



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 157 T2** 2007.07.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 385 528 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 157.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/13701**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 769 298.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/089815**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/573** (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

289337 P 07.05.2001 US

(73) Patentinhaber:

Allergan, Inc., Irvine, Calif., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**LYONS, T., Robert, Laguna Hills, CA 92653-7533,
US**

(54) Bezeichnung: **DESINFIZIERENDE UND SOLUBILISIERENDE STEROIDZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Das Auge, wie andere Teile des zentralen Nervensystems, besitzt eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit. Daher sind viele Augenerkrankungen und -verletzungen schwierig zu behandeln. Derzeit gibt es keine wirklich wirksamen Behandlungsmethoden für z.B. Verletzungen der Netzhaut durch Licht, retinale Ischämie verursachende Augenverletzungen, mit dem Alter im Zusammenhang stehende Makula-Degeneration und durch freie Radikale vermittelte Erkrankungen und/oder Verletzungen. Manche dieser Degenerationen und Verletzungen resultieren in der irreversiblen Zerstörung der Photorezeptorzellen; deshalb ist die Prophylaxe die einzige lebensfähige Option zur Behandlung. Der Verlust des Sehvermögens entsteht auch als Ergebnis von Ischämie-Reperfusionsverletzung, die im Zusammenhang steht mit retinalem Arterienverschluss, retinalem Venenverschluss und Glaukom.

[0002] Viele okuläre Degenerationen sind sekundär zu anderen primären kompromittierenden Zuständen, z.B. diabetische Retinopathie und Lupus-Retinopathie. Hornhautdegenerationen werden z.B. üblicherweise nicht vererbt, sondern treten im mittleren Alter oder später mit Läsionen auf, die sekundär zu primären Manifestationen des Alters, Entzündung, Verletzung und systemischer Erkrankung sind.

[0003] Das Auge ist auch besonders verletzlich gegenüber Infektionen, die durch virulente Bakterien verursacht werden. Es wird angenommen, dass die am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionen bakterielle Keratitis, bakterielle Konjunktivitis und bakterielle Blepharitis sind. Die signifikantesten Augenvirusinfektionen werden verursacht durch die Familie der Herpesviren (HSV-1, HSV-2, Varicellazoster-Virus, Zytomegalie-Virus, und Epstein-Barr-Virus). Manche Augengewebe (z.B. Hornhaut, Linse und Glaskörper) sind avaskulär mit wenigen mesenchymalen Zellen und deshalb neigen sie stark zu Infektionen. Aufgrund von degenerativen Verletzungen (z.B. Läsionen) oder physikalischen Verletzungen (z.B. Lazeration) bereits geschädigtes Augengewebe erlaubt einen leichten Zugang für Bakterien und Viren. Zum Beispiel kann Infektion auf eine oberflächliche oder penetrierende Hornhautverletzung folgen und die Art an zuwider handelndem Material und die Zeit zwischen Verletzung und Therapie sind oft bestimmend für die Art und das Ausmaß der Infektion. Pilzinfektion kann bei oberflächlichen Verletzungen, die pflanzliches Material involvieren, beobachtet werden. Eine weitere konkurrierende Betrachtung ist die Tatsache, dass bestimmte therapeutische Mittel, die zur Behandlung von Augenverletzungen und/oder Infektionen verwendet werden, auch den immunologischen Abwehrmechanismus des Wirts unterdrücken, wodurch das Auge empfänglich wird für andere Arten von Infektionen.

