



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.14
(86)	Europeisk søknadsnr	11727707.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.06.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.05.08
(30)	Prioritet	2010.06.29, FR, 1055236 2010.06.29, US, 359699 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 RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Laboratoires Théa, 12, rue Louis Blériot Zone Industrielle du Brezet, 63100 Clermont Ferrand, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	MERCIER, Fabrice, 34 Avenue Léon Blum, F-63000 Clermont-Ferrand, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Polymert utleveringssystem for en ikke-viskøs prostaglandin-basert løsning uten konserveringsmidler
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 2 127 638 FR-A1- 2 918 891 US-A1- 2004 082 660 EDSMAN, K. ET AL: "Rheological evaluation and ocular contact time of some carbomer gels for ophthalmic use", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 137, no. 2, 28 juin 1996 (1996-06-28) , pages 233-241, XP002609728, BRASNU EMMANUELLE ET AL: "In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line", CURRENT EYE RESEARCH, IRL PRESS, OXFORD, GB, vol. 33, no. 4, 1 avril 2008 (2008-04-01), pages 303-312, XP009108708, ISSN: 0271-3683, DOI: DOI:10.1080/02713680801971857 MCCAREY BERNARD ET AL: "In vivo corneal epithelial permeability following treatment with prostaglandin analoges with or without benzalkonium chloride", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 5, 17 octobre 2007 (2007-10-17), pages 445-451, XP002607567, ISSN: 1080-7683, DOI: DOI:10.1089/JOP.2007.0024

POLYMERT UTLIVERINGSSYSTEM FOR EN IKKE-VISKØS, PROSTAGLANDIN-BASERT LØSNING UTEN KONSERVERINGSMIDLER.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5

Foreliggende oppfinnelse vedrører øyedråper eller en oftalmisk løsning hvis aktive bestanddel innbefatter minst et prostaglandin, hvilken løsning ikke inneholder noen antimikrobielle midler, spesielt av kvaternær ammoniumtype (så som benzalkonium klorid [BAK]).

10

Mer presist og i oppfinnelsens kontekst, har det blitt utviklet et polymert utleveringssystem slik at en løsning inneholdende prostaglandin er like effektiv som en løsning inneholdende BAK, men uten ulemper fra et toksikologisk og allergent synspunkt.

15

KJENT TEKNIKK

Prostaglandiner er vel kjente aktive bestanddeler som administreres topisk til mennesker og dyr i form av øyedråper for behandling av glaukom. Den vanlige doseringen av disse formlene er 1 dråpe per dag i hvert øye, og det skal forstås at prostaglandiner også kan brukes i kombinasjon med et andre antiglaukom middel, så som f.eks. betablokkere, karbonske anhydrase inhibitorer eller alfa-adrenergiske agonister.

Den første ulempen med prostaglandiner er at de ikke er vannløselige, hvilket betyr at de krever en oppløsningstrinn før de blandes i en løsning for øyedråper.

Videre er en annen utfordring for produsenten å foreslå en oftalmisk løsning som er kjemisk stabil over tid ved omgivelsestemperatur, i praksis en periode på 18 til 24 måneder. En annet karakteristika som er nødvendig for den oftalmiske løsningen er at den må være stabil i forhold til forpakningen som den lagres i, vanligvis plast forpakninger så som polyetylen med lav tetthet (LDPE).

En siste utfordring som kan oppstå er å unngå forurensning av den oftalmiske løsningen med antimikrobielle midler, spesielt i flerdose-forpakninger. Dette problemet kan imidlertid løses ved å bruke enkelt-dose forpakninger eller et spesialisert system for dette (for eksempel ABAK® eller COMOD® systemer).

5

Hittil har de fleste prostaglandin-baserte oftalmiske løsningene på markedet inneholdt et konserveringsmiddel som, i tillegg til sine antimikrobielle egenskaper også sikrer oppløsning av den aktive ingrediensen og, spesielt dens stabilisering. Et eksempel på dette er produktet solgt av Pfizer under varemerket Xalatan®, som kombinerer latanoprost og BAK ved 0,02 masse-%. Det bør påpekes et på tross at nærværet av BAK, er ikke disse øyedråpene stabile ved omgivende temperatur og må lagres kaldt, ved en temperatur på tilnærmet 5 °C. Videre selger firmaet Allergan øyedråper under varemerket Lumigan®, som kombinerer bimatoprost og BAK ved 0,005 masse-%.

15

Det er imidlertid mange publikasjoner hvor det prøves å unngå bruk av antimikrobielle konserveringsmidler, og spesielt BAK, for langtids behandling innen oftalmalgi, som særlig er tilfellet med glaukom, på grunn av toleranseproblemer (om dette temaet, se «The New Class of Ophthalmic Agents: Here's how to choose the right prostaglandin for each patient» [Den nye gruppen oftalmiske midler: hvordan velge det rette prostaglandinet for hver pasient], av J. James Thimons, O.D., F.A.A.O. – Optometric Management, Mai 2002).

Det har nå blitt slått fast at antimikrobielle konserveringsmidler er toksiske ved langvarig bruk, i en slik fra at det i dag er noen tendens til å begrense bruken av disse ved å reduseres deres konsentrasjon så mye som mulig i øyedråper, eller til og med bedre, fjerne dem helt fra blandingene.

Dette problemet ble tatt i betraktning f.eks. i dokument WO 97/29752, som beskriver bruk av et ikke-ionisk middel av Cremophor® typen i stedet for BAK. I den foreslåtte blandingen ble konsentrasjonen av BAK begrenset til 0,01 masse-% og konsentrasjonen av Cremophor® EL er 0,05 masse-%. Et produkt solgt av

30

Alcon, kalt Travatan®, kan finnes på markedet, som kombinerer Travoprost, BAK og Cremophor®.

5 Polysorbat 80 har også blitt foreslått i oftalmiske løsninger for delvis å redusere konsentrasjonen av BAK, hvilket f.eks. er tilfellet i produktet solgt av Novartis under varemerket Rescula®, som kombinerer unoproston med en blanding av BAK og polysorbat 80 i 0,015 masse-% av løsningen.

10 På den annen side beskriver dokument US2004/0082660 en oftalmisk løsning uten noe BAK og inneholdende en blanding av latanoprost og polysorbat 80. En annen relevant kjent teknikk er FR 2 918 891.

Problemet som oppfinnelsen foreslår å løse er derfor utvikling av en prostaglandin-basert blanding som oppfyller minst følgende betingelser:

- 15
- Den inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler;
 - Den er stabil over tid i en løsning ved omgivende temperatur (18 til 24 måneder, som et minimum);
 - Den er kompatibel med plastforpakningen som den vanligvis lagres i, spesielt LDPE forpakning;

20

 - Den er praktisk talt så effektiv med hensyn til å redusere intraokulart trykk (IOP) som tilgjengelige produkter med en BAK base.

