



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2442790 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.06.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.26
(86)	Europeisk søknadsnr	10727317.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.06.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.04.25
(30)	Prioritet	2009.06.19, US, 218472 P
(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 SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Alcon Research, Ltd., 6201 South Freeway, Mail Code TB4-8, Fort Worth, TX 76134-2099, US-USA
(72)	Oppfinner	KABRA, Bhagwati P., 2205 Eagles Nest Drive, EulessTX 76039, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Vandig farmasøytisk sammensetning inneholdende borat polyol komplekser
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-98/52579 WO-A1-2008/002118 WO-A2-2009/117242 WO-A2-2009/117316 US-A- 5 505 953 US-A- 6 011 062 US-B1- 6 743 439 ADDITIVITY STUDY GROUP FELDMAN ET AL: "Comparison of the Ocular Hypotensive Efficacy of Adjunctive Brimonidine 0.15% or Brinzolamide 1% in Combination with Travoprost 0.004%" OPHTHALMOLOGY, J. B. LIPPINCOTT CO., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 114, no. 7, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 1248-1254.E2, XP022137571 ISSN: 0161-6420

Teknisk område til oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske sammensetninger som inneholder borat-polyol-komplekser for å forbedre preservering av sammensetningene. Mer spesifikt vedrører foreliggende oppfinnelse vandige farmasøytiske sammensetninger (f.eks. multidose oftalmiske sammensetninger) inneholdende to eller flere forskjellige polyoler i sammenheng med borat og et konserveringsmiddel, spesielt benzalkoniumklorid (BAC).

Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot farmasøytiske sammensetninger formulert slik at de har tilstrekkelig antimikrobiell aktivitet for å tilfredsstille konserveringskravene i United States Pharmacopeia ("USP"), og analoge retningslinjer i andre land. Evnen til å oppnå konservering er basert på en unik kombinasjon av formuleringskomponenter, og spesielt anvendelsen av to eller flere forskjellige polyoler i kombinasjon med borat og et konserveringsmiddel, spesielt BAC.

Mange farmasøytiske sammensetninger må være sterile (dvs. vesentlig frie for bakterier, sopp og andre patogene mikroorganismer). Eksempler på slike sammensetninger inkluderer: løsninger og suspensjoner som blir injisert inn i kroppene til mennesker eller andre pattedyr; kremer, lotioner, løsninger eller andre prepareringer som blir topisk påført på sår, abrasjoner, brannsåre, utslett, kirurgiske innsnitt, eller andre tilstander hvor huden ikke er intakt; og forskjellige typer av sammensetninger som blir påført enten direkte på øyet (f.eks. kunstige tårer, utskyllingsløsninger og medikamentprodukter), eller blir påført innretninger som vil komme i kontakt med øyet (f.eks. kontaktlinser).

Foregående typer av sammensetninger kan bli fremstilt under sterile betingelser via prosedyrer som er velkjente for fagfolk innenfor dette området. Når derimot forpakningen av et produkt blir åpnet, slik at sammensetningen innbefattet deri er eksponert for atmosfære og andre kilder for potensielle mikrobielle kontamineringer (f.eks. hendene til en human pasient), kan steriliteten til produktet bli redusert. Slike produkter blir typisk anvendt multiple ganger av pasienten, og blir derfor ofte referert til å være av "multidose" natur.

Grunnet den hyppige, gjentatte eksponeringen av multidoseprodukter for risiko for mikrobiell kontaminasjon, er det nødvendig å anvende et middel for å forebygge at slik kontaminasjon oppstår. Midlene som blir anvendt kan være: (i) et kjemisk middel

som forebygger proliferasjon av mikrober i en sammensetning, som blir referert til heri som et "antimikrobielt konserveringsmiddel"; eller (ii) et forpakningssystem som forebygger eller reduserer risikoen for at mikrober når en farmasøytisk sammensetning innenfor en beholder.

5

Tidligere multidoser oftalmiske sammensetninger har generelt inneholdt én eller flere antimikrobielle konserveringsmidler for å forebygge proliferasjonen av bakterier, sopp og andre mikrober. Slike sammensetninger kan komme i kontakt med hornhinnen enten direkte eller indirekte. Hornhinnen er spesielt følsom overfor eksogene kjemiske midler. Følgelig, for å minimalisere potensialet for skadelige effekter på hornhinnen, er det foretrukket å anvende antimikrobielle konserveringsmidler som er relativt ikke-toksiske for hornhinnen, og anvende slike konserveringsmidler ved relativt lave konsentrasjoner.

15 Balansering av den antimikrobielle effektiviteten og potensielle toksikologiske effekter til antimikrobielle konserveringsmidler er noen ganger vanskelig å oppnå. Mer spesifikt, kan konsentrasjonen av et antimikrobielt middel nødvendig for konservering av oftalmiske formuleringer fra mikrobiell kontaminasjon danne potensialet for toksikologiske effekter på hornhinnen og/eller andre oftalmiske vev. Anvendelse av lavere konsentrasjoner av antimikrobielle midler generelt er behjelpelig med å 20 redusere potensialet for slike toksikologiske effekter, men de lavere konsentrasjonene kan være utilstrekkelig for å oppnå det nødvendige nivået av biocidal effektivitet (dvs. antimikrobiell konservering). Anvendelsen av et utilstrekkelig nivå av antimikrobiell konservering kan danne potensiale for mikrobiell kontaminasjon.

25

Denne balansen mellom antimikrobiell effektivitet og potensielle toksikologiske effekter til de antimikrobielle konserveringsmidler blir ytterligere mer komplisert ved det faktum at mange antimikrobielle konserveringsmidler er ineffektive når anvendt i sammenheng med noen farmasøytiske eksipienter og/eller noen farmasøytiske terapeutiske midler. F.eks. er noen konserveringsmidler mindre effektive ved 30 anvendelse i sammenheng med negativt ladede terapeutiske midler eller eksipienter.

35

Det er oppdaget av BAC ofte er ønskelig som et konserveringsmiddel i sammenheng med en rekke terapeutiske midler og farmasøytiske eksipienter for situasjoner hvor andre konserveringsmidler kan være ineffektive. Det er også derimot blitt oppdaget at BAC hurtig kan miste dets antimikrobielle effektivitet når konsentrasjonen derav faller under visse terskelnivåer. Dette tapet av effektivitet er meget uheldig, siden

konsentrasjonen av BAC under disse terskelnivåene kan utvise betydelig lavere toksikologiske effekter. Følgelig vil det være meget ønskelig å utvikle et konserveringssystem som kan forøke de antimikrobielle effektene av lave konsentrasjoner av BAC, slik at BAC kan bli anvendt i situasjoner hvor andre konserveringsmidler kan være ineffektive. Et slikt system vil være spesielt ønskelig for oftalmiske sammensetninger.

Oftalmiske sammensetninger blir generelt formulert som isotone, bufrede løsninger. Spesielt ønskelige oftalmiske sammensetninger er de som inneholder borat eller borat-polyol-komplekser. Eksempler på slike sammensetninger er beskrevet i US patenter nr. 6 503 497, 6 011 062, 6 849 253, 5 603 929, 5 653 972, 5 849 792 og 5 631 287.