[0004] Augenentzündung ist das nicht-spezifische Ergebnis von Gewebeschäden. Während es verschiedene Mittel gibt, die eine entzündliche Antwort auslösen können, sind mikrobielle (bakterielle, virale oder fungale) Infektion und verschiedene immunologische Zustände (z.B. Hypersensitivität, Allergie und Autoimmunität) die häufigsten Ursachen von Augenentzündung. Entzündung, die mit chemischer und thermischer Verletzung im Zusammenhang steht, kann auch ein stark zerstörendes Ergebnis für das Auge und insbesondere die Hornhaut haben. Physikalische Verletzung der Hornhaut kann durch intraokuläre Entzündung, Synechie, die zu Glaukom führt und sekundäre Membranbildung begleitet werden. Collagen ist das hauptstrukturelle Protein der Hornhaut. Die übliche Wirtantwort auf Entzündung erzeugt polymorphkernige (PMN) neutrophile Granulozyten oder Hornhautfibroblasten, die Matrix-zerstörende Enzyme (z.B. Collagenasen) freisetzen, was zur Zerstörung von Collagen führt. Ebenfalls enthält normales Hornhautepithel keine latenten oder aktiven Collagenasen. Jedoch ist bekannt, dass nach chemischer Verletzung des Auges diese Zellen ein zerstörendes Enzym erzeugen können. Andere Makromoleküle, wie Proteoglykane und andere Glykoproteine werden auch zerstört. Neovaskularisierung ist eine Folge der Mehrheit von Augenentzündungsantworten. Chronische Augenentzündungen wie Trachoma und Entzündungen, die aus penetrierenden Hornhautverletzungen resultieren, führen zu Vernarbung der Hornhaut. Dies lässt sich der erhöhten Erzeugung von Collagen durch Hornhaut und konjunktivalen Gewebefibroblasten zuordnen und wird durch die Gegenwart von Entzündungszellen potenziert. Stromale Narbenbildung (z.B. von stromalen Ödemen) stört die Ordnung und Abstand von Collagenfibrillen, die notwendig sind, um Lichtstreuung zu verhindern, und verursacht einen Verlust von stromaler Transparenz.

[0005] Die Entzündungsantwort ist ein dominanter Aspekt von Hornhautulkus (ulcerative Keratitis), die eine häufige Ursache von Sehkraftverlust ist. Hornhautulkus hat verschiedene Ursachen, hauptsächlich virale (z.B. Herpes simplex ist die am üblichsten und häufigste Ursache von Hornhautblindheit in den USA) oder bakterielle Infektion (*Pseudomonas* sp.), chemische (z.B. Alkaliverbrennungen) und thermische Verletzung, und Vitamin A- und Proteinmangel. Enzymatischer Abbau von Collagen ist der hauptsächliche degenerative Aspekt von Ulzeration. Das Ergebnis von Ulzeration, falls unbehandelt, ist eines oder mehrere von Perforation der Hornhaut, Bildung von undurchsichtigem Narbengewebe und vaskulärer Invasion, mit letztendlich Blindheit.

Die Entzündungsantwort ist ebenfalls beteiligt in der Hornhautstroma in nicht ulcerativer Keratitis (ebenfalls interstitielle Keratitis), das entweder bakteriellen, viralen oder parasitischen Ursprungs ist. Obwohl weniger häufig als ulcerative bakterielle Keratitis, ist die interstitielle Keratitis ebenfalls eine signifikante Ursache für visuelle Beeinträchtigung in Entwicklungsländern, und die Hauptursachen davon sind *T. pallidum* (das Syphilis-Bakterium) und *Borrelia burgdorferi* (Lyme-Krankheit).

[0006] Refraktive chirurgische Verfahren, die darauf zielen, die Hornhautkrümmung zur Behandlung von Myopia und Astigmatismus zu verändern, resultieren z.B. in der Zerreißung mehrerer Hornhautkomponenten wie Epithelzellen und ihrer Adhäsionsstrukturen, der Bowman-Schicht und der vorderen Stroma. Inzisionsverfahren (z.B. radiale Keratotomie (RK)), unter Verwendung von Schneidewerkzeugen, schädigen immer viele Schichten von Zellen, die zu dem Schnitt benachbart sind, und beeinträchtigen die Wundheilungsfähigkeit, ohne Narbenbildung zu beachten. Die Verwendung von UV- oder nicht-UV-emittierenden Lasern bei Augoperationen (z.B. Exzimerlaser-Keratektomie, photorefraktive Keratektomie (PRK) und Laser-in-situ-Keratomi-leusis (LASIK)) hat sich dazu entwickelt, das Ausmaß der Zellerreißung während Exzisionsverfahren zu minimieren und die Wundheilungsfähigkeit der Operationsstelle zu erhöhen. Jedoch ist trotz der Verbesserungen von Lasern gegenüber Schneidewerkzeugen eines der Hauptnachteile von korrektiven Laserverfahren die Entwicklung von "Hornhautnebel" oder Wolkenbildung, was zu Lichtstreuung führt. Während viele Ursachen postuliert wurden, warum der Nebel entsteht, ist die Haupttheorie, dass der Nebel eine Narbe ist, die aus ungenügender Wundheilung resultiert. Es wird angenommen, dass ungenügende Collagenreparatur und/oder Ausrichtung, Entzündung und ungenügende Epithelzellenbedeckung der Hornhaut eine Rolle in der Narbenbildung spielen. Ein weiterer Nachteil von Laserverfahren ist, dass sie eine Kaskade von durch freie Radikale vermittelte Zellverletzungen auslösen, wie DNA-Schädigung, Enzyminaktivierung und Lipidperoxidation, was zu Hornhauttoxizität führt, was einen Einfluss auf Wundheilung und die Entwicklung von postoperativem Hornhautnebel haben kann.

