



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2506831 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.03.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.20
(86)	Europeisk søknadsnr	10787650.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.01
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.10
(30)	Prioritet	2009.12.03, US, 266368 P
(84)	Utpelte 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	Alcon Research, Ltd., 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas 76134, US-USA
(72)	Oppfinner	CHOWHAN, Masood A., 3521 Lake Tahoe Drive, Arlington, Texas 76016, US-USA GHOSH, Malay, 4221 Kirkland Court, Fort Worth, Texas 76109, US-USA HAN, Wesley Wehsin, 2400 Winding Hollow Lane, Arlington, Texas 76006, US-USA ASGHARIAN, Bahram, 7009 Lake Powell, Arlington, Texas 76016, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Karboksyvinylpolymer-inneholdende nanopartikkelsuspensjoner
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2003 232 089 US-A1- 2006 257 486 US-A1- 2009 270 345 US-B1- 6 403 609

Karboksyvinylpolymer-inneholdende nanopartikkelsuspensjoner

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omhandler sammensetninger for oftalmisk legemid-
5 dellevering, og mer spesifikt nanopartikkelsuspensjoner som omfatter en karbok-
syvinylpolymer, et galaktomannan og borat.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Den topiske administrasjonen av farmasøytika for oftalmiske indikasjoner er
generelt foretrukket for enkel anvendelse og pasientetterlevelse. Vandige løsninger
10 som har fysiologisk-kompatibel pH og osmolalitet er representative for leveringssys-
temer i denne klassen. Mange farmasøytiske midler er imidlertid relativt uløselig i
vandig vehikkel og må bli levert som en suspensjon. Ofte vil slike midler ikke penetre-
re kornealvev godt. Suspensjoner kan bli fortynnet eller skylt fra øyet ved tårefilmen
før midlet er i stand til å entre kornealvevet i tilstrekkelig konsentrasjon.

15 Følgelig har ulike teknikker blitt anvendt for å forbedre den totale biologiske til-
gjengeligheten av sparsomt løselige farmasøytiske midler og øke konsentrasjonen av
slike midler i målsøkte vev. Økning av viskositeten av topisk påførte løsninger for å
øke retensjonstiden av løsningen på hornhinnen fører ikke alltid til en økning i biolo-
gisk tilgjengelighet, og kan faktisk bremse penetrering av det farmasøytiske midlet inn
20 i hornhinnen. Se f.eks. U.S. patentsøknad nr. 11/429,736, levert 8. mai, 2006 og med
tittel "Suspension Formulations of Nepafenac and other Ophthalmic Drugs for the Top-
ical Treatment of Ophthalmic Disorders".

Oftalmiske sammensetninger har tidligere blitt beskrevet som utnytter ga-
laktomannan-borat geleringsystemer. U.S. Patent nr. 6,403,609 til Asgharian, med
25 tittel "Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate," be-
skriver slike systemer.

Oftalmiske sammensetninger som fremmer den korneale penetreringen av
sparsomt løselige farmasøytiske midler så som nepafenak har blitt vist i U.S. Patent-
søknad nr. 11/430,239 levert 8. mai, 2006 med tittel "Suspension Formulations of
30 Nepafenac and other Ophthalmic Drugs for Topical Treatment of Ophthalmic Disor-
ders". '239 søknaden beskriver anvendelsen av poloksamer eller meroksapol-
surfaktanten og et glykol tonisitetsjusterende middel i sammensetninger som har god
korneal permeabilitet av det aktive farmasøytikum. Disse sammensetningene omfatter
ikke en karboksyvinylpolymer.

35 U.S. Patent nr. 5,188,826 viser en oftalmisk gelsuspensjon for å behandle tørt
øye. Suspensjonssammensetningene forblir som en gel i øyet i en langvarig tid, og
frigir vann og ett eller flere oftalmiske lindrende midler eller vasokonstriktorer. Sus-
pensjonssammensetningene inneholder en vann-uløselig, lett kryssbundet, karboksyl-

holdig polymer som har en partikkelstørrelse på ikke mer enn 50 µm i ekvivalent sfærisk diameter. Det lindrende midlet er fortrinnsvis minst én av natrium karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, dekstran 70, gelatin, glyserol, polyetylen glykol, polysorbat 80, propylen glykol, polyvinylalkohol eller polyvinylpyrrolidon. Spesielt foretrukket som den karboksyl-holdige polymeren er CARBOPOL® 976. Suspensjonssammensetningene inneholder ikke et reseptbelagt legemiddel.