Det er generelt kjent at borat-polyol-komplekser kan bli anvendt i oftalmiske sammensetninger for å forøke den antimikrobielle aktiviteten i nærvær av et konserveringsmiddel så som et polymert kvaternært ammonium; se US patenter nr. 5 505 953, 5 811 466, 6 143 799 og 6 365 636. Det er også blitt vist at økning i mengder av polyol, så som sorbitol eller mannitol, kan i betydelig grad øke den antimikrobielle aktiviteten, selv når relativt små mengder av borat blir anvendt. Derimot kan mannitol og sorbitol også påvirke resistensen til normalisering av tåre-pH etter innføring av sammensetningene i øyet.

Generelt kan boratkomponenten (f.eks. borsyre) til disse kompleksene tilveiebringe den oftalmiske sammensetningen med betydelig resistens for normalisering av tåre-pH. Det er generelt ønskelig at disse oftalmiske sammensetningene utviser i det minste en viss grad av bufring, slik at den naturlige pH til sammensetningen ikke endres betydelig over tid. Derimot er det også mulig at sammensetningene utviser en uønsket høy grad av bufring, slik at, når påført, de kan forårsake tåredannelse og ubehag i øyet, slik at øyet prøver å opprettholde dets egen pH. Det er følgelig ønskelig å minimalisere resistensen til sammensetningene til å normalisere tåre-pH etter applikasjon. Overnevnte polyoler, spesielt mannitol, sorbitol eller begge, kan i betydelig grad forøke resistensen for normalisering av tåre-pH til boratkomponenten. Følgelig, for det formålet å opprettholde det ønskede nivået av bufring, er det typisk ønskelig å opprettholde relativt lave konsentrasjoner av disse polyolene i nærvær av borat. Derimot kan slike lavere konsentrasjoner begrense eller redusere den antimikrobielle aktiviteten til de oftalmiske sammensetningene.

I lys av overnevnte, vil det være spesielt ønskelig å tilveiebringe en oftalmisk sammensetning, som inkluderer borat-polyol-komplekset dannet med lavere konsentrasjoner av spesielle polyoler og/eller borat, og inkluderer lave konsentrasjoner av BAC, mens den utviser forbedret antimikrobiell aktivitet og ønsket bufringsaktivitet.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en multidose oftalmisk sammensetning som inkluderer en første polyol, en andre polyol, borat og benzalkoniumklorid (BAC). Den første polyolen er valgt fra mannitol, sorbitol eller en kombinasjon derav. Den andre polyolen er valgt fra propylenglykol, glyserin, eller en kombinasjon derav. Borat er inkludert i en effektiv mengde, og den effektive mengden er da 0,5 vekt/volum% av den totale sammensetning. BAC blir anvendt som et antimikrobielt konserveringsmiddel, og konsentrasjonen av BAC i sammensetningen er høyere enn 0,007 vekt/volum%, men mindre enn 0,0035 vekt/volum%. Sammensetningen er vandig, og er typisk minst 70 vekt/volum%, og mer typisk minst 90 eller 95 vekt/volum% renset vann.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er basert på tilveiebringning av to eller flere forskjellige polyoler i nærvær av borat og benzalkoniumklorid (BAC) for tilveiebringning av en farmasøytisk sammensetning, og spesielt en oftalmisk sammensetning som utviser ønsket antimikrobiell aktivitet og/eller ønsket bufringsaktivitet. Følgelig inkluderer den oftalmiske sammensetningen typisk en første polyol, en andre polyol forskjellig fra den første polyolen, BAC og borat. Det er betraktet at den oftalmiske sammensetningen kan være en kontaktlinseløsning (f.eks. en kontaktlinselagrings- eller vaskeløsning) eller annen type av oftalmisk sammensetning. I en foretrukket utførelsesform derimot, er den oftalmiske sammensetningen en enkelt eller flerdose oftalmisk sammensetning inneholdende et terapeutisk middel. Sammensetningen blir typisk konfigurert for topisk applikasjon til øyet (f.eks. som dråper direkte i øyet).

Dersom annet ikke er angitt, er prosentandelen tilveiebrakt for ingrediensene av den oftalmiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse vekt/volum (v/v) prosentandeler).

Som anvendt heri, skal betegnelsen "borat" referere til borsyre, salter av borsyre, boratderivater og andre farmasøytisk akseptable borater, eller kombinasjoner derav.

Mest egnet er: borsyre, natriumborat, kaliumborat, kalsiumborat, magnesiumborat, manganborat og andre slike boratsalter. Borat interagerer med polyoler, så som glyserol, propylenglykol, sorbitol og mannitol, for å danne boratpolyolkomplekser. Typen og forholdet mellom slike komplekser avhenger av antallet OH-grupper til en polyol på nabostilte karbonatomer, som ikke er i transkonfigurasjon i forhold til hverandre. Det er underforstått at vekt/volum prosentandelene av ingrediensene polyol og borat inkluderer de mengdene enten som del av et kompleks, eller ikke.

Som anvendt heri, inkluderer betegnelsen "polyol" en hvilken som helst forbindelse som har minst én hydroksylgruppe på hver av de to nabostilte karbonatomene, som ikke er i transkonfigurasjon i forhold til hverandre. Polyoler kan være lineære eller sykliske, substituerte eller usubstituerte, eller blandinger derav, dersom det resulterende komplekset er vannoppløselig og farmasøytisk akseptabelt. Eksempler på slike forbindelser inkluderer: sukre, sukkeralkoholer, sukkersyrer og uronsyrer. Foretrukne polyoler er sukre, sukkeralkoholer og sukkersyrer, inkludert, men ikke begrenset til, mannitol, glyserin, xylitol, sorbitol og propylenglykol.

Som anvendt heri, betyr angivelsen "mindre enn" relativt til en spesifisert konsentrasjon (f.eks. 1 vekt/volum%) at den spesifiserte komponenten (f.eks. det antimikrobielle konserveringsmidlet) enten ikke er tilstede i sammensetningen i det hele tatt, eller er tilstede i en konsentrasjon som er mindre enn den spesifiserte grensen (f.eks. 1 vekt/volum%). Som anvendt heri, betyr angivelsen "effektiv mengde" at en spesifisert komponent er tilstede i sammensetningen i en mengde som er tilstrekkelig til at det har en innvirkning på den terapeutiske evnen, bufringsevnen, konserveringsevnen og/eller den antimikrobielle evnen til sammensetningen.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer typisk konserveringsmidlet benzalkoniumklorid. Som anvendt heri, skal benzalkoniumklorid (BAC), hvis ikke annet er spesifikt angitt, bety alkyl dimetylbenzylammoniumklorid (ADBAC) og alle derivater derav. Derivater av ADBAC inkluderer forbindelser hvor alkylgruppen til ADBAC er blitt forkortet eller forlenget og/eller hvor én eller begge av de to metylgruppene til ADBAC er blitt forandret til en større alkylgruppe.

Sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan inkludere andre konserveringsmidler i tillegg til BAC. Potensielle ytterligere konserveringsmidler inkluderer, uten begrensning, hydrogenperoksid og polymere katernære

ammoniumforbindelser. Det er derimot foretrukket at sammensetningen er vesentlig fri, eller helt fri, for noen konserveringsmidler andre enn BAC.