En annen hensikt er å foreslå en formulering som er tilstrekkelig flytende til å bli pakket ved bruk av en aseptisk pakketeknikk så som «Blow-Fill-Seal» (blås-fyll-
25 forsegl» (enkeltdoseenhet).

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

30 Søkeren har utviklet en nytt utleveringssystem som gjør det mulig for prostaglandin å virke med samme effektivitet som det som er rapportert med BAK.

Utover sin konserverende rolle, har BAK, og mer generelt kvartære ammonium molekyler, en såkalt «såpe»-effekt som gir større penetrering av molekylene til den aktive bestanddelen inn i øyevevet, men på den annen side har de en toksisk effekt (irritasjon, tørrhet i øyet, inflammasjon, etc.). Utleveringssystemet som er utviklet i henhold til foreliggende oppfinnelse gir derfor en ekvivalent penetrering og aktivitet ved bruk av en annen virkningsmekanisme. I alle tilfeller har det ikke ulempene med de konvensjonelle konserveringsmidlene av BAK-typen.

Mer presist vedrører foreliggende oppfinnelse en oftalmisk løsning innbefattende:

- Minst et prostaglandin;
- 10 - Et oppløsningsmiddel;
- Et geldannende middel av karbomer-typen;
- Et karbomer polymerisasjonsinhiberende middel;
- Et ko-geldannende/ko-oppløsningsmiddel.

Som nevnt over inneholder en slik løsning fordelaktig ikke noen antimikrobielle konserveringsmidler, fordelaktig av den kvartære ammonium-typen, og enda med fordelaktig benzalkonium klorid (BAK).

I resten av beskrivelsen angir «antimikrobielle konserveringsmidler» et konserveringsmiddel med antimikrobielle egenskaper, det vil si en forbindelse som er i stand til å beskytte den oftalmiske løsningen fra mulig mikrobiell kontaminering. Et slikt konserveringsmiddel er i henhold til oppfinnelsen ment å skille seg fra konserveringsmidler som virker på løsningens kjemiske konservering, f.eks. antioksidanter så som EDTA.

Løsningen i henhold til oppfinnelsen inneholder minst et prostaglandin som sin aktive bestanddel. I praksis er det minst et prostaglandin i løsningen og disse er valgt fra gruppen innbefattende 17-fenyl-13,14 dihydro trinor prostaglandin F_{2α} isopropyl ester (latanoprost), 20-etyl prostaglandin F_{2α}, (+) – fluprostenol isopropyl ester (travoprost), 17-fenyl trinor prostaglandin F_{2α} amid, 17-fenyl-13,14 dihydro trinor prostaglandin F_{2α} etyl amid (bimatoprost), tafluprost prostaglandin F_{2α} etanolamid, bimatoprost (syrefri)-d₄, bimatoprost-d₄, latanoprost etyl amid, 13,13-dihydro-15-keto-20-etyl prostaglandin F_{2α}

(unoproston), 13-14 dihydro-15-keto-20-etyl prostaglandin F_{2α} isopropyl ester (unoproton isopropyl ester). Fordelaktig brukes det latanoprost.

I henhold til et annet karakteristika er konsentrasjonen av prostaglandin i
5 løsningen mellom 0,002 og 0,15% (w/v).

Konvensjonelt kan prostaglandin(er) kombinere med en andre aktiv bestanddel, spesielt med andre klasser av antiglaukoma-midler slik at de kan virke synergistisk. F.eks. kan disse innbefatte betablokkere valgt fra gruppen
10 innbefattende timolol maleat og carteolol klorid, karbonske anhydrase inhibitorer så som f.eks. valgt fra gruppen innbefattende dorzolami klorid, eller alfa-adrenergisk agonist så som f.eks. brimonidin tartrat. Eksempler på kombinasjoner av prostaglandiner betablokkere innbefatter f.eks.:

Xalaxom® - Pfizer: Latanoprost 0,005 % + Timolol 0,5 %
15 Ganfort® - Allergan: Bimatoprost 0,03 % + Timolol 0,5 %
DuaTrav® - Alcon: Travoprost 0,004 % + Timolol 0,5 %.

I praksis står det antiglaukomske middelet for mellom 0,1 og 0,5 % (w/v) av
20 løsningen.

Som antydnet over krever en slik løsning nærvær av et såkalt oppløsningsmiddel som er i stand til å oppløse prostaglandin(ene). Dette oppløsningsmiddelet, fortrinnsvis ikke-ionisk, har fortrinnsvis overflateaktive egenskaper. Ideelt vil dette være makrogolglyserol hydroksystearat (hydrogenert etoksyliert rapsolje eller
25 PEG-40 hydrogenert rapsolje (CAS nummer 61788-85-0). En annen potensiell kandidat er polyoksyliert 15 hydroksystearat eller makrogel 15 hydroksystearat (CAS nummer 70142-34-6), eller polysorbat 20 (CAS nummer 9005-64-5), eller polysorbat 60 (CAS nummer 9005-67-8) eller polysorbat 80 (CAS nummer 9005-65-6). Konsentrasjonen av oppløsningsmiddelet i løsningen er typisk mellom 0,1
30 og 20 % (w/v), fordelaktig mellom 0,5 og 5 % (w/v).

Et annet viktig karakteristika til den oftalmiske løsningen er dens viskositet. Denne er fortrinnsvis mellom 8 og 20 mPa.s (cP), enda mer fordelaktig mellom 10 og 14 mPa.s (cP), målt med et Brookfield RVDV III rotasjonsviskosimeter ved 25 °C. Denne løsningen kan virkelig skilles fra en vandig gel, typisk kjennetegnet ved en viskositet på mellom 400 og 800 mPa.s (cP), og som utgjør en lengevirkende form for å erholde langvarig frigjøring av den aktive bestanddelen.

Foreliggende oppfinnelse er basert på utviklingen av en egnet geldannende system, basert på kombinasjonen av to geldannende midler for å erholde et ikke-viskøst polymert utleveringssystem:

- Et første geldannende middel, en karbomer i dette tilfellet, vanligvis egnet for polymerisering og dannelse av en gel hvis polymerisasjon, ekspansjon eller vedlikehold blir inhibert med et såkalt brytemiddel. Dette middelet inhiberer polymeriseringen av karbomeren og kan være en kilde for natriumioner, fordelaktig natrium EDTA, natrium acetat eller natrium klorid. Alternativt kan det være en polyol med en lav molekylvekt så som glyserol (se Fr 2 604 906). Videre er karbomeren tilstede i løsningen i kontrollerte konsentrasjoner, fordelaktig mellom 0,05 og 0,2 % (w/v). Den relative konsentrasjonen av inhiberingsmiddel er også helt klart av betydning: mellom 0,01 og 1 % (w/v) i tilfelle mer natriumioner, f.eks. 0,02 til 0,1 % for natrium EDTA eller 0,5 til 3 % (w/v) i tilfellet med polyoler, f.eks. glyserol;
- Et andre middel, såkalt ko-geldannende/ko-oppløsende middel, brukes for å sikre det ønskede nivået av viskositet og for å potensiere oppløsningen av den aktive bestanddelen, prostaglandin. Dette er typisk en polymer så som polyetylen glykol (PEG) eller vinyl derivater så som polyvinyl alkohol (PVA) eller polyvinyl pyrrolidon (PVP). Fordelaktig er dets konsentrasjon mellom 0,5 og 2,5 % (w/v).