U.S. Patent 5,192,535 viser suspensjonssammensetninger av oftalmiske legemidler som har passende lave viskositeter til å tillate enkel administrasjon i dråpeform, men som hurtig gelerer i øyet for å tilveiebringe forlenget legemiddelfrigivelse. Suspensjonssammensetningene er formulert ved en pH på fra omkring 3 til omkring 6,5 og inneholder en vann-uløselig, karboksyl-holdig polymer fremstilt ved å polymerisere én eller flere karboksyl-holdige monoetylenisk umettede monomerer og mindre enn omkring 5 vekt-% av et kryssbindingsmiddel. CARBOPOL® 976 og polykarbofil er identifisert som eksempler på egnede karboksyl-holdige polymerer. Disse formuleringene gelerer i øyet på grunn av termogeleringsegenskapene til polymerene. Ionebytteharpikser kan være inkludert som én type adjuvans i suspensjonssammensetningene. Lindrende midler er identifisert som ett av mange typer medikamenter egnet for anvendelse i suspensjonssammensetningene.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omhandler topiske vandige oftalmiske nanopartikkelsuspensjoner ifølge krav 1.

Sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse er fysiologisk kompatible og tilveiebringer god biologisk tilgjengelighet for nepafenak, selv ved sjeldne doseringsintervaller så som én eller to ganger daglig. Opprettholdelse av viskositeten av karboksyvinylpolymerløsninger er generelt ganske vanskelig, ettersom viskositeten overført ved karboksyvinylpolymer er svært sensitiv for saltkonsentrasjon; følgelig vil slike løsninger ofte ikke omfatte natriumklorid. Siden tårefilmen omfatter en relativt høy konsentrasjon av natriumklorid, vil imidlertid viskositeten av en karboksyvinylpolymerløsning typisk avta med én gang den blir topisk påført til øyet. Foreliggende oppfinnere har funnet at viskositeten av karboksyvinylpolymerløsninger kan bli opprettholdt hvis løsningen også inneholder et galaktomannan og borat. Karboksyvinylpolymer-, galaktomannan- og boratsammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse har en stabil viskositet når påført til øyet, og sørger for god biologisk tilgjengelighet av den sparsomt løselige partikulære forbindelsen nepafenak. Foreliggende oppfinnere har også funnet at en redusert partikkelstørrelse på 50 til 700 nm forbedrer den biologiske tilgjengeligheten for slik forbindelse i målvev ved anvendelse av topisk oftalmiske suspensjoner.

Den foregående korte oppsummeringen beskriver bredt kjennetegnene og de tekniske fordelene ved visse utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse. Ytterligere kjennetegn og tekniske fordeler vil bli beskrevet i den detaljerte beskrivelsen av oppfinnelsen som følger.

5 KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

En mer fullstendig forståelse av foreliggende oppfinnelse og fordelene derav kan bli tilegnet ved å referere til den følgende beskrivelsen, tatt i forbindelse med figurene av de ledsagende tegningene hvor like referansenumre indikerer like kjennetegn og hvori:

10 FIGUR 1 er en graf som viser konsentrasjonen av amfenak (en nepafenak-metabolitt) i kanin iris ciliarlegeme etter administrasjon av topiske nepafenak formuleringer;

FIGURENE 2a og 2b er grafer som viser konsentrasjonen av amfenak i kanin kammervann og iris ciliarlegeme ved ulike tidspunkter etter administrasjon av topiske nepafenakformuleringer; og

15 FIGURENE 3a og 3b er stolpediagrammer som viser arealet under kurven av konsentrasjon vs. tid plott av nepafenak og amfenak i kanin kammervann og iris ciliarlegeme etter påføring av topiske nepafenak formuleringer.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

20 Sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en karboksyvinylpolymer. Karboksyvinylpolymerene har en omtrentlig molekylvekt på fra omkring 50.000 til omkring 6 millioner dalton. Polymerene er karakterisert som å ha karboksylsyre funksjonelle grupper. Foretrukne karboksyvinylpolymerer inkluderer vann-løselige og vann-svellbare karbomerer. Mange slike karbomerer er tilgjengelige under varemerket

25 CARBOPOL® fra Lubrizol Corporation. Carbomerpolymerer er kryssbundne, akrylsyre-baserte polymerer. De er kryssbundet med allylsukrose eller allylpentaerytritol. Karbomer-kopolymerer er polymerer av akrylsyre, modifisert ved C₁₀₋₃₀ alkylakrylater, og kryssbundet med allylpentaerytritol. En foretrukket karbomer for anvendelse i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er en polymer av akrylsyre kryssbundet

30 med allylsukrose eller allylpentaerytritol, som er kommersielt tilgjengelig som CARBOPOL® 974P. Mengden karboksyvinylpolymer som foreligger i suspensjonssammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er 0,4 vekt/volum-% (w/v%).