5 Som anvendt heri betyr angivelsen "vesentlig fri for" at det refereres til en ingrediens av den oftalmiske sammensetningen at det er betraktet at den oftalmiske løsningen kan være enten fullstendig uten det spesielle ingredienset, eller kun inkludere en nominell mengde av det bestemte ingredienset.

10 BAC er typisk i sammensetningene i den foreliggende oppfinnelsen i en mengde som er høyere enn 0,0007 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen. Videre blir BAC generelt anvendt i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde som er mindre enn 0,0035 vekt/volum%, og til og med muligens mindre enn omtrent 0,0025, eller til og med mindre enn omtrent 0,0015 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen.

15 Som tidligere foreslått, vil den oftalmiske sammensetningen inkludere en kombinasjon av to eller flere polyoler, idet første polyol er forskjellig fra andre polyol. Den første polyol er fortrinnsvis én som i ubetydelig grad øker motstanden som boratkomponenten har til å normalisere tåre-pH ved inndrypping av den oftalmiske sammensetningen i øyet. I kontrast til dette er den andre polyolen fortrinnsvis én som 20 ikke, eller kun minimalt, forøker slik motstand til boratkomponenten av den oftalmiske sammensetninge.

25 Den første polyolen kan være en enkelt polyol eller gruppe av polyoler. Hver av polyolene til den første polyolen er fortrinnsvis en sukkeralkohol som inkluderer en alkylkjede med hydroksylgruppe (-OH-grupper) koblet til en vesentlig del (dvs. mer enn 50, 70 eller 90 % av alle) av karbonene i alkylkjeden. Alkylkjedene til hver av polyolene til den første polyolen inkluderer typisk 5 karboner (pentan), 6 karboner (heksan), 7 karboner (heptan) eller en hvilken som helst kombinasjon derav. 30 Eksempler på egnede polyoler av den første polyolen inkluderer, uten begrensning, mannitol ((2R,3R,4R,5R)-heksan-1,2,3,4,5,6-heksol), sorbitol ((2R,3S,4S,5S)-heksan-1,2,3,4,5,6-heksol), kombinasjoner derav eller liknende. En annen mulig egnet polyol av den første polyolen er xylitol ((2R,3R,4S)-pentan-1,2,3,4,5-pentaol). I en foretrukket utførelsesform er den første polyolen fullstendig eller vesentlig fullstendig 35 (dvs. minst 95 vekt%) mannitol eller sorbitol, eller begge. Av disse er det typisk foretrukket at den første polyolen er vesentlig fullstendig mannitol.

Som anvendt heri betyr betegnelsen "vesentlig fullstendig", når anvendt for å beskrive hvilken ingrediens(er) som er del av en komponent av den oftalmiske sammensetningen, at det er betraktet at komponenten er dannet fullstendig av én eller flere fullstendige ingredienser, eller er dannet vesentlig fullstendig av disse én eller flere bestemte ingrediensene, med kun en nominell mengde av komponenten blir dannet av andre enn disse én eller flere bestemte ingrediensene.

Den første polyol er typisk minst omtrent 0,01 vekt/volum%, mer typisk minst 0,15 vekt/volum%, eller til og med mer typisk minst omtrent 0,25 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen. Den første polyolen er altså typisk mindre enn omtrent 5 vekt/volum%, mer typisk mindre enn omtrent 1,6 vekt/volum%, og mer typisk mindre enn omtrent 0,5 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen.

Den andre polyolen kan også være en enkelt polyol eller gruppe av polyoler. Hver av polyolene av den andre polyolen, som den første polyolen, er fortrinnsvis en sukkeralkohol som inkluderer en alkylkjede med hydroksylgruppen (-OH-gruppene), koblet til en vesentlig del (dvs. mer enn 50, 70 eller 90 % eller alle) av karbonene i alkylkjeden. Alkylkjedene til hver av polyolene til den andre polyolen inkluderer typisk to karboner (etan), 3 karboner (propan) eller 4 karboner (butan). Eksempler på egnede polyoler for den andre polyolen inkluderer, uten begrensning, glyserol (propan-1,2,3-triol), propylenglykol (propan-1,2-diol), kombinasjoner derav eller liknende. I en foretrukket utførelsesform er den andre polyolen fullstendig eller vesentlig fullstendig (dvs. minst 95 vekt%) glyserol eller propylenglykol eller begge. Av disse er det typisk foretrukket at den andre polyolen er vesentlig fullstendig propylenglykol.

Den andre polyolen er typisk minst omtrent 0,015 vekt/volum%, eller typisk minst omtrent 0,2 vekt/volum%, og til og med mer typisk minst omtrent 0,3 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen. Den første polyolen er også typisk mindre enn omtrent 5 vekt/volum%, mer typisk mindre enn omtrent 3 vekt/volum%, enda mer typisk mindre enn omtrent 1,8 vekt/volum%, og enda mer typisk mindre enn omtrent 1,2 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen.

Det blir generelt betraktet at forskjellige mengder av borat kan bli inkludert i de oftalmiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er derimot blitt funnet at lavere konsentrasjoner av borat, når anvendt i kombinasjon med de to eller flere forskjellige polyolene, kan produsere uventet overlegen antimikrobiell aktivitet,

konserveringseffektivitet, ønsket bufring, eller en kombinasjon derav. Det er typisk for foreliggende oppfinnelse at borat er minst omtrent 0,05 vekt/volum%, mer typisk minst omtrent 0,1 vekt/volum%, og enda mer typisk minst omtrent 0,25 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen. Videre kan borat fortrinnsvis være

5 mindre enn omtrent 0,75 vekt/volum%, mer typisk mindre enn omtrent 0,5 vekt/volum%, og enda mer typisk mindre enn omtrent 0,4 vekt/volum%, og til og med muligens mindre enn omtrent 0,35 vekt/volum% av den oftalmiske sammensetningen.

10 Motstanden mot normalisering av tåre-pH til den oftalmiske sammensetningen i øyet er typisk innenfor et ønsket område. Slik motstand kan bli kvantifisert med hensyn til mengden eller volumet av basen eller syren pr. mengde eller volum av den oftalmiske sammensetningen anvendt for å forandre pH til sammensetningen til en forutbestemt pH. Mengden av base eller syre nødvendig pr. mengde volum av oftalmisk

15 sammensetning for å forandre den naturlige pH av sammensetningen til tåre-pH (7,5) kan være signifikant, siden det kan representere motstanden som sammensetningen vil tilveiebringe for å normalisere til tåre-pH etter inndrypping av sammensetningen i øyet. Spesielt, for foreliggende oppfinnelse, kan motstanden mot normalisering til tåre-pH bli kvantifisert som volumet av 1 N NaOH (1 normal NaOH) eller 1 N HCl (1

20 normal HCl) nødvendig pr. volum av oftalmisk sammensetning for å forandre naturlig pH av sammensetningen til pH 7,5. For eksempel kan tilsetning av 10 mikroliter (μl) av 1 N NaOH flytte pH av én milliliter (ml) av den oftalmiske sammensetningen fra dets naturlige pH (f.eks. pH mindre enn 7,0) til en pH på 7,5. Den oftalmiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse behøver kanskje ikke noe NaOH

25 eller HCl for å oppnå pH på 7,5. Typiske oftalmiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse trenger typisk mindre enn 30 μl , mer typisk mindre enn 25 μl , mer typisk mindre enn 15 μl , muligens mindre enn 10 μl , og det er også mulig mindre enn 6,0 μl av 1 N NaOH eller 1 N HCl for å bringe én (1) ml av den oftalmiske sammensetningen til en pH på 7,5.