[0007] Verschiedene Therapien und therapeutische Mittel wurden über die Jahre entwickelt, um Folgen von Augendegeneration, physikalischer und chemischer traumatischer Augenverletzungen und Augenentzündung zu behandeln. Während viele davon sich als nützlich herausstellten und ein annehmbares Niveau von Therapie und Wiederherstellung des beschädigten Augengewebes bereitstellen, besitzen andere unannehmliche Nebenwirkungen, die bei bereits beeinträchtigtem/verletztem Auge weitere Verletzbarkeit (z.B. Toxizität) verursachen. Zum Beispiel wurden Corticosteroide topisch verwendet, um Hornhautnarbenbildung und Entzündung zu vermindern. Ihre Verwendung wird jedoch als umstritten angesehen, da bekannt ist, dass sie Bakterienwachstum oder Wiederauftreten von Ulkus erhöhen. Viele Antibiotika (z.B. beta-Lactame und bestimmte Fluorchinolone) werden nicht gut toleriert, führen zu Toxizität oder sind von geringer Wirksamkeit.

[0008] Die Verwendung von Immunsuppressiva bei der Behandlung von Autoimmun-Augenerkrankung, z.B. Uveitis, ist kontrovers aufgrund vieler ernsthafter Nebenwirkungen, einschließlich Knochenmarkschwächung, Thrombozytopenie, Bluten, Nausea, Erbrechen und Auftreten von Stomatitis. Ohne versuchen zu wollen, eine vollständige und erschöpfende Liste von Mitteln aufzuzeigen, die sich als vorteilhaft bei der Behandlung von primären und sekundären Folgen der Augendegeneration, Verletzung, operativen Verletzungen und Behandlung von Entzündungen herausgestellt haben, schließen typische Klassen von Verbindungen antibakteriell wirksame Substanzen (z.B. Breitbandantibiotika), antivirale Mittel, nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel, Steroide, Collagenaseinhibitoren, Cholinergika, Cycloplegie verursachende Substanzen und Wundheilungsmodulatoren ein.

[0009] Unter den Mitteln, die sich als wirksam zur Behandlung von Augenentzündung erwiesen haben, sind Steroide einschließlich Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Fluormetholon, Betamethason und Hydrocortison. Viele Verbindungen sind nützlich als therapeutische Verbindungen zur Behandlung von Augenzuständen, einschließlich vieler Steroide, sind hydrophobe Verbindungen mit geringer Löslichkeit in wässriger Lösung bei ungefähr neutralen pH-Werten. Während manche solcher Verbindungen bei pH-Werten oberhalb oder unterhalb des Bereichs von ca. 6,8 bis 7,8 formuliert wurden, damit ionisierbare Gruppen geladen werden, sind ophthalmische Lösungen oder Suspensionen, die mit solchen Werten formuliert werden, typischerweise für den Patienten irritierend. Außerdem kann das resultierende geladene Mittel weniger gut das Hornhautepithel durchdringen als ihr ungeladener Gegenpart, und kann deshalb seine therapeutische Wirkung weniger wirksam vermitteln.

[0010] Verfahren zum Erhöhen der Löslichkeit von hydrophoben Arzneimitteln beinhalten typischerweise die Formulierung des Arzneimittels entweder als Suspension oder in einer Emulsion. Unter Berücksichtigung der kurzen Verweildauer topisch angewendeter ophthalmischer Lösungen sind Suspensionen von verminderter Löslichkeit, da sie die Herstellung einer gesättigten Lösung des Arzneimittels erfordern, in der die Verbindung

in Suspension sich nicht lösen kann, bis die Temperatur der Lösung ansteigt, oder in der der Verlust des Arzneimittels aus Lösung durch Transport durch das Hornhautepithel es ermöglicht, dass sich mehr fester Arzneistoff löst. Da beide dieser Ergebnisse eine gewisse Zeit erfordern, kann die Menge durch Weinen oder durch Drainage durch den Ductus lacrimalis und Ductus nasolacrimalis verlorener Lösung in der Zwischenzeit beträchtlich sein und zu einer verminderten Bioverfügbarkeit des therapeutischen Mittels führen.

