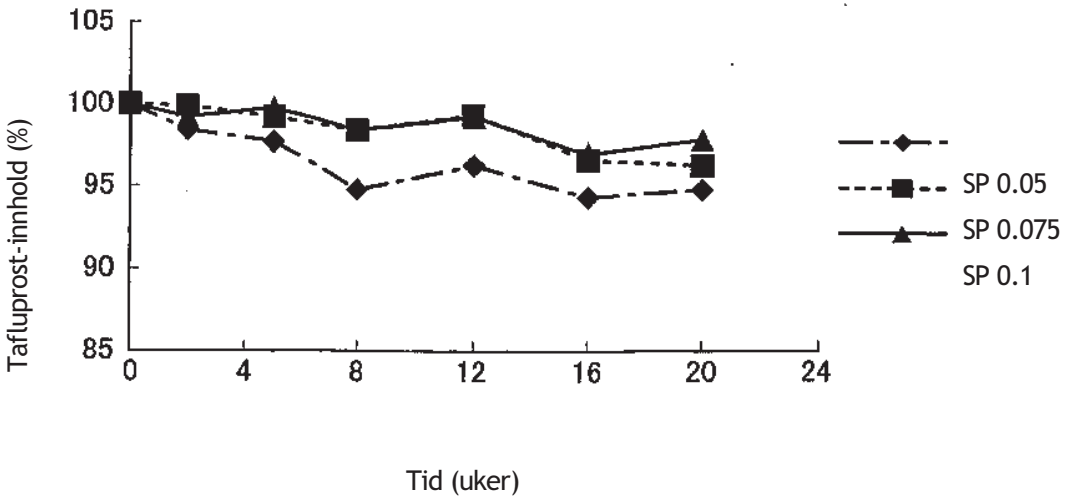


FIG.2

Tafluprost-absorpsjon ved 25 C



17

FIG.3

Tafluprost-absorpsjon ved 40 C

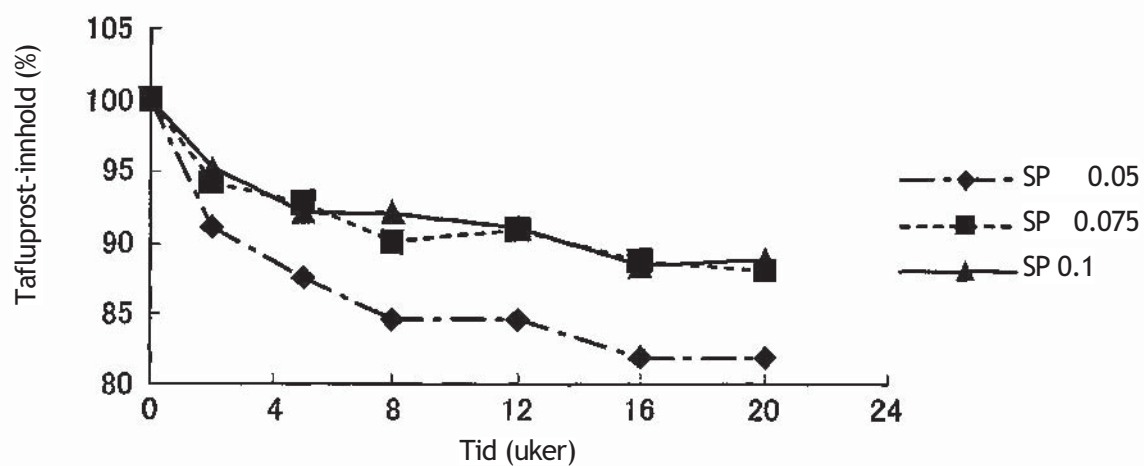


FIG.4