30 Foreliggende oppfinnelse er spesielt rettet mot tilveiebringning av multidose oftalmiske sammensetninger som har tilstrekkelig antimikrobiell aktivitet for å muliggjøre at sammensetningene tilfredsstiller USP konserveringseffektivitetskravene, samt andre konserveringseffektivitetsstandarder for vandige farmasøytiske sammensetninger.

35 Konserveringseffektivitetsstandarder for multidose oftalmiske løsninger i USA og andre land/regioner er angitt i følgende tabell:

**Konserveringseffektivitetstest ("Preservative Efficacy Test" ("PET")) kriterier
(Logg Order Reduksjon av Mikrobiell Inokulum Over Tid)**

	Bakterier	Sopp
USP 27	En reduksjon på 1 logg (90 %) innen dag 7; 3 logg (99,9 % innen dag 14; og ingen økning etter dag 14	Sammensetningene må demonstrere over den hele testperioden, som betyr ingen økninger på 0,5 logg eller høyere, relativt til opprinnelig inokulum
Japan	3 logg innen 14 dager; og ingen økning fra dag 14 til og med dag 28	Ingen økning fra opprinnelig telling på 14 og 28 dager
Ph. Eur. A ¹	En reduksjon på 2 logg (99 %) innen 6 timer; 2 logg innen 24 timer; og ingen isolering etter 28 dager	En reduksjon på 2 logg (99 %) innen 7 dager, og ingen økning deretter
Ph. Eur. B	En reduksjon på 1 logg ved 24 timer; 3 logg innen dag 7; og ingen økning deretter	En reduksjon på 1 logg (90 %) innen dag 14, og ingen økning deretter
FDA/ISO 14730	En reduksjon på 3 logg fra innledende eksponering på dag 14; og en reduksjon på 3 logg fra reeksponering	Ingen økning høyere enn den opprinnelige verdien på dag 14, og ingen økning høyere enn dag 14 reeksponeringstelling til og med dag 28

¹Det er to konserveringseffektivitetsstandarder i European Pharmacopoeia "A" og "B".

5

Standardene identifisert ovenfor for USP 27 er vesentlig identiske med kravene angitt i tidligere utgaver av USP, spesuelt USP 24, USP 25 og USP 26.

10 Borat/polyolsystemene beskrevet heri kan bli inkludert i forskjellige typer av farmasøytiske sammensetninger for å forøke den antimikrobielle aktiviteten og
preservering av sammensetningene, så som oftalmiske, optiske, nasale og dermatologiske sammensetninger, men er spesielt nyttige i oftalmiske sammensetninger. Eksempler på slike sammensetninger inkluderer: oftalmiske
15 farmasøytiske sammensetninger, så som topiske sammensetninger anvendt for behandling av glaukom, infeksjoner, allergier eller inflammasjon; sammensetninger for behandling av kontaktlinser, så som renseprodukter og produkter for å forøke den

okulære komforten til pasienter som bærer kontaktlinser; og forskjellige andre typer av oftalmiske sammensetninger, så som okulære smøreprodukter, kunstige tårer, astringenter og så videre. Sammensetningene kan være vandige eller ikke-vandige, men vil generelt være vandige.

5

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde forskjellige typer av terapeutiske midler. Oppfinnelsen kan inkludere terapeutiske midler som er ikke-ioniske. Kationiske terapeutiske midler kan også bli anvendt i sammensetningene.

10

Eksempler på terapeutiske midler som kan bli innbefattet i de oftalmiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer prostaglandinanaloger (f.eks. latanoprost, travoprost og unoproston), hypotensive lipider (f.eks. bimatoprost), og glukokortikoider (f.eks. prednisolon, deksametason og lotoporednol), timolol (f.eks. timololmaleat), olopatadin (f.eks. olopatadinhydroklorid), brinzolamid, dorzolomid, brimonidin (f.eks. brimonidintartrat), emadastin, tandospiron, roskovitin, nepafenak, bradykinin, PDE4-inhibitor, kombinasjoner derav eller liknende.

15

Foreliggende oppfinnelse kan være rettet mot tilveiebringning av multidose oftalmiske sammensetninger i sammenheng med behandling av tilstander hvor hornhinnen eller ved siden av liggende okulære vev er irriterte, eller tilstander som krever hyppig applikasjon av en sammensetning, så som behandling av pasienter med tørre øyne. Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige innen området kunstige tårer, okulære smøremidler, og andre sammensetninger anvendt for å behandle tilstander med tørre øyne, samt andre tilstander som involverer okulær inflammasjon eller ubehag. Sammensetningene kan også være spesielt nyttige for behandling av glaukom.

20

25

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inkludere terapeutiske midler som utviser konserveringsegenskaper. Eksempler på slikt terapeutisk middel inkluderer et antieffektivt middel og/eller antibiotikamiddel. Det er derimot foretrukket at sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse utviser ønsket konservering uten assistanse av terapeutiske midler som er behjelpelige for slik konservering. Følgelig er det betraktet at sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være fullstendig eller vesentlig fri for terapeutiske midler som utviser noen eller noen vesentlige konserverende egenskaper. Som anvendt heri, betyr vesentlige konserverende egenskaper, når det gjelder terapeutiske midler, at det terapeutiske midlet er i det minste en del av grunnen for at en sammensetning blir godkjent innen

30

35

U.S. eller European preservation efficacy standarder diskutert nedenfor, og at erstatning av det terapeutiske midlet med lik vekt av vann, vil forårsake at sammensetningen ikke oppfyller i det minste én av disse standardene som det oppfyller med det terapeutiske midlet. Følgelig kan sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse være fri eller vesentlig fri for hvilke som helst terapeutiske midler som vil bli betraktet som anti-infektive midler og/eller antibiotiske midler. Spesielt kan sammensetningen være fri eller vesentlig fri for kinoloner, spesielt fluorkinoloner.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse vil generelt bli formulert som sterile vandige løsninger. Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er også formulert slik at de er kompatible med øyet og/eller andre vev som skal bli behandlet med sammensetningene. De oftalmiske sammensetningene ment for direkte applikasjon på øyet vil bli formulert slik at de har en pH og tonisitet som er kompatibel med øyet. Det er også betraktet at sammensetningene kan være suspensjoner eller andre typer av løsninger.

Sammensetningene vil typisk ha en pH i området på 4 til 9, fortrinnsvis 5,5 til 8,5, og mest foretrukket 5,5 til 8,0. Spesielt ønskede pH-områder er 6,0 til 7,8, og mer spesifikt 6,2 til 7,7. Sammensetningene vil ha en osmolalitet på 200 til 400 eller 450 millimol pr. kilogram (mOsm/kg), eller foretrukket 240 til 360 mOsm/kg.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde forskjellige typer av farmasøytiske eksipienter, så som overflateaktive midler, viskositetsmodifiserende midler, og så videre.