I tillegg til en karboksyvinylpolymer, utnytter sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse et galaktomannan-borat system i vandig løsning. Et boratanion vil

35 kondensere på cis-diol-gruppene av et galaktomannanmolekyl, og kan kryssbinde med et andre galaktomannanmolekyl. Kryssbinding av borat og galaktomannan blir påvirket av faktorer så som pH, blant andre, og slik kryssbinding påvirker i sin tur viskositeten av løsningen.

Typene av galaktomannaner som kan bli anvendt i foreliggende oppfinnelse blir typisk avledet fra guar gummi, johannesbrødkjernemel og tarakjernemel. Som anvendt heri, refererer begrepet "galaktomannan" til polysakkarider avledet fra de naturlige gummiene over eller lignende naturlige eller syntetiske gummier som inneholder man-
 5 nose eller galaktoseenheter, eller begge grupper, som de viktigste strukturelle komponentene. Foretrukne galaktomannaner ifølge foreliggende oppfinnelse er dannet av lineære kjeder av (1-4)- β -D-mannopyranosylenheter med α -D-galaktopyranosylenheter tilknyttet ved (1-6) bindinger.

Med de foretrukne galaktomannanene, varierer forholdet av D-galaktose til D-
 10 mannose, men vil generelt være fra omkring 1:2 til 1:4. Galaktomannaner som har et D-galaktose:D-mannose forhold på omkring 1:2 er mest foretrukket. I tillegg er andre kjemisk modifiserte variasjoner av polysakkaridene også inkludert i "galaktomannan"-definisjonen. For eksempel kan hydroksyetyl-, hydroksypropyl- og karboksymetylhydroksypropyl-substitusjoner bli gjort til galaktomannanene ifølge foreliggende opp-
 15 finnelse. Ikke-ioniske variasjoner til galaktomannanene, så som de som inneholder alkoksy og alkyl (C1-C6) grupper er spesielt foretrukket når en myk gel er ønsket (f.eks. hydroksylpropylsubstitusjoner). Substitusjoner i ikke-cis hydroksylposisjonene er mest foretrukket. Et eksempel på ikke-ionisk substitusjon av en galaktomannan ifølge foreliggende oppfinnelse er hydroksypropylguar, med en molar substitusjon på
 20 omkring 0,4. Anioniske substitusjoner kan også bli gjort til galaktomannanene. Anionisk substitusjon er spesielt foretrukket når sterkt responsive geler er ønsket. Foretrukne galaktomannaner ifølge foreliggende oppfinnelse er guar, naturlig guar og hydroksypropylguar. I en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, foreligger naturlig guar ved en konsentrasjon på 0,2 vekt/volum-%. Naturlig guar er spesielt
 25 foretrukket, for eksempel, USP eller generell grad naturlig guar-pulver oppnådd fra TIC Gums, Inc. En fremgangsmåte for fremstilling av en spesielt foretrukket naturlig guar er vist i samtidig løpende U.S. patentsøknad løpenr. 12/701,339, med tittel "Process for Purifying Guar" levert 5. februar, 2010.

Boratforbindelsene som kan bli anvendt i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til, borsyre og andre farmasøytisk
 30 akseptable salter så som natriumborat (borax) og kaliumborat. Borat foreligger ved en konsentrasjon på 0,5 vekt/volum-%. Som anvendt heri, refererer begrepet "borat" til alle farmasøytisk egnede former av borater, inkludert men ikke begrenset til borsyre, og alkalimetallborater så som natriumborat og kaliumborat. Borsyre er det foretrukne boratet anvendt med utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse.
 35

De vandige sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder en farmasøytisk effektiv mengde av nepafenak. Nepafenak er en kjent ikke-steroid anti-inflammatorisk forbindelse, og kan bli dannet ved kjente fremgangsmåter. Se, for ek-

sempel, U.S. patenter nr. 5,475,034 og 4,313,949. Nepafenak er også kjent som 2-amino-3-benzoylphenyleddiksyre. Den topiske anvendelsen av nepafenak og andre amid- og esterderivater av 3-benzoylphenyleddiksyre for å behandle oftalmisk inflammasjon og smerte er vist i U.S. Patent nr. 5,475,034. Nepafenaksammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder 0,3 vekt/volum-% nepafenak.

Foreliggende oppfinnere har funnet at reduksjon av partikkelstørrelsen av nepafenak i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse fremmer den biologiske tilgjengeligheten av nepafenak. Sammensetningene har følgelig en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 50 til 700 nm, en mer foretrukket gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 100 til 600 nm og en mest foretrukket gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 400 nm. Fremgangsmåter for fremstilling av nanometer og submikron partikler av legemidler er kjent, inkludert, men ikke begrenset til, oppmaling, høytrykkshomogenisering eller dannelsen av små krystaller fra løsninger.

Sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse er oftalmisk egnet for påføring til et subjekts øyne. Disse dråpene kan bli levert fra en enkelt-dose ampulle som fortrinnsvis kan være steril og således gjøre bakteriostatisk komponenter av formuleringen unødvendig. Alternativt kan dråpene bli levert fra en multidoseflaske som fortrinnsvis kan omfatte en anordning som trekker ut ethvert konserveringsmiddel fra formuleringen ettersom den blir levert, slike anordninger er kjent innen faget.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder natriumklorid og et ikke-ionisk tonisitetsjusterende middel (propylenglykol) som ytterligere tonisitetsjusterende midler. Egnede bufrende midler inkluderer, men er ikke begrenset til, fosfater, acetater og lignende, og aminoalkoholer så som 2-amino-2-metyl-1-propanol (AMP). I sammensetningen foreligger natriumklorid ved en konsentrasjon på 0,4 vekt/volum-%.

Sammensetningene fremlagt heri omfatter som konserveringsmiddel benzalkoniumklorid ("BAC") i en mengde på 0,005 %.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis isotoniske eller svakt hypotoniske for å bekjempe enhver hypertonisitet av tårer forårsaket av for-damping og/eller sykdom. Dette kan kreve et tonisitetsmiddel for å bringe osmolaliteten av formuleringen til et nivå ved eller nær 250-350 milliosmol per kilogram (mOsm/kg). Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse har generelt en osmolalitet i området fra 250 til 350 mOsm/kg. De oftalmiske sammensetningene vil generelt bli formulert som sterile vandige løsninger. Begrepet "vandig" betegner typisk en vandig formulering hvori formuleringen er >50 %, mer foretrukket >75 % og spesielt >90 vekt-% vann.

De vandige sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter eventuelt ett eller flere bufrende midler, så som fosfatbuffere (f.eks. dinatriumfosfat og

mononatriumfosfat) og citratbuffere. Det bufrende midlet er valgt basert på den mål-
søkte pH for sammensetningen, som er pH 7,0. Oftalmisk akseptable pH-justerende
midler er kjent og inkluderer, men er ikke begrenset til, saltsyre (HCl) og natrium-
hydroksid (NaOH).

5 Natriumkarboksymetylcellulose er inkludert som et ikke-ionisk oppmalingsmid-
del.

Chelatdanner er edetat-dinatrium. Chelatdanneren foreligger ved en konsentra-
sjon på 0,01 %.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt for å be-
10 handle mange oftalmiske lidelser. Disse lidelsene inkluderer, men er ikke begrenset til,
okulær overflate og retinale lidelser, glaukom, tørt øye, okulær overflatesmerte,
uveitt, skleritt, episkleritt, keratitt, kirurgisk-indusert inflammasjon, endoftalmitt, iritt,
atrofisk makuladegenerasjon, retinitis pigmentosa, iatrogen retinopati, retinale rifter
og hull, makulært ødem (f.eks. cystoid makulært ødem), diabetisk makulært ødem,
15 diabetisk retinopati, sigdcelle retinopati, retinal vene- og arterieokklusjon, optisk nev-
ropati, eksudativ makuladegenerasjon, neovaskulært glaukom, korneal neovaskulari-
sering, cyklitt, sigdcelle retinopati og pterygium.

I foretrukne utførelsesformer, blir en sammensetning ifølge foreliggende opp-
finnelse administrert én gang daglig. Den forbedrede biologiske tilgjengeligheten av
20 visse sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse tillater dosering én gang daglig
for nepafenak-holdige sammensetninger. Dette doseringsregimet forbedrer pasient-
etterlevelse og oddsene for vellykket behandling. Sammensetningene kan imidlertid
også bli formulert for administrasjon ved en hvilken som helst administrasjonsfre-
kvens, inkludert én gang ukentlig, én gang hver 5. dag, én gang hver 3. dag, én gang
25 hver 2. dag, to ganger daglig, tre ganger daglig, fire ganger daglig, fem ganger daglig,
seks ganger daglig, åtte ganger daglig, hver time, eller større frekvens. Slik dose-
ringsfrekvens blir også opprettholdt i en varierende tidsvarighet avhengig av det tera-
peutiske regimet. Varigheten av et spesielt terapeutisk regime kan variere fra én-
gangs dosering til et regime som strekker seg over måneder eller år. En fagperson
30 ville være kjent med bestemmelse av et terapeutisk regime for en spesifikk indika-
sjon.