Innen rammen av foreliggende oppfinnelse er en karbomer definert i henhold til European Pharmacopoeia, det vil si en «kryssbundet polymer av akrylsyre med meget høy relativ molekylmasse, innbefattende en stor andel karboksylgrupper» og av sitt CAS nummer 9003-01-4. Det er flere klasser av karbomerer som kan

brukes i oppfinnelsen: 910 / 934 / 934P / 940 / 941 / 971 og 974P, fordelaktig 974P.

Innen rammen av foreliggende oppfinnelse er PEG eller makrogel definert i henhold til European Pharmacopoeia, det vil si «en blanding av polymerer med generell formel $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, hvor n representerer det midlere antallet oksyetylen grupper». Typen av makrogel er definert av antallet som indikerer den midlere relative molekylvekten. Mer fordelaktig brukes det PEG 4000 med CAS nummer 25322-68-3.

10

Selvfølgelig kan sammensetningen i henhold til oppfinnelsen inneholde vanlige additiver bortsett fra antimikrobielle konserveringsmidler. Disse kan f.eks. inkludere ikke-ioniske ioniseringsmidler så som polyoler (f.eks. sorbitol). De kan også være antioksidanter eller buffersystemer (f.eks. natrium hydroksid som nøytraliseringsmiddel).

15

I henhold til en foretrukket utførelsesform er sammensetningen i henhold til oppfinnelsen fremstilt av bestanddelene som er nevnt under, fordelaktig i de angitte mengder

20

PRODUKTER	FUNKSJON	CENTISIMAL FORMEL (g/100 ml)
Carbomer 974 P	Geldannende middel	0,10
Sorbitol	Isotont middel	3,50
PEG 4000	ko-geldanner/ko-oppløsningsmiddel	1
EDTA	Na ⁺ ion kilde	0,05
Natrium hydroksid	Nøytraliserende middel	qs pH = 7,0
Prostaglandin F _{2α}	Aktiv bestanddel	0,005
Makrogel glyserol hydroksystearat 40	Oppløsningsmiddel	5,0
Vann	Bærer	qsp 100 ml

25

Formuleringen i henhold til oppfinnelsen kan presenteres i enkelt-bruk (enkeltdose enheter) flasker eller i flerdoseflasker, f.eks. Abak® eller Comod® eller tilsvarende, slike flasker tillater at øyedråpene kan påføres over flere dager uten konserveringsmidler.

Hensikten med oppfinnelsen er derved en enkel-bruk (enkelt dose enhet) eller flerdose flasker inneholdende den oftalmiske løsningen beskrevet over, fremstilt av EP-kvalitet LDPE som ikke inneholder noen additiver.

5

Løsningens fluiditet kombinert med produktets stabilitet når det er pakket i en LDPE beholder, gjør produksjonen av dette kompatibelt med BFS teknologi.

Videre er løsningen i henhold til oppfinnelsen stabil i minst 18 måneder eller til og med 24 måneder, ved omgivende temperatur (25 °C – 30 °C).

10

Oppfinnelsen vedrører selvfølgelig også anvendelsen av den oftalmiske løsningen som beskrevet over ved fremstilling av en medisin for å behandle glaukom hos mennesker eller dyr, spesielt dens kapasitet til å redusere intraokulart trykk og/eller gi nevrobeskyttelse til retinalvevet.

15

I denne kontekst har det derved blitt vist at dette utleveringssystemet er mindre aggressivt mot øyevevet enn de tidligere kjente oppløsningssystemene, for så vist som reduksjonen av intraokulart trykk er mere jevnt og linjært etter administrering av løsningen.

20

I praksis blir øyedråpene administrert med en dose på en dråpe per dag i hvert øye.

Oppfinnelsen vedrører også en terapeutisk behandlingsmetode for glaukom hos mennesker eller dyr bestående av tilførsel av den tidligere beskrevne oftalmiske løsningen i en dose på en dråpe per dag i hvert øye.

25

Foreliggende oppfinnelse avslører at i motsetning til de tekniske løsningene beskrevet i teknikkens stand, vil administrering av en sammensetning i henhold til foreliggende oppfinnelse føre til en jevn og progressiv reduksjon av det intraokulære trykket (IOP), uten en intermediær innledende IOP økning. På grunn

30

av foreliggende sammensetning, starter IOP reduksjonen tidligere, men en slutteffekt som er lik og muligens bedre. Uten å ville være bundet av noen teori, kan denne effekten på IOP skyldes at nærværet av utleveringssystemet er i stand til å motvirke eller i det minste svekke aggressiviteten til oppløsningsmiddelet.

5 Videre er en sammensetning i henhold til oppfinnelsen sikker og godt tolerert.

Oppfinnelsen og de resulterende fordelene vil fremkomme klarere i det følgende utførelseseksempler understøttet av de medfølgende figurer.

10 Figur 1 viser effektene av 2 øydråperformuleringer inneholdende 0,005 % latanoprost (Eksempel 1 sammensetning indikert med hele trekantene og Xalatan® indikert med fulle sirkler) på intraokulært trykk (IOP) hos rotter.

Figur 2 viser kliniske data vedrørende toleransen av Eksempel 1
15 sammensetningen mot Xalatan®: A/ okkular subjektive symptomer skår ved inndrypping; B/ okularsubjektive symptomer ikke ved inndrypping; C/ total konjunktival hyperaemi.