Foreliggende oppfinnelse er blitt funnet spesielt fordelaktig for å danne oftalmiske vandige suspensjoner, spesielt terapeutisk middel suspensjoner, som inkluderer en anionisk polymer som et viskositetsmiddel eller et suspenderingsmiddel. Eksempler på anioniske polymerer inkluderer, uten begrensning, karboksyvinylpolymer, xantangummi, gelangummi, natriumkarboksymetylcellulose alginsyre, karageenaner. Meget foretrukne eksempler på anioniske polymerer inkluderer karboksyvinylpolymer, xantangummi eller en kombinasjon derav. Disse anioniske polymerene er typisk inkompatible med høyere molekylvekt eller multi-ladete kationiske konserveringsmidler så som polyguaternium-1. Derimot er disse anioniske polymerene vesentlig mer kompatible med benzalkoniumklorid. Det er å bemerke, før foreliggende oppfinnelse, var relativt høye konsentrasjoner av benzalkoniumklorid typisk nødvendig

for å konservere anioniske polymerbaserte suspensjoner, samt andre oftalmiske sammensetninger ifølge Ph. Eur B eller Ph. Eur, A kriterier.

Typisk vil karboksyvinylpolymeren ha et nettverk av krysskoblede polymerkjeder. Polymerene er også karakterisert å ha karboksylsyrefunksjonelle grupper, og inneholder fortrinnsvis fra 2 til 7 karbonatomer pr. funksjonelle gruppe. Foretrukne karboksyvinylpolymerer inkluderer vannoppløselige og vannsvellbare karbomerer, tilgjengelig under varemerket CARBOPOL fra B.F. Goodrich Company. Kommersielt tilgjengelige polymerer Carbopol 034P, 940 og 974P er sterkt foretrukket. Mengden av karboksyvinylpolymer tilstede i den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse er typisk minst omtrent 0,05 %, mer typisk minst omtrent 0,1 %, og enda mer typisk minst omtrent 0,2 %. Videre er mengden av karboksyvinylpolymer tilstede i den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse typisk mindre enn omtrent 4,0 %, mer typisk mindre enn omtrent 1,2 %, og enda mer typisk mindre enn omtrent 0,7 %.

For suspensjon, spesielt de som inkluderer karboksyvinylpolymerer som et suspenderingsmiddel, er det ønskelig at viskositeten til suspensjonen er tilstrekkelig høy for å holde et terapeutisk middel suspendert i en vesentlig tidsperiode. Viskositeten av suspensjonen er typisk høyere enn 0,005 Pas (5 cps), mer typisk høyere enn 0,02 Pas (20 cps), og enda mer typisk høyere enn 0,03 Pas (30 cps). Viskositeten til suspensjonen er typisk mindre enn 1 Pas (100 cps), mer typisk mindre enn 0,5 Pas (500 cps), og enda mer typisk mindre enn 0,15 Pas (150 cps). Viskositeten av suspensjonen blir målt ved en høyere skjærrate på 120 sek⁻¹ (f.eks. ved 60 rpm ved anvendelse av spindel CP-52). Det er også ønskelig at en slik suspensjon har osmolalitet i området på 240 til 360 mOsm. I én utførelsesform blir natriumklorid anvendt for å justere tonisiteten og viskositeten i tillegg til boratpolyol. Når natriumklorid blir anvendt, er konsentrasjonen av natriumklorid typisk høy nok for å oppnå den ønskede osmolaliteten, men mindre enn 0,9 %, mer typisk mindre enn 0,5 %, og enda mer typisk mindre enn 0,4 % siden natriumklorid, sammen med potensiell borat og/eller mannitol, kan ha negativ innvirkning på viskositeten til suspensjonen for i det minste noen sammensetninger.

Når sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse er en suspensjon, er det typisk ønskelig at det terapeutiske midlet til suspensjonen blir lett redispergert. Suspensjoner ifølge foreliggende oppfinnelse kan typisk bli redispergert med ikke mer

enn 20 sekunder, mer typisk ikke mer enn 15, og enda mer typisk ikke mer enn 10 sekunder med omfattende risting.

5 Et overflateaktivt middel kan bli anvendt f.eks. som et fuktmiddel i en suspensjon, eller som et solubiliseringsmiddel, eller som et stabiliseringsmiddel. Foretrukne overflateaktive midler er tyloksapol, polysorbat 80 og polyoksyetylen (POE) (40) hydrogenert lakserolje (eller PEG (40 hydrogenert lakserolje) (HCO-40). Når anvendt, er konsentrasjonen av det overflateaktive midlet typisk tilstrekkelig for å oppnå en ønsket grad av fukting, og er mindre enn 1,0 vekt%, mer typisk mindre enn 0,5 %, og
10 enda mer typisk mindre enn 0,1 % siden høyere konsentrasjoner av overflateaktivt middel kan påvirke konserveringen negativt for i det minste noen sammensetninger.

Som en fordel ifølge foreliggende oppfinnelse, er det antatt at de lavere konsentrasjonene av BAC innenfor sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse
15 muliggjør at sammensetningene er mer egnet for gjentatte administreringer til øyet. Det er et flertall øyeforstyrrelser så som forhøyet intraokulært trykk (IOP) hvor den ønskede behandlingen er gjentatt administrering av sammensetningen ifølge hvilke som helst av de etterfølgende kravene til øyet av et pattedyr gjentatte ganger i en utvidet tidsperiode. Følgelig, når øyet(ene) til et pattedyr (f.eks. et menneske) er blitt
20 diagnostisert med en slik forstyrrelse, involverer kronisk behandling av forstyrrelsen typisk gjentatt administrering av en sammensetning til øyet(ene). I en slik behandling kan sammensetningen bli administrert i det minste én gang pr. uke, mer typisk minst én gang om dagen, og til og med er det en mulighet i det minste to ganger eller tre ganger pr. dag i en periode på minst én måned, mer typisk minst seks måneder, og
25 enda mer typisk i det minste ett år. Sammensetningene er antatt å være meget egnet for slik behandling.

Videre, når en mengde, konsentrasjon eller annen verdi eller parameter blir gitt som enten et område, foretrukket område, eller en liste på øvre foretrukne verdier, og
30 laveste foretrukne verdier, skal dette forstås som spesifikk angivelse av alle områdene dannet fra et hvilket som helst par av hvilke som helst øvre grenser eller foretrukket verdi, og en hvilken som helst lavere områdegrense eller foretrukket verdi, uansett om områdene er beskrevet separat. Når et område av numeriske verdier er angitt heri, hvis ikke annet er angitt, er området ment å inkludere endepunktene derav, og
35 alle tall og fraksjoner innenfor området. Det er ikke ment at omfanget av oppfinnelsen er begrenset til de spesifikke verdiene angitt når et område blir definert.

Andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse vil være innlysende for fagfolk innenfor dette området ut fra betraktning av foreliggende beskrivelse, og praktisering av foreliggende oppfinnelse beskrevet heri.

- 5 Tabell A nedenfor tilveiebringer en liste på eksempelvis ingredienser egnet for en eksempelvis foretrukket formulering av den oftalmiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse, og en ønsket vekt/volum%-andel for disse ingrediensene.