Visse aspekter av foreliggende oppfinnelse innehar tallrike fordeler. Gelerings-
sammensetninger danner klare og fargeløse geler og forstyrrer ikke synet. Gelene blir
aktivert ved små pH-endringer når de påføres til øyet. Dessuten har guar- og karbo-
35 mer-polymerer ikke et tåkepunkt når de blir behandlet i autoklav, og sørger følgelig
for enkel sterilisering. Disse polymerene er også compatible med mange vanlig an-
vendte eksipienser.

De følgende eksemplene blir presentert for ytterligere å illustrere utvalgte utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

Ingrediens	Mengde (vekt/volum-%)
Nepafenak	0,3
Natrium karboksymetylcellulose	0,06
Carbopol 974p	0,4
Naturlig guar gummi	0,2
Borsyre	0,5
Natriumklorid	0,4
Propylenglykol	0,5
Benzalkoniumklorid	0,005
Dinatrium EDTA (edetat-dinatrium)	0,01
Natriumhydroksid/saltsyre	q.s. pH 7,0
Renset vann	q.s. 100 %

5

Eksempel 2

FIGUR 1 er en graf som viser konsentrasjonen av amfenak (en nepafenak-metabolitt) i kanin iris ciliarlegeme (ICB) etter en dose av en kommersiell 0,1 vekt/volum-% suspensjon av nepafenak (NEVANAC®) sammenlignet med formuleringene av 0,3 vekt/volum-% nepafenak i carbopol (FID114971) og carbopol/guar/borat (FID 114949). Grafen viser at carbopol/guar/borat formuleringen tilveiebringer bedre biologisk tilgjengelighet enn en lignende formulering som omfatter bare carbopol. NEVANAC formuleringen hadde lavere mengder av amfenak i ICB sammenlignet med carbopol/guar/borat formuleringen.

10

Eksempel 3

Fordelingen av nepafenak og dens metabolitt, amfenak, ble studert i New Zealand hvite kaniner. Kaniner ble dosert bilateralt, avlivet og kammervann (AH) og iris ciliarlegeme (ICB) vev ble analysert ved anvendelse av LC/MS/MS. Dataene for hvert tidspunkt vist i FIGURENE 2a og 2b er gjennomsnittet av konsentrasjoner målt fra 6 kaninøyne. Dyr dosert TID mottok tre doser 8 timer fra hverandre i 4 dager, med en enslig dose på morgenen dag 5. Dyr dosert QD mottok én dose i 5 dager.

15

20

25

FIGURENE 2a og 2b er grafer som viser konsentrasjonen av amfenak i kanin kammervann og iris ciliarlegeme ved ulike tidspunkter etter administrasjon av nepafenakformuleringene. FIGURENE 3a og 3b er stolpediagram som viser arealet under kurven av konsentrasjon vs. tid plottet av nepafenak og amfenak i kanin kammervann og iris ciliarlegeme etter påføring av topiske nepafenakformuleringer. Figurene indikerer at de testede carbopol/guar nepafenakformuleringene konsistent ga høyere biolo-

gisk tilgjengelighet enn nepafenakformuleringer som for tiden markedsføres og formuleringene som har bare carbopol. Etter topisk okulær administrasjon, viste carbopol/guar nepafenak formuleringen (FID 114949) høyere biologisk tilgjengelighet enn bare carbopol formuleringen (FID 104045). Når nepafenakpartikkelstørrelsen var redusert til omtrent 400 nm, viste nanopartikkel carbopol/guar formuleringen (FID 115535) øket biologisk tilgjengelighet til formuleringene som har større partikkelstørrelse. Alle carbopol/guar formuleringer ga høyere kammervann og iris ciliarlegeme amfenak-konsentrasjoner ved alle tidspunkter, som vist i FIGURENE 2a og 2b.

Carbopol/guar nanosuspensjonen av nepafenak ble dannet på den følgende måten. I en 2000 mL glassbeholder, ble det tatt 200 g 2 % CARBOPOL® 974P bruksløsning. Til den ble det sekvensielt tilsatt 5 g borsyre, 4 g natriumklorid og omkring 200 g rensset vann. Omrørt godt for å løse opp og pH ble regulert til 7,0. Til dette ble det tilsatt 400 g 0,5 % bruksløsning av guar og blandet grundig. Til denne løsningen ble det tilsatt 5 g propylenglykol, 5 g 1 % benzalkoniumklorid bruksløsning og 10 g 1 % dinatrium EDTA bruksløsning. Løsningens pH ble kontrollert og regulert til 9,50 ved tilsetningen av rensset vann. Denne løsningen ble behandlet i autoklav ved 121 °C i 35 minutter. Etter kjøling, ble 60 g 5 % bruksslurry av nepafenak i CMC løsning tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt godt og q.s. til 100 % av satsstørrelse ved rensset vann.