1/ Sammensetninger i henhold til foreliggende oppfinnelse:

20

1a/ EKSEMPEL 1 sammensetning:

PRODUKTER	CENTESIMAL FORMEL (g/100 ml)
Karbomer/geldannende middel	0,10 g
Sorbitol/isotont middel	3,50 g
PEG / ko-geldannende/ko-oppløsningsmiddel	1,00 g
EDTA /Na ⁺ ionekilde	0,05 g
1N natrium hydroksid/nøytraliseringsmiddel	qs pH = 7
Latanoprost/Aktiv bestanddel	0,005 g
Makrogel glyserol hydroksystearat 40/oppløsningsmiddel	5,00 g
WFI-kvalitet vann/bærer	qs 100 ml

1b/ EKSEMPEL 2 sammensetning:

PRODUKTER	CENTESIMAL FORMEL (g/100 ml)
Karbomer/geldannende middel	0,10 g
Sorbitol/isotont middel	3,50 g
PVP / ko-geldannenede/ko-oppløsningsmiddel	2,00 g
Natrium acetat /Na ⁺ ionekilde	0,8 g
1N natrium hydroksid/nøytraliseringsmiddel	qs pH = 7
Latanoprost/aktiv bestanddel	0,005 g
Makrogel glyserol hydroksystearat 40/oppløsningsmiddel	5,00 g
WFI-kvalitet vann/bærer	qs 100 ml

5

1c/EKSEMPEL 3 sammensetning:

PRODUKTER	CENTESIMAL FORMEL (g/100 ml)
Karbomer/geldannende middel	0,15 g
Sorbitol/isotont middel	2,25 g
PVA / ko-geldannenede/ko-oppløsningsmiddel	0,50 g
Natrium klorid /Na ⁺ ionekilde	0,25 g
1N natrium hydroksid/nøytraliseringsmiddel	qs pH = 7
Travoprost/aktiv bestanddel	0,004 g
Makrogel 15 hydroksystearat /oppløsningsmiddel	0,50 g
WFI-kvalitet vann/bærer	qs 100 ml

2/ Karakterisering av EKSEMPEL 1 formulering:

- 10 Den erholdte løsningen er opaliserende, fri for synlige partikler, med pH mellom 6,6 og 7,2 (pH-nøytral formulering) og osmolalitet mellom 270 og 340 mosmol/kg (isoton formulering)

- 15 Løsningens viskositet, målt med et Brookfield rotasjonsviskosimeter (Mobile no. 00 / UL målekammer), er mellom 8,0 og 14,0 mPa.s ved 25 °C.

Videre har løsningen blitt vist å være stabil i minst 24 måneder ved omgivende temperatur (25 eller 30 °C).

3/ Effektivitet av EKSEMPEL 1 sammensetning: Evaluering av effektivitet ved reduksjons av intraokulart trykk etter administrering i øynene på normotensive albinorotter.

Effekten av øyedråpene i EKSEMPEL 1 formuleringen på intraokulart trykk ble evaluert i normotensive rotter, sammenlignet med klinisk tilgjengelige øyedråper, det vil si Xalatan®, hvert produkt inneholdende latanoprost i en konsentrasjon på 0,005%. Xalatan® inneholder det antimikrobielle middelet benzalkonium klorid (BAK) mens EKSEMPEL 1 formuleringen ikke gjør det.

Seksten albino hannrotter (Wistar) var involvert i denne studien. De ble fordelt i to grupper på åtte dyr hver, dedikert henholdsvis til Eksempel 1 sammensetningen og referanseproduktet, Xalatan®. Alle dyrene ble behandlet i det høyre øyet med 4 inndryppinger på 10 µl, en gang hvert 2. minutt, for en total på 2 µg latanoprost. Intraokulart trykk (IOP) ble målt ved bruk av «Tonolab rebound tonometer» systemet på begge øynene 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer og 8 timer etter administrering.

Resultatene av denne studien er vist i figur 1. Hos Wistar rotten ga dosen av Xalatan® en bifasisk endring av IOP, det vil sei en økning av det totale innledende trykket (+11,4 %) med en topp etter én time, etterfulgt av en forlenget hypotensiv respons fra 2 til 8 timer etter behandling, med en IOP reduksjonstopp ved t = 4 t (-18,4 %). Den samme dosen (2 µg) av latanoprost i Eksempel 1 formuleringen reduserte IOP konstant og progressivt og oppnådde en 16% reduksjon ved t = 4t etter topisk administrering. Denne effekten varte i 4 til 8 timer, med en maksimum reduksjonstopp (-20%) ved t = 6t.

30

Som en konklusjon kan det påpekes:

- det er en tidlig hypertensjonsfase som er tilstede med Xalatan® men som ikke er tilstede i Eksempel 1 formuleringen hos normotive rotter;
- eksempel 1 formuleringen frembragte en reduksjon av IOP som er relativt lik den som ble observert med det klinisk tilgjengelige referanseproduktet, det vil si Xalatan®;
- fraværet av BAK i Eksempel 1 løsningen kompromitterer ikke virkningen på reduksjonen av IOP.

4/ Okular toleranse mot EKSEMPEL 1 sammensetningen

10

Okular toleranse for Eksempel 1 produktet sammenlignet med Xalatan® ble undersøkt i 28 dager med ti inndryppinger per dag (50 µl) i pigmenterte rotter.

Studien gav følgende resultater:

- med hensyn til generell toleranse, oppviste alle dyrene normal utvikling med hensyn til kroppsvekt, god helse og ingen spesielle symptomer. Forbruket av vann og fôr var også som normalt.
- Med hensyn til okular toleranse, medførte administrasjonen av Eksempel 1 produktet noen okulære effekter bortsett fra en svak, forbigående rødhet hos 2 av 10 dyr. Uansett behandling ble det observert farging av hornhinnen hos noen dyr:
 1. Eksempel 1: svak til moderat for 6 av 10 dyr;
 2. Xalatan®: svak for 4 av 10 dyr;
 3. kontrollgruppe: svak til moderat for 7 av 10 dyr.

Denne okulære effekten blir vanligvis observert under toleransetester som innebærer gjentatt daglig topisk administrering i øynene for 28 påfølgende dager. Det ble ikke observert noen andre okulære effekter under denne studien.

- Administrering av eksempel 1 eller Xalatan® hadde ingen makroskopiske effekter på organene.
- Den histologiske analysen av begge øynene (behandlet og ubehandlet) avslørte ingen tegn på patologi, uansett behandling.

- Som med tilfellet med Xalatan® hadde ikke administrering av Eksempel 1 noen mikroskopisk okular effekt.

Oppsummert, etter to daglige inndryppinger med 50 µl av Eksempel 1
5 (latanoprost 0,005%) i 28 dager i det høyre øyet til pigmenterte rotter, ble det observert meget svake okulare effekter, tilsvarende som for kontrollgruppen behandlet med Xalatan® 0,005% øyedråper. De okulare effektene som ble observert er ansett å være ikke-spesifikke og skyldes i det vesentligste gjentatte daglige inndryppinger over 28 påfølgende dager. Under disse eksperimentelle
10 betingelsene ble administreringen av Eksempel 1 tolerert meget godt på det makroskopiske og mikroskopiske nivået, slik tilfellet var med Xalatan®.

5/ Kliniske tester av EKSEMPEL 1 sammensetningen.