<u>Ingrediens</u>	<u>Vekt/volum-prosent</u>
Terapeutisk middel	0,01, 0,1 eller 1,0
Tyloksapol	0,025
Karbomer	0,4 eller 0,2
Borsyre	0,3
Propylenglykol	0,75
Mannitol	0,3
Natriumklorid	0,25
BAC	0,003
NaOH eller HCL	Tilstrekkelig for å oppnå pH = 6,8
Renset vann	Q.S. 100

10 TABELL A

Det er underforstått at vekt/volum prosentandelene i tabell A kan variere med ± 10 %, ± 20 %, ± 30 %, ± 90 % av de vekt/volum-prosentene eller mer enn og at disse forskjellene kan bli spesifikt anvendt for å danne områder for ingrediensene ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel betyr et ingrediens vekt/volum-prosent med en varians på ± 20 % at ingredienset kan ha et vekt/volum-prosentområde på 8 til 12 vekt/volum%.

Følgende eksempler er presentert for å ytterligere illustrere valgte utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse. Formuleringene vist i eksemplene ble dannet ved anvendelse av prosedyrer som er velkjente for personer innenfor området av oftalmiske farmasøytiske sammensetninger.

Antimikrobiell konserveringsmiddeleffektivitet som angitt i eksemplene heri, ble bestemt ved anvendelse av en organismeutfordringstest ifølge metodene beskrevet i United States Pharmacopeia 24 (USP) for kategori 1A produkter. Prøver ble inokulert

med kjente nivåer av én eller flere av følgende: gram-positive vegetative bakterier (Staphylococcus aureus ATCC 6538), gram-negative vegetative bakterier (Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 og Scherichia coli ATCC 8739), gjær (Candida albicans ATCC 10231) og mugg (Aspergillus niger ATCC 16404). Prøvene ble deretter "pulled" ved spesifiserte intervaller for å bestemme om det antimikrobielle konserveringssystemet hadde evne til å drepe eller inhibere propageringen av organismene som med hensikt ble introdusert inn i formuleringen. Rate eller nivå av antimikrobiell aktivitet bestemmer samsvaret med USP konserveringseffektivitetsstandards for de siterte prepareringskategoriene.

Tabell B

Konserveringsstandards for U.S. kategori 1A produkter presentert som logg reduksjon av organismepopulasjon

"Time Pulls"	6 timer	24 timer	7 dager	14 dager	28 dager
For bakterier (S. aureus, P. Aeruginosa og E. coli)					
Ph. Eur. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
For sopp (C. albicans og A. niger)					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI

NI = Ingen økning ved dette eller noen etterfølgende "time pulls"

NA = Tidspunkt ikke nødvendig for anvendbar standard (f.eks. USP, Ph, Eur. B)

NR = Ingen organismer restituert

Som vist i tabell B krever USP 27 Antimicrobial Effectiveness Test sammensetninger inneholdende kategori 1A produkter har tilstrekkelig antibakteriell aktivitet for å redusere et opprinnelig inokulum på omtrent 10^5 til 10^6 bakterier med én logg (dvs. en 90 % reduksjon i mikroorganismepopulasjonen) over en periode på syv (7) dager, og med tre logger (dvs. en 99,9 % reduksjon i mikroorganismepopulasjonen) over en periode på fjorten (14) dager, og krever at det ikke kan være noen økning i mikroorganismepopulasjonen etter slutten av perioden på fjorten dager. Relativt til sopp krever USP-standardene at sammensetningen opprettholder stasis (dvs. ingen vekst) i forhold til populasjonen av opprinnelig inokulum over hele 28 dagers testperioden. Et kategori 1A produkt er en injeksjon, eller andre

parenteralinkluderende emulsjoner, otisk, sterile nasalprodukter, og oftalmiske produkter dannet med vandige baser eller bærere.

- 5 Marginen av feil i beregning av mikroorganismens populasjoner er generelt akseptert å være +/- 0,5 logg. Følgelig betyr betegnelsen "stasis", som anvendt heri i forhold til ovenfor diskuterte USP-standarder, at den opprinnelige populasjonen ikke kan øke med mer enn 0,5 logg ordener, i forhold til den opprinnelige populasjonen.

10 EKSEMPLER

- Formuleringer av eksemplene A, C, D, H, I, K, M, N, O, V er gitt som en illustrasjon på anmodningen ifølge foreliggende oppfinnelse. Formuleringene i eksemplene B, E, F, G, J, P, Q, R, S, T, U er gitt som referanseeksempler. Eksemplene illustrerer den antimikrobielle aktiviteten og/eller konserveringseffektiviteten til de oftalmiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholdende kombinasjonen av to 15 forskjellige polyoler, spesielt i kombinasjon med borat, den polymere kvaternære ammoniumforbindelsen, eller begge. Prosentandeler av ingrediensene i eksemplene A-M er vekt/volum-prosenter.

20 Eksemplene A til og med C

- Tabell C tilveiebringer sammensetningene A til og med C, og data relatert til disse formuleringene. Hver av sammensetningene inkluderer Carbomer 974P for økning av viskositeten til sammensetningene, og inkluderer 0,002 % BAC, borsyre og to polyoler. Alle tre sammensetningene oppfyller Ph. Eur. B/A-kriteriene. Disse sammensetningene kan bli anvendt for oftalmiske suspensjoner av medikamenter så 25 som brinzolamid, roskovitin, amfenacamid, deksametason, bradykinininhibitor, anekortavacetat, tandospiron, kombinasjoner derav, og deres kombinasjoner med andre medikamenter.

Tabell C: Eksemplene A til og med C med 0,002 % BAC

Sammensetning			A	B	C
Carbomer 974P			0,45	0,45	0,45
Tyloksapol			0,025	0,025	0,025
Borsyre			0,3	0,6	0,3
Mannitol			0,3	2,0	2
Propylenglykol			0,75	1	0,75
Natriumklorid			0,3	Intet	Intet
Benzalkoniumklorid			0,002	0,002	0,002

Dinatriumedetat			Intet	Intet	Intet
Natriumhydroksid/HCl			pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Renset vann			QS	QS	QS
Osmolalitet			279	324	259
Viskositet (cps) ved 120 sek ⁻¹			49,6	68,2	127,9
Viskositet (cps) ved 12 sek ⁻¹			144,4	210,4	480,7
<i>Mikroorganismer, tid</i>	Ph. Eur. A-kriterier	Ph. Eur. B-kriterier	Logg reduksjoner		
<i>S. aureus</i> 6 timer	2,0	-	4,6	4,9	2,5
24 timer	3,0	1,0	4,9	4,9	4,9
7 dager		3,0	4,9	4,9	4,9
14 dager			4,9	4,9	4,9
28 dager	NR ^a	NR ^b	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i> 6 timer	2,0	-	5,0	5,0	4,8
24 timer	3,0	1,0	5,0	5,0	4,8
7 dager		3,0	5,0	5,0	4,8
14 dager			5,0	5,0	4,8
28 dager	NR	NI	5,0	5,0	4,8
<i>E. coli</i> ^c 6 timer	NA ^d	NA	5,0	5,0	3,0
24 timer			5,0	5,0	5,0
7 dager			5,0	5,0	5,0
14 dager			5,0	5,0	5,0
28 dager			5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i> 7 dager	2,0	--	4,7	4,7	4,8
14 dager	NI	1,0	4,7	4,7	4,8
28 dager	NI	NI	4,7	4,7	4,8
<i>A. niger</i> 7 dager	2,0	--	3,1	3,1	3,7
14 dager	NI	1,0	3,6	4,2	4,3
28 dager	NI	NI	5,2	5,2	5,1

^aNR = Ingen isolasjon^bNI = Ingen økning^c Ph. Eur. Har ingen krav for *E. coli*^dNA = Ikke anvendbar**Eksempel D**

Eksempel D presentert i tabell 3 er en sammensetning med 0,002 % BAC, borsyre og to forskjellige polyoler, og er tilpasset for å oppfylle Ph. Eur B og A PET-kriteriene.