Nepafenakslurrien ble dannet på den følgende måten. I en 1000 mL glassbeholder, ble 10 g natriumkarboksymetylcellulose (CMC) 7LF PH tillatt å hydratisere i 2 timer, og så behandlet i autoklav i 35 minutter ved 121 °C. En 3-5 % slurry av nepafenak ble aseptisk fremstilt i CMC løsningen over. Suspensjonen ble homogenisert ved anvendelse av en håndholdt homogenisator i 10 min. ved 5000-10000 RPM. Slurrien ble så aseptisk oppmalt med en Netzsch Minicer høyenergimølle (HEM) ved anvendelse av 140 mL 0,2 mm Zr perler i et rent rom i 30 min ved 3000 RPM for å oppnå den målsøkte partikkelstørrelsen. Den resulterende slurrien ble kontrollert for partikkelstørrelse.

P a t e n t k r a v

1. Topisk administrerbar oftalmisk suspensjonssammensetning som består i det vesentlige av

- 5 a) 0,3 vekt/volum-% nepafenak som har en partikkelstørrelse på 50 til 700 nm;
- b) 0,4 vekt/volum-% karbomer;
- c) 0,2 vekt/volum-% guar;
- d) 0,5 vekt/volum-% borsyre;
- e) 0,06 vekt/volum-% natriumkarboksymetylcellulose;
- 10 f) 0,4 vekt/volum-% natriumklorid;
- g) 0,5 vekt/volum-% propylenglykol;
- h) et pH-justerende middel i en mengde tilstrekkelig til å forårsake at sammensetningen har en pH på 7,0;
- i) 0,005 % (vekt/volum) benzalkoniumklorid;
- 15 j) 0,01 % edetat-dinatrium; og
- k) rensset vann.