15 5-1/ EFFEKTIVITET

Innledning

En 2-måneders undersøkende, randomisert, dobbelt-blind, multisentert, cross-over, fase II pilot klinisk studie innbefattende 30 pasienter ble utformet for å
20 sammenligne farmakokinetikk, effektivitet og sikkerhet med EKSEMPEL 1 oftalmologisk preparat (latanoprost 0,005 %) sammenlignet med et annet oftalmologisk preparat også inneholdende latanoprost ved 0,005 % (Xalatan®) hos pasienter som nylig hadde blitt diagnostisert med åpen-vinkel glaukom eller okular hypertensjon.

25

Hensikten med denne studien var å sammenligne latanoprost enkelt-dose enhet oftalmisk preparat (uten konserveringsmiddel) og Xalatan® øyedråper (benzalkonium klorid-konservert) etter 6 ukers behandling med et medikament og 6 uker med det andre medikamentet hos nylig diagnostiserte
30 glaukompasienter og nylig diagnostiserte pasienter med okular hypertensjon.

Studien ble utført i henhold til aksepterte standarder til Good Clinical Practice (GCP), de spesifikke retningslinjene om noen, og i overensstemmelse med Helsinki deklarasjonen (2004) og lokale bestemmelser.

5 *Protokoll*

Ved det første besøket (Besøk 1) ble pasientene utvalgt tilfeldig til å motta en av de to følgende behandlingene:

- Latanoprost 0,005 % formulering med et konserveringsmiddel (fler-dose [MD], Xalatan®) en gang per dag kl 08:00 i seks uker i begge øyne;
- 10 - Latanoprost 0,005 % formulering uten konserveringsmiddel (enkelt-dose enhet [SDU], EKSEMPEL 1) en gang per dag kl 08:00 i seks uker i begge øyne.

Etter disse seks ukene ble subjektene byttet ut og til den andre studiemedisinen (uten noen utvaskingsperiode), med andre ord, de som mottok den første formuleringen med konserveringsmiddel mottok 15 formuleringen uten konserveringsmiddel under den andre perioden og omvendt. Den andre perioden var også seks uker.

Alle pasientene var tilstede på tre besøk ved undersøkelsessenteret under studien: inklusjonsbesøket (Dag 0), oppfølgingsbesøk (Dag 42) og siste 20 besøksdag (Dag 84). IOP ble evaluert i hvert øye på Dag 0, Dag 42 og Dag 84, kl. 08:00 (\pm 30 min), kl. 12:00 (\pm 30 min), kl. 16:00 (\pm 30 min), og kl. 08:00 (\pm 30 min). Global effektivitet ble også vurdert av undersøkeren. Sikkerhet og toleranse ble også evaluert både av pasientene og undersøkerne.

Resultater

Resultatene er vist i følgende tabell:

Midlere IOP erholdt etter behandling med Xalatan® eller EKSEMPEL 1

Midlere IOP ved	Grunnlinje	Etter seks ukers behandling		
		Xalatan®	Eksempel 1	Xalatan® - Eksempel 1
08:00	22,63	16,20	16,91	-0,71
12:00	23,56	16,43	16,85	-0,42
16:00	22,55	16,47	16,28	0,19
20:00	21,62	16,71	16,43	0,27
Døgnmiddel	22,59	16,45	16,65	-0,20

- 5 Differansen mellom midlere IOP mellom de to produktene var ikke statistisk signifikante uansett tidspunkt. Den døgnmidlere IOP ble redusert med 6,14 mmHg (27,2 %) etter 6 uker med Xalatan® terapi og med 5,94 mmHg (26,3 %) etter seks uker med EKSEMPEL 1 terapi.
- 10 Effektiviteten til å redusere IOP var derfor sammenlignbar med begge behandlingene, hvor en «normal» IOP ble erholdt etter begge behandlingene.

Ved å betrakte målingene ved den fysiologiske toppen til IOP kl 08:00, hadde Xalatan® en reduserende virkning og IOP som var litt bedre med tilnærmet 0,7 mmHg. Forskjellen hadde imidlertid ikke noen statistisk signifikans ($p = 0,118$).

15

Videre avtar denne tendensen utover dagen og blir reversert i løpet av ettermiddagen og kvelden. Dette illustrerer derved den effekten i løpet av dagen med EKSEMPEL 1 formuleringen som allerede ble observert under evalueringsstudien av IOP reduksjon hos normotive rotter.

20

EKSEMPEL 1 formuleringen er derved effektiv på IOP kl. 08:00 og forblir like effektiv utover dagen, selv om den ikke inneholder noen konserveringsmidler.

- 25 Det kan trekkes følgende konklusjon: døgnlige IOP'er etter seks uker med de to behandlingene var ikke statistisk forskjellige, med en effektivitet, karakterisert ved en såkalt «normal» IOP, som ble opprettholdt utover dagen med EKSEMPEL 1 formuleringen som ikke inneholdt noen konserveringsmidler.

5-2/ SIKKERHET

Innledning

5 Målet med denne studien (klinisk test/fase III) var å vurdere sikkerheten til EKSEMPEL 1 (Latanoprost 0,005 %, enkelt-dose, ikke-konserverte øyedråper) mot Xalatan® (Latanoprost 0,005 % konserverte øyedråper) etter en daglig behandling i tre måneder hos okular hypertensive eller glaukomatøse pasienter.

10 *Protokoll*

Internasjonal, multisenter, randomisert, undersøker-maskert, 2 parallelle grupper studie mot referanseprodukt hos 360 evaluerbare pasienter behandling i tre måneder. Et sorteringsbesøk (D-42), et inndryppingsbesøk (D0) og 3 ettergrunnlinje besøk (D15, D42, D84) ble planlagt.

15

Totalt 463 pasienter ble utvalgt, 404 pasienter ble utvalgt og randomisert og 402 tok studiebehandlingen: 213 i EKSEMPEL 1 gruppen og 189 i Xalatan gruppen. Totalt 392 pasienter fullførte studie'. 206 i EKSEMPEL 1 gruppen og 186 i Xalatan gruppen.

20

Sikkerhetssettet var sammensatt av 213 pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen og 189 pasienter i Xalatan gruppen. Per protokoll (PP) settet bestod av 177 pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen og 153 i Xalatan gruppen.

25

I sikkerhetssettet var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene for demografiske og andre grunnlinjekarakteristikker, bortsett fra en svakt høyere rate av kvinnelige pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen (53,5 %) enn i Xalatan gruppen (45,5 %). Alderen var i området mellom 24 og 93 år med et midlere \pm SD på $64,7 \pm 11,5$ år.

30

I sikkerhetssettet var hornhinnetykkelsen ved D-42 i området mellom 500 og 610 µm med et gjennomsnitt \pm SD verdi på 542 ± 22 µm i EKSEMPEL 1 gruppen og 543 ± 22 i XALATAN gruppen.