Tabell D: Eksempel D med 0,002 % BAC

Sammensetning	D
Borsyre	0,3
Sorbitol	0,25
Propylenglykol	1,6
Benzalkoniumklorid	0,002
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	Juster pH 6,0 ± 0,2
Renset vann	QS 100 vekt/volum%
Mikroorganismer	Logg reduksjoner
Staph. A. 6 t/24 t/7 dager	4,9/4,9/4,9
Pseudomonas A. 6 t/24 t/7 dager	5,0/5,0/5,0
E. coli 6 t/24 t/7 dager	5,0/5,0/5,0
Candida A. 7 dager	5,0
A. Niger 7 dager	3,7
	Bestemt til å oppfylle Ph. Eur. B og Ph. Eur. A kriterier

5

Eksempelene E-G

Alle tre eksemplene E-G inneholder 0,001 % BAC, borsyre. Eksempel E inkluderer også to forskjellige polyoler, sorbitol og propylenglykol. Det er tilpasset for å oppfylle Ph. Eur B og A PET-kriteriene. Derimot, eksemplene F som ikke inneholder borsyre og eksempel G som kun inneholder en polyol (sorbitol) med borsyre oppfyller ikke Ph. Eur B & Ph. Eur A-kriteriene.

10

Tabell E: Eksempelene E til G med 0,001 % BAC

Sammensetning	E	F	G
Olopatadinhydroklorid	0,333 %	0,333 %	0,333 %
Povidon K29-32	1,8 %	1,8 %	1,8 %
Kaffein, vannfri	1 %	1 %	1 %
Sorbitol	0,25 %	Intet	0,25 %
Propylenglykol	0,75	Intet	Intet
Natriumklorid	Intet	0,5	0,3
Benzalkoniumklorid	0,001 %	0,001 %	0,001 %

Borsyre	0,6 %	Intet	0,6 %
Natriumhydroksid og/eller hydroklorsyre	Juster pH til 7,0	Juster pH til 7,0	Juster pH til 7,0
Dibasisk natriumfosfat vannfri	Intet	0,42	Intet
Renset vann	QS til 100 %	QS til 100 %	QS til 100 %
Mikroorganismer	Loggreduksjoner		
6 h/24 h/7 d Staph. A	4,3/4,9/4,9	0,3/3,1/4,9	0,6/4,4/4,9
6 h/24 h/7 d Pseudomonas A,	4,9/4,9/4,9	2,4/3,8/4,9	0,2/0,9/4,9
6 h/24 h/7 d E. coli	2,3/4,9/4,9	2,4/3,8/4,9	0,2/0,9/4,9
7 d Candida A.	5,0	3,1	5,0
7 d/14 d/28 d A. Niger	2,0	0,5	1,4
	Prosjektert til å oppfylle Ph. Eur. B og A	Feil Ph. Eur. B og A	Feil Ph. Eur. B og A

Eksemplene H-M

Hvert av eksemplene H-M oppfyller Ph. Eur A og/eller Ph Eur B
5 preserveringseffektiviteten.

Tabell F: Sammensetningene H-J med karboksyvinylpolymer og 0,001 % BAC

Hver av sammensetningene H-J, blant andre anvendelser, kan bli anvendt som
10 suspensjonsbærere for suspendering av terapeutiske midler.

Sammensetning	H	I	J
Carbomer 9740	0,45	0,45	0,45
Tyloksapol	0,025	0,025	0,025
Borsyre	0,3	0,3	0,6
Mannitol	1,5	0,3	2,0
Propylenglykol	0,75	0,75	0,75
Natriumklorid	0,15	0,3	Intet
Benzalkoniumklorid	0,001	0,001	0,001
Natriumhydroksyd/HCl	pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Renset vann	QS	QS	QS

Osmolalitet	278	274	278
Viskositet (cps) ved 120 sek ⁻¹	63,1	53,8	59,1
Viskositet (cps) ved 12 sek ⁻¹	169	149	172
<i>S. aureus</i> 6 timer	0,2	0,0	0,2
24 timer	2,6	1,4	3,0
7 dager	5,0	5,0	5,0
14 dager	5,0	5,0	5,0
28 dager	5,0	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i> 6 timer	4,9	4,9	4,9
24 timer	4,9	4,9	4,9
7 dager	4,9	4,9	4,9
14 dager	4,9	4,9	4,9
28 dager	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i> 6 timer	1,4	1,4	3,1
24 timer	3,1	3,4	5,0
7 dager	5,0	5,0	5,0
14 dager	5,0	5,0	5,0
28 dager	5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i> 7 dager	3,0	3,5	4,8
14 dager	4,3	4,8	4,8
28 dager	4,8	4,8	4,8
<i>A. niger</i> 7 dager	3,2	3,5	3,6
14 dager	3,7	3,4	3,5
28 dager	3,6	3,0	3,4

Tabell G: Roskovitinformuleringer med lav BAC, borsyre og to polyoler

Sammensetning	K
Roskovitin (AL-39256)	1
Carbomer 974P	0,45
Tyloksapol	0,025
Borsyre	0,3
Mannitol	0,3
Propylenglykol	0,75

Natriumklorid	0,28
Benzalkoniumklorid	0,003
Natriumhydroksid/HCl	pH 7,2
Renset vann	QS
Osmolalitet (mOsm/kg)	271
Viskositet (cps) ved 12 sek ⁻¹	198,1
Viskositet (cps) ved 120 sek ⁻¹	66,5
<i>S. aureus</i> 6 timer	5,1
24 timer	5,1
7 dager	5,1
14 dager	5,1
28 dager	5,1
<i>P. aeruginosa</i> 6 timer	4,9
24 timer	4,9
7 dager	4,9
14 dager	4,9
28 dager	4,9
<i>E. coli</i> ^c 6 timer	4,9
24 timer	4,9
7 dager	4,9
14 dager	4,9
28 dager	4,9
<i>C. albicans</i> 7 dager	4,8
14 dager	4,8
28 dager	4,8
<i>A. niger</i> 7 dager	5,1
14 dager	5,1
28 dager	5,1

Sammensetning K utviser en motstand mot "tear" normalisering på omtrent 4,4.