Fig. 1

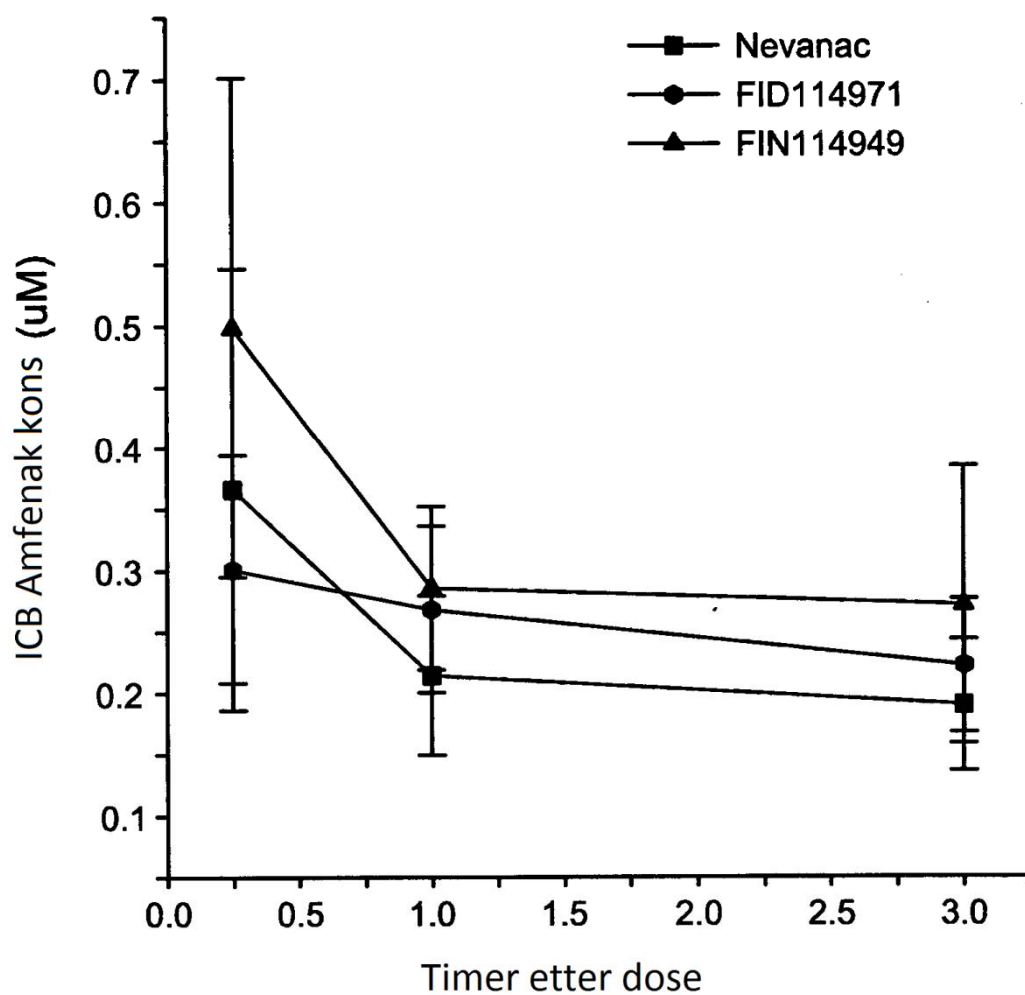


Fig. 2a

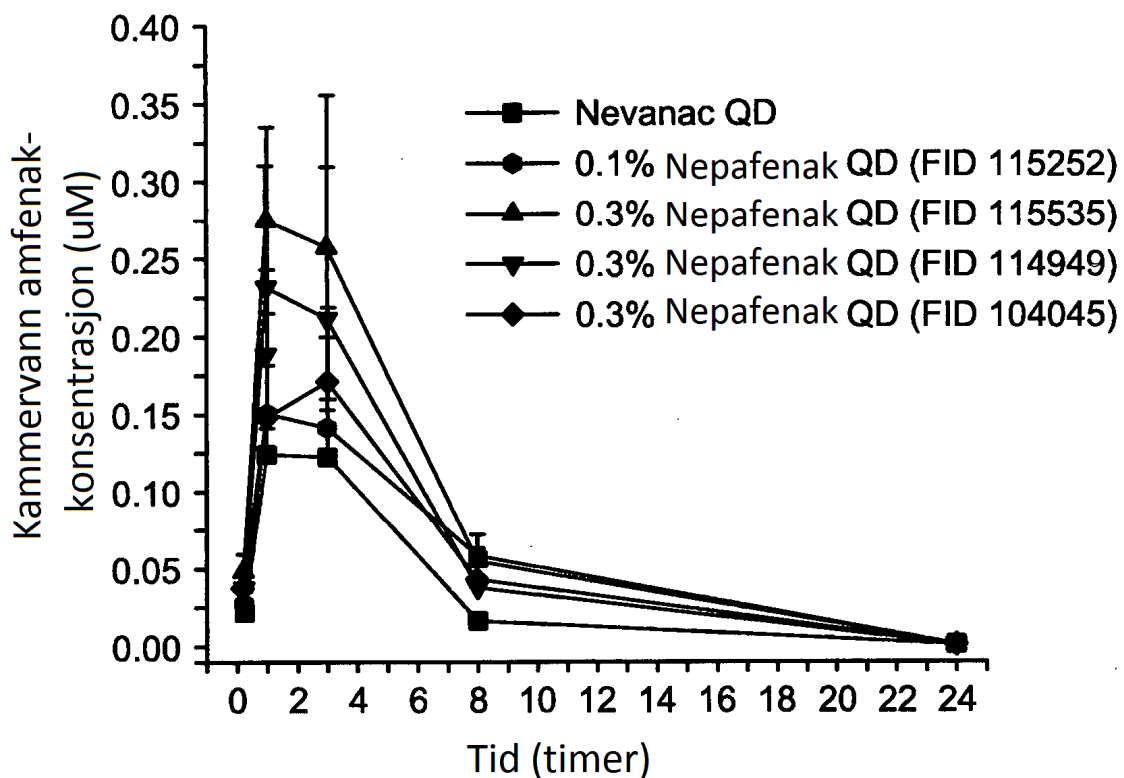


Fig. 2b