- 5 Behandlingens varighet (i gjennomsnitt 83 dager) var tilsvarende i begge behandlingsgrupper. Behandlingscompliance basert på inndrypping var > 98 % i hver behandlingsgruppe.

Resultater

10 **Okular ugunstige hendelser**

- Okulare ugunstige hendelser (AE – Adverse Events) ble rapportert hos 18 (8,5 %) pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen mot 22 (11,6 %) i Xalatan gruppen. Den mest vanlige okular AE uansett behandlingsgruppe var intoleranse for legemiddelet som ble rapportert hos 1 (0,5 %) pasient i EKSEMPEL 1 gruppen mot 4 (2,1 %) i Xalatan gruppen. Det var et alvorlig okular ubehag rapportert i EKSEMPEL 1 gruppen og de fleste AE'er hadde beskjeden eller moderat intensitet.

- Okulare AE'er med et forhold til studielegemiddelet ble rapportert hos 8 (3,8 %) pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen (inkludert 1 pasient med 1 moderat fotofobi, og 1 pasient med 1 og 1 beskjeden blødning i synsnervepapillen, for hvilken forholdet ikke kunne vurderes) mot 10 (5,3 %) pasienter i Xalatan gruppen.

- Studien ble trukket tilbake på grunn av en okular AE hos to pasienter fra EKSEMPEL 1 gruppen (1 moderat legemiddel intoleranse på D7 og 1 moderat øyekløe på D28) og hos 1 pasient i Xalatan gruppen (1 moderat allergisk øyekatarr på D9). Alle okulare AE'er som medførte tilbaketrekking av legemiddelet var relatert til studielegemiddelet i henhold til undersøkeren. Alle pasienter kom seg etter at legemiddelet var trukket tilbake. Det ble ikke rapportert noe alvorlige AE'er i denne studien.

Systemiske ugunstige hendelser

Systemiske AE'er ble rapportert hos 28 (13,1 %) pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen mot 32 pasienter (16,9 %) i Xalatan gruppen. Ingen av de systemiske AE'er ble relatert til studielegemiddelet i EKSEMPEL 1 gruppen mens 6 AE'er rapportert hos 4 (2,1 %) i Xalatan gruppen ble ansett av undersøkeren å være relatert til behandlingen (2 hodepiner hos samme pasient, 1 svimmelhet, 1 migrene og 1 hjertebank og 1 muskelsvakhet). Alle hadde beskjeden intensitet. En stor depresjon i EKSEMPEL 1 gruppen og en beskjeden migrene i Xalatan gruppen førte til at legemiddelet ble fjernet. Seks pasienter hadde en systemisk alvorlig AE (SAE): 5 pasienter i EKSEMPEL 1 gruppen (1 skinnebenfraktur, 1 stor depresjon, 1 besvimelse, 1 brystmerter og 1 leggbensbrudd) og 1 pasient i Xalatan gruppen (1 nyrekolikk). Ingen hadde noen forbindelse med behandlingen i henhold til undersøkeren.

15 Subjektive symptomer ved inndrypping

Totalt var den totale okulære subjektive symptom skåren ved inndrypping (kløe, sviing/stikking, klebrige øyne, følelse av øyetørrhete, følelse av fremmedlegeme) var signifikant mindre hyppig i EKSEMPEL 1 gruppen enn i Xalatan gruppen på D42 ($p = 0,001$) og D84 ($p = 0,001$) (se tabell under). Dette skyldtes primært sviing/stikking: 5,2 % mot 14,0% på D15 ($p = 0,004$), 6,8 % mot 15,1 % på D42 ($p = 0,006$), og 7,3 % mot 19,9 % på D82 ($p = 0,001$) og kløe (1,5 % mot 5,4 % på D42 og 2,4 % mot 6,0 % på D84).

Total subjektiv symptom skår ved inndrypping ved hvert besøk (sikkerhetssett)				
Besøk		EKSEMPEL 1	XALATAN	P verdi *
D15	n Midlere \pm SD 95 % CI	209 0,25 \pm 0,81 [0,14; 0,36]	186 0,40 \pm 0,89 [0,27; 0,53]	0,085
D42	n Midlere \pm SD 95 % CI	208 0,15 \pm 0,51 [0,08; 0,22]	186 0,41 \pm 1,03 [0,26; 0,56]	0,001
D84	n Midlere \pm SD 95 % CI	206 0,18 \pm 0,66 [0,09; 0,27]	186 0,46 \pm 1,05 [0,31; 0,61]	0,001

*ANOVA justert for land

25 DE tilsvarende resultatene er vist i figur 2A.

Subjektive symptomer ikke ved inndrypping

Totalt var det en trend for mindre okulære subjektive symptomer ikke ved inndrypping i det verset øyet i EKSEMPEL 1 gruppen sammenlignet med Xalatan gruppen på D42 (0,47 % ± 1,19 mot 0,65 ± 1,354, $p = 0,057$) og på D84 (0,47 ± 1,37 mot 0,69 ± 1,73, $p =$
5 0,053). Tilsvarende resultater ble vist for de motsidige øynene.

Både i de verste og kontralaterale øyene var irritasjon/sviing/stikking ved ikke inndrypping mindre hyppig i EKSEMPEL 1 gruppen enn i Xalatan gruppen på D42 (7,2 % mot 13,4 %) og på D84 (6,8 % mot 12,9 %) i det verste øyet. De korresponderende resultatene er vist i figur 2B.

10

Selv om forskjellene ikke var konsistent statistisk signifikante, er det en trend i favør av EKSEMPEL 1 som bekrefter det som allerede ble observert for symptomer ved inndrypping.

15 **Undersøkelse med spaltelampe**

Total konjunktival hyperemi var mindre hyppig i EKSEMPEL 1 gruppen enn i Xalatan gruppen i det verste øyet med en betydelig lavere hyppighet i EKSEMPEL 1 gruppen enn i Xalatan gruppen på D42 (20,2 % mot 60,6 %, $p = 0,003$) og på D84 (21,4 % mot 29,1 %, $p = 0,019$). De korresponderende resultatene er vist i figur 2C. For andre
20 undersøkelser ble det ikke vist noen forskjeller mellom behandlingene.

Global vurdering av undersøkeren og av pasienten

I henhold til undersøkeren, var toleransen meget tilfredsstillende eller tilfredsstillende for mer enn 97 % av pasientene i begge behandlingsgruppene. Raten med meget høy
25 tilfredsstillende toleranse var imidlertid høyere i EKSEMPEL 1 gruppen enn i Xalatan gruppen på D15 (65,1 % mot 59,7 %), på D42 (74,0 % mot 65,1 %) og på D84 (71,4 % mot 62,9 %). Ved å betrakte alle vurderingene ble det funnet signifikante forskjeller mellom de to behandlingsgruppen for D42 ($p = 0,013$) og D84 ($p = 0,047$). D15 resultatene oppnådde ikke statistisk signifikans.