5 **Tabell H: Brinzolamid og brinzolamid/brimonidininformuleringer med lav BAC, borsyre og to polyoler**

Sammensetning	M	N
Brinzolamid	1,0	1,0
Brimonidin	0,15	0,15
Carbopol 974P	0,4	0,4

Tyloksapol	0,025	0,025
Borsyre	0,3	0,3
Mannitol	0,3	0,3
Propylenglykol	0,75	0,75
Natriumklorid	0,23	0,23
Benzalkoniumklorid	0,003	0,003
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	QS til pH 6,5 $\pm$ 0,2	QS til pH 6,5 $\pm$ 0,2
Renset vann	QS til 100 %	QS til 100 %
<i>S. aureus</i> 6 timer	5,0	5,0
24 timer	5,0	5,0
7 dager	5,0	5,0
14 dager	5,0	5,0
28 dager	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i> 6 timer	5,0	5,0
24 timer	5,0	5,0
7 dager	5,0	5,0
14 dager	5,0	5,0
28 dager	5,0	5,0
<i>E. coli</i> ^c 6 timer	5,0	5,0
24 timer	5,0	5,0
7 dager	5,0	5,0
14 dager	5,0	5,0
28 dager	5,0	5,0
<i>C. albicans</i> 7 dager	4,8	4,8
14 dager	4,8	4,8
28 dager	4,8	4,8
<i>A. niger</i> 7 dager	4,3	4,4
14 dager	4,1	4,3
28 dager	4,2	4,1

Sammensetningene M og N utviser en resistens overfor "tear" normalisering på omtrent 18.

Eksemplene O til V viser at både osmolalitet og viskositet til Carbomer inneholdende sammensetninger kan bli oppnådd i det ønskede området ved anvendelse av natriumklorid, mens natriumkonsentrasjonen holdes lavere enn 0,4 %.

Sammensetning	O	P	Q	R
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tyloksapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Borsyre	0,3	0,3	Intet	Intet
Mannitol	0,3	0,3	0,3	0,3
Propylenglykol	0,75	0,75	0,75	0,75
Natriumklorid	0,23	0,23	0,23	0,40
Benzalkoniumklorid	0,002	Intet	0,002	0,002
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2
Renset vann	QS til 100 %	QS til 100 %	QS til 100 %	QS til 100 %
Osmolalitet (mOsm/kg)	253	244	200	268
Viskositet (cps) ved 120 sek. ⁻¹	51	59	63	21

5

Sammensetning	S	T	U	V
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tyloksapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Borsyre	0,3	0,3	0,3	0,3
Mannitol	Intet	0,3	0,3	0,3
Propylenglykol	0,75	Intet	Intet	0,75
Natriumklorid	0,23	0,23	0,53	Intet
Benzalkoniumklorid	0,002	0,002	0,002	0,002
Natriumhydroksid og/eller saltsyre	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2	QS til pH 6,5 ± 0,2
Renset vann	QS til 100 %	QS til 100 %	QS til 100 %	QS til 100 %
Osmolalitet (mOsm/kg)	237	149	240	179
Viskositet (cps) ved 120 sek. ⁻¹	59	53	15	> 155

PATENTKRAV

1. En multidoser oftalmisk sammensetning, omfattende:
5 en første polyol, idet den første polyolen blir valgt fra mannitol, sorbitol eller en kombinasjon derav;
en andre polyol, idet den andre polyolen er valgt fra propylenglykol, glyserin eller en kombinasjon derav;
en effektiv mengde borat, idet den effektive mengden er mindre enn 0,5
10 vekt/volum% av hele sammensetningen;
BAC (benzalkoniumklorid) som et antimikrobielt konserveringsmiddel, idet konsentrasjonen av BAC i sammensetningen er høyere enn 0,0007 vekt/volum%, men mindre enn 0,0035 vekt/volum%; og
vann.
15
2. En sammensetning ifølge krav 1, hvor sammensetningen tilfredsstiller Ph. Eur. A, Ph, Eur. B eller begge.
3. En sammensetning ifølge krav 1 eller 2, idet konsentrasjonen av den første
20 polyolen er minst 0,01 vekt/volum%, men ikke høyere enn 0,5 vekt/volum%.
4. En sammensetning ifølge krav 3, hvor konsentrasjonen av den første polyolen er mindre enn 0,35 vekt/volum%.
- 25 5. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, idet konsentrasjonen av BAC er mindre enn 0,0025 vekt/volum% av sammensetningen.
6. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor konsentrasjonen av BAC er mindre enn 0,0015 vekt/volum% av sammensetningen.
30
7. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den andre polyolen er minst 0,1, men mindre enn 5 vekt/volum% av sammensetningen.
- 35 8. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den første polyolen er mannitol.

9. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor sammensetningen er vesentlig fri for et hvilket som helst konserveringsmiddel annet enn benzalkoniumklorid.
- 5 10. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor motstanden tilveiebrakt av sammensetningen for normalisering av "tear" pH etter inndrypping i øyet er mindre enn 25 μl 1 M NaOH/mL av sammensetningen.
- 10 11. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor motstanden tilveiebrakt av sammensetningen for normalisering av "tear" pH etter inndrypping i øyet er mindre enn 15 μl 1 M NaOH/mL av sammensetningen.
12. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor pH til sammensetningen er fra 6,2 til 7,7.
- 15 13. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som videre omfatter terapeutisk middel.
14. En sammensetning ifølge krav 13, hvor det terapeutiske midlet er brinzolamid, brimonidin eller en kombinasjon derav.
- 20 15. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som videre omfatter en anionisk polymer.
- 25 16. En sammensetning ifølge krav 15, hvor den anioniske polymeren er valgt fra xantangummi eller en karboksyvinylpolymer.
17. En sammensetning ifølge krav 15, hvor den anioniske polymeren er en karboksyvinylpolymer.
- 30 18. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor sammensetningen er en suspensjon med et terapeutisk middel suspendert i løsningen.
19. En sammensetning ifølge krav 18, hvor viskositeten til suspensjonen er høyere enn 0,02 Pas (20 cps), men mindre enn 0,5 Pas (500 cps), hvor viskositeten til suspensjonen blir målt ved en høyere skjærrate på 120 sek^{-1} ved romtemperatur.
- 35

20. En sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til og med 19, hvor sammensetningen er fri for noe anti-infektivt eller antibiotisk terapeutisk middel.
21. En sammensetning ifølge krav 18 eller 19, hvor suspensjonen blir redispergert med ikke mer enn 15 sekunder med vigorøs risting.
22. En sammensetning ifølge krav 13, hvor det terapeutiske middel er en kombinasjon av brinzolamid og brimonidin.
23. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et øye til et pattedyr, idet fremgangsmåten omfatter:
administrering av nevnte sammensetning til pattedyrøyet gjentatte ganger i en utvidet tidsperiode.
24. Sammensetningen ifølge krav 23, hvor sammensetningen administreres i det minste én gang pr. dag i en periode på minst én måned.
25. Sammensetningen ifølge krav 23 eller 24, for anvendelse i nevnte fremgangsmåte som videre omfatter, før administrering, diagnostisering av pattedyrøyet som har en øyeforstyrrelse som er egnet for behandling med kronisk administrering av et terapeutisk middel.
26. Sammensetning ifølge krav 25, hvor øyeforstyrrelsen er forhøyet intraokulært trykk.