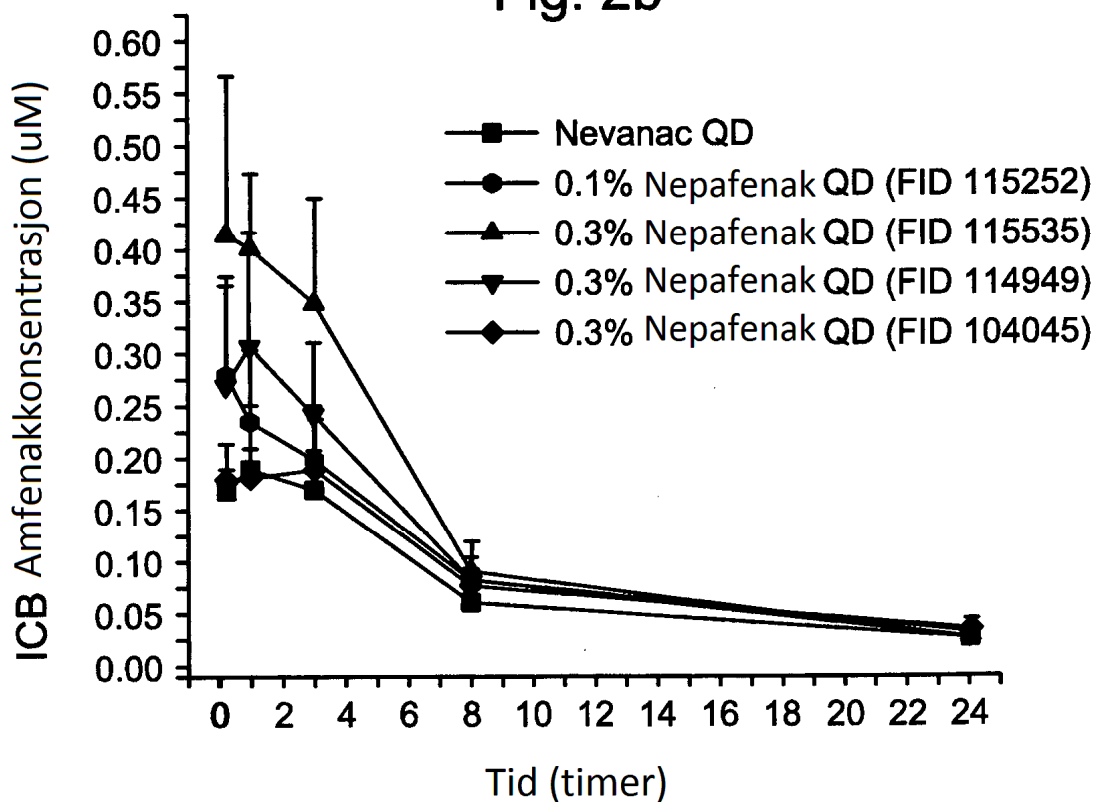


Fig. 3a

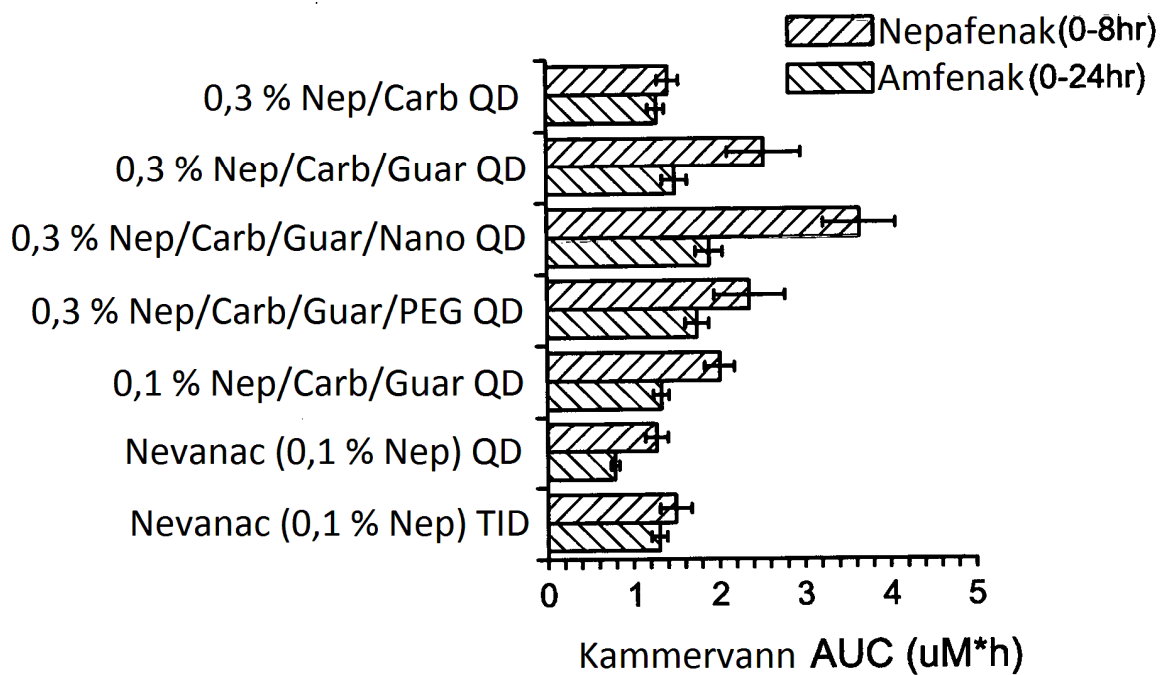


Fig. 3b