30

Ved D42 og D84 følte mer enn 99% av pasientene i EKSEMPEL 1 gruppen og mer enn 96 % av pasientene i Xalatan gruppen at behandlingen var passende. Til sammen foreslår sikkerhetsresultatene en bedre lokal tolererbarhet i EKSEMPEL 1 fremfor Xalatan med mindre subjektive symptomer ved inndrypping (spesielt kløe og

sviing/stikking) og mindre hyperemi. Toleransen ble oftere karakterisert som «meget tilfredsstillende» hos pasienter behandlet med EKSEMPEL 1.

Som konklusjon viser denne studien at den lokale tolererbarheten for
5 EKSEMPEL 1 syntes å være bedre enn for Xalatan, med i det minste samme
effekt på intraokulart trykk.

P a t e n t k r a v

1. En oftalmisk løsning innbefattende:
 - minst et prostaglandin;
 - 5 - et oppløsningsmiddel;
 - et geldannende middel av karbomertypen;
 - et karbomer polymerisasjons-inhiberende middel;
 - et ko-geldannende/ko-oppløsningsmiddel,hvorved:
 - 10 - løsningen har en Brookfield viskositet ved 25 °C som er mellom 8 og 20 mPa.s;
 - løsningen inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler.

2. Løsning i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
15 at den har en Brookfield viskositet ved 25 °C som er mellom 10 og 14 mPa.s.

3. Løsningen i henhold til krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at de antimikrobielle konserveringsmidlene er av kvaternær ammonium
20 type og enda med fordelaktig benzalkonium klorid (BAK).

4. Løsningen i henhold til krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d at konsentrasjonen av det karbomer geldannende middelet er mellom
0,05 og 0,15 % (w/v).
25

5. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at prostaglandinet er valgt fra
gruppen innbefattende 17-fenyl-13,14 dihydro trinor prostaglandin F_{2α} isopropyl
ester (latanoprost), 20-etyl prostaglandin F_{2α}, (+) – fluprostenol isopropyl ester
30 (travoprost), 17-fenyl trinor prostaglandin F_{2α} amid, 17-fenyl-13,14 dihydro trinor
prostaglandin F_{2α} etyl amid (bimatoprost), tafluprost prostaglandin F_{2α}
etanolamid, bimatoprost (syrefri)-d₄, bimatoprost-d₄, latanoprost etyl amid, 13,13-

dihydro-15-keto-20-etyl prostaglandin F_{2α} (unoproston), 13-14 dihydro-15-keto-20-etyl prostaglandin F_{2α} isopropyl ester (unoproton isopropyl ester), fortrinnsvis latanoprost.

5 6. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at konsentrasjonen av prostaglandiner i
løsningen er mellom 0,002 og 0,15 % (w/v).

10 7. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 6, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at middelet som inhiberer polymerisasjonen av
karbomeren er en kilde for natrium ioner, fordelaktig natrium EDTA, natrium
acetat eller natrium klorid.

15 8. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 7, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at oppløsningsmiddelet er makrogolglyserol
hydroksystearat.

20 9. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det ko-geldannende/ko-oppløsningsmiddel er
en polymer valgt fra gruppen innbefattende polyetylen glykol (PEG), polyvinyl
alkohol (PVA) eller polyvinyl pyrrolidon) PVP).

25 10. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at løsningen er stabil i minst 18 måneder ved
omgivende temperatur (25 eller 30 °C).

11. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 10, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at løsningen er kompatibel med enkelt-bruk eller
flerdose flasker fremstilt av LDPE om ikke inneholder noen additiver.

30

12. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 11, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den også inneholder et antiglaukom middel

valgt fra gruppen innbefattede betablokkere, karbonsk anhydrase inhibitorer og alfa-adrenergiske agonister.

13. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 12, k a r a k -
5 t e r i s e r t v e d at den også inneholder et additiv valgt fra gruppen innbefattende isotonske midler, antioksidanter og buffersystemer.

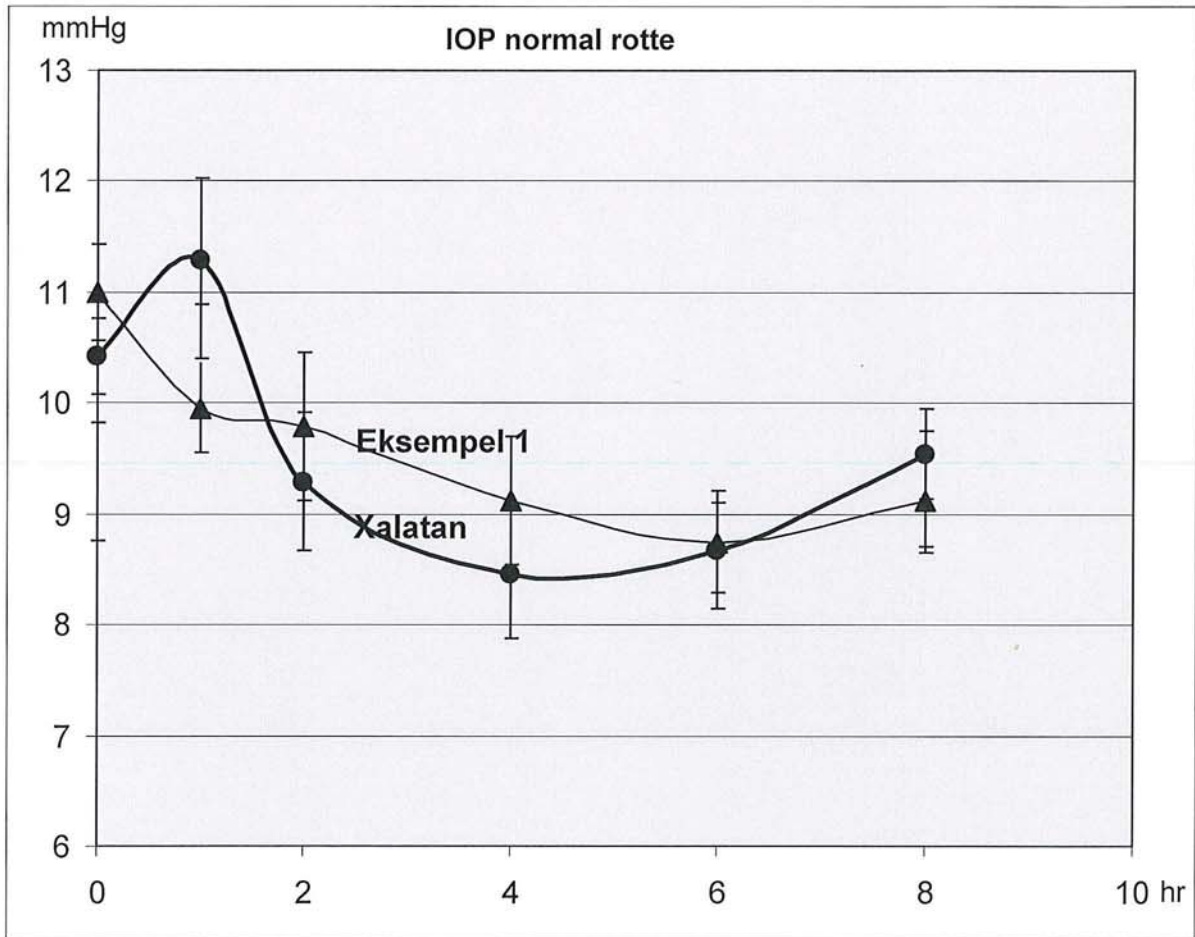
14. Løsningen i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 14, for dens bruk ved behandling av glaukom, og/eller reduksjon av intraokulart trykk.