[0011] Emulsionen umfassen entweder Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Systeme, worin das hydrophobe therapeutische Mittel in Fettkügelchen, suspendiert in einer wässrigen Phase, gelöst wird bzw. in einer Ölphase, die suspendierte Tröpfchen der wässrigen Phase umgibt. Ein übliches Problem mit den meisten Emulsionen zur topischen okularen Bereitstellung eines therapeutischen Mittels ist, dass sie Augenirritation und undeutliche Sicht für eine Zeit nach der Applikation verursachen können.

[0012] Relativ neue Mitglieder einer Klasse von fassförmigen cyclischen Oligosacchariden, benannt Cyclodextrine, zeigten eine Verbesserung der physikochemischen Eigenschaften bestimmter Arzneimittel durch die Bildung von Inklusionskomplexen. Cyclodextrine (CDs) bestehen aus 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten; diese Cyclodextrine werden alpha-, beta- bzw. gamma-Cyclodextrine genannt. Aufgrund der Architektur des Cyclodextrinmoleküls ist das Innere des "Fasses" hydrophob, während das Äußere des Moleküls ionisch ist. In bestimmten Cyclodextrinderivaten können ein oder mehrere Glucoseeinheiten mit verschiedenen Gruppen substituiert sein wie Hydroxypropylgruppen (HP-Gruppen) oder Sulfobutylethergruppen (SBE-Gruppen). Solche Substitutionen werden üblicherweise im Äußeren des CD-Moleküls gefunden.

[0013] Es zeigte sich, dass CDs die wässrige Löslichkeit und Stabilität schlecht wasserlöslicher Arzneimittel erhöhen. Siehe Loftsona et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 36: 59–79 (1999). Es wurde somit gezeigt, dass die wässrigen Stabilitäten der Arzneimittel Pilocarpin, Cetirizin, Hydrocortison und Dexamethason durch Formulierung dieser Arzneimittel in Kombination mit Cyclodextrinderivaten erhöht wurde.

[0014] Einlagerung des Arzneimittels im Fass des Cyclodextrinmoleküls erhöht die Löslichkeit des Arzneimittels, die therapeutische Wirksamkeit erfordert jedoch, dass das Arzneimittel auch von dem CD wirksam genug freigesetzt wird, um die Passage des Arzneimittels durch das Hornhautepithel zu erlauben, da der CD-Arzneimittelkomplex die Hornhaut selbst nicht zu durchdringen scheint. Zum Beispiel wurde durch experimentellen Beweis gezeigt, dass die Komplexbildung von Pilocarpin mit SBE4-β-CD, trotz erhöhter Löslichkeit von Pilocarpin in wässriger Lösung es dem Komplex unmöglich macht, die Hornhaut zu durchdringen. S. id. 70.

[0015] Die zur Komplexbildung verwendete Menge von CD muss so gering wie möglich gehalten werden für toxikologische, Tonizitäts- und Bioverfügbarkeitsgründe. Die Verwendung von wasserlöslichen, therapeutischen, inerten Polymeren wie Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Cellulosederivaten, wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Hilfsmittel zur Erhöhung der Komplexbildung wurde offenbart. Siehe id.; siehe auch US-Patent Nr. 5,324,718. Solche Erhöhung der Komplexbildung bedeutet, dass weniger CD verwendet werden kann zur letztendlich verwendeten ophthalmischen Formulierung.

[0016] Die optimale Erhöhung der Komplexbildung unter Verwendung von CD und Polymeren scheint die Anwendung von Wärme bei Temperaturen von 120°C oder mehr zu erfordern. Jedoch kann die verwendete Wärme zur Erhöhung der Löslichkeit und Komplexbildung im Abbau und Verlust der Stabilität des Arzneimittels resultieren. Deshalb wird das Arzneimittel oft zugegeben, nachdem der CD-Polymerkomplex sich gebildet hat, obwohl dies in einem zusätzlichen Schritt im Verfahren resultiert. Siehe US-Patent Nr. 5,324,718.