10

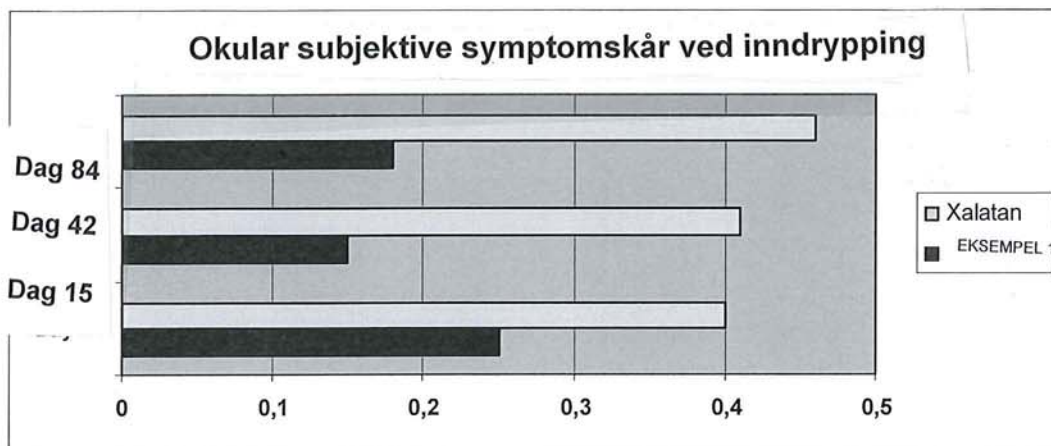
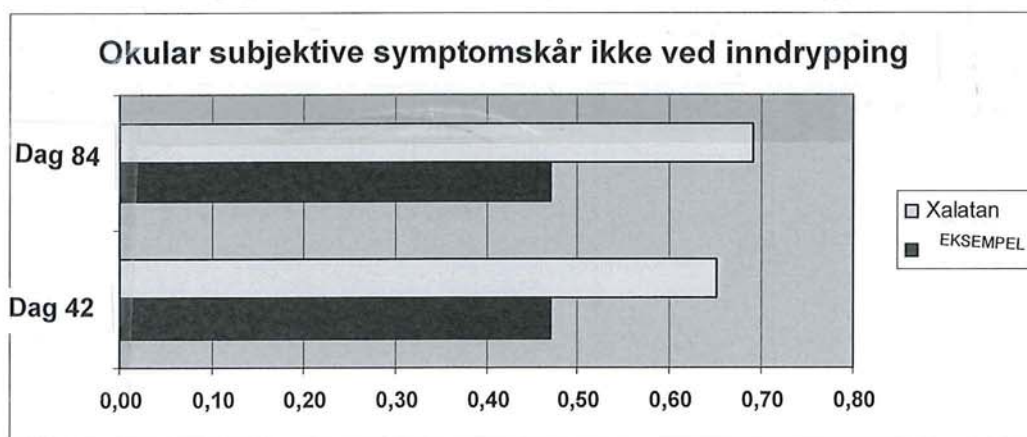
15. Løsningen i henhold til krav 14, innbefattende topisk administrering av en dråpe av løsningen per dag til hvert øye hos mennesker eller dyr.

16. Enkelt-bruk eller flerdose flaske fremstilt av LDPE som ikke inneholder noen
15 additiver, som inneholder den oftalmiske løsningen dekket av hvilket som helst av kravene 1 til 13.

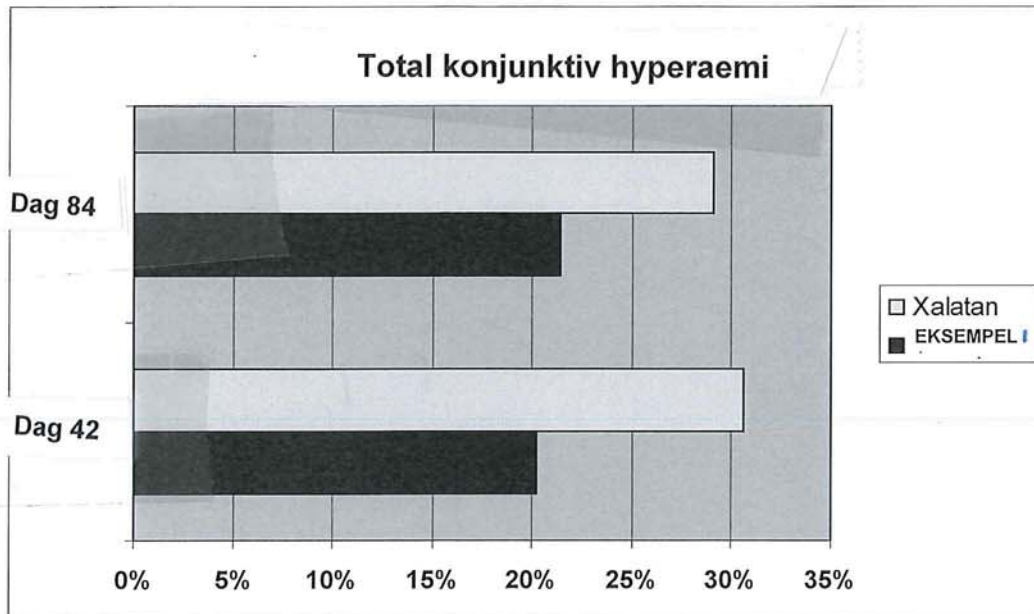
1 / 3

Figur 1

2 / 3

Figur 2AFigur 2B

3 / 3

**Figur 2C**