[0017] US 5,504,113 beschreibt eine ophthalmische Bufrolin-Zusammensetzung mit TRIS- und Histidin-Puffern und einem pH von 6–8. EP 0 824 916 A1 offenbart Pranoprofen-Augentropfen mit Tromethamin oder HEPES als Puffer bei einem pH von 6,5–8,5. WO 00/18316 betrifft ophthalmische wässrige Zusammensetzungen aus Levobetaxolol und TRIS oder HEPES als Puffer mit einem pH von 3,5–9,5. US 4,518,608 beschreibt ophthalmische Zusammensetzungen mit BIS-TRIS-Puffer und einem nicht-steroidalen sauren entzündungshemmenden Mittel mit pH-Werten von 6,8–8,5. EP 0 958 836 A2 offenbart eine Kontaktlinsen-Desinfektionslösung mit BIS-TRIS-Puffer und Polyhexamethylenbiguanid mit einem pH von 5–8. Keines dieser Dokumente beschreibt oder legt die Verwendung eines Cyclodextrineinschlusskomplex-Arzneimittels nahe.

[0018] US 5,744,154 betrifft eine fertige Indamethacin-Augenlotion, umfassend eine wässrige Indomethacinlösung, ein verethertes gamma- oder beta-Cyclodextrin, worin das Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis, bezogen auf das Indomethacin, von mindestens 10/1 vorhanden ist, und der pH der Lösung von 4,0 bis 6,0 ist. In dieser Zusammensetzung sind die Indomethacinmoleküle durch eine Zahl von veretherten beta- oder gamma-Cyclodextrinkernen umgeben.

[0019] Aus diesen Gründen werden neue Verfahren zur Herstellung von ophthalmischen CD-Polymer-Arzneimittelkomplexen benötigt. Ein solches Verfahren würde das aktive Arzneimittel während dem Aussetzen an hohe Temperaturen schützen und stabilisieren. Ein weiteres solches Verfahren würde ein höheres Wirksamkeitsverfahren der Komplexbildung und die Anwendung von Wärme bereitstellen. Ebenfalls wären neue, selbst stabilisierende therapeutische Zusammensetzungen nützlich, welche Zusammensetzungen das aktive Arzneimittel konservieren, während sie mit CD und einem wasserlöslichen Polymer während dem Autoklavieren oder einer Aussetzung an hohe Temperaturen komplexiert werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige ophthalmische Zusammensetzung, umfassend ein lipophiles Arzneimittel, ein Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat, einen kationischen Puffer mit einem pKa unter 7,0 und ein wasserlösliches Polymer, formuliert im Bereich von pH 5,5–7,0. Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Einschlusskomplexes, umfassend ein lipophiles Arzneimittel, ein Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat, und ein wasserlösliches Polymer, umfassend

- a) Mischen des Arzneimittels, Cyclodextrins oder Cyclodextrinderivats und Polymers in kationischem Puffer mit einem pKa unter 7,0 und
- b) Erwärmen der Mischung aus Schritt a) auf eine Temperatur im Bereich von 100–140°C für 5 bis 30 Minuten.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren und Zusammensetzungen zur Stabilisierung, Lösung und Erhöhung der Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels mit niedriger wässriger Stabilität. In einer Ausführungsform wird das Arzneimittel formuliert als topische ophthalmische Lösung mit erhöhter Bequemlichkeit und Fähigkeit, das aktive Arzneimittel bereitzustellen, um wirksam eine therapeutische Wirkung bereitzustellen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das wirksame Arzneimittel ein Steroid; in einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Steroid Prednisolon.

[0022] Die beanspruchten ophthalmischen Zusammensetzungen verwenden Cyclodextrine oder Cyclodextrinderivate in Komplex mit einem Arzneimittel, einem wasserlöslichen Polymer, wie einem Cellulosederivat (z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose) und einem kationischen Puffer. Vorzugsweise ist der kationische Puffer ein Aminpuffer und besitzt einen pKa im leicht sauren Bereich, z.B. ca. pH 5,0 bis ca. 7,0, sogar bevorzugter ca. 6,0. Der Puffer wird vorzugsweise ausgewählt aus Histidin oder BIS-TRIS-Puffern. Solch eine Zusammensetzung kann als Arzneimittel-CD-Einschlussverbindung formuliert werden bei großer Wärme mit signifikant vermindertem Abbau und Verlust an Stabilität als wenn das Arzneimittel in einem anionischen Puffer, wie Phosphatpuffer, formuliert wird.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0023] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Formulierung von lipophilen Arzneimitteln zur ophthalmischen topischen Bereitstellung unter Verwendung von Cyclodextrinen als Hilfsmittel zum Lösen solcher Arzneimittel in wässriger Lösung. Solche Arzneimittel können ausgewählt werden aus den lipophilen Arzneimitteln, enthalten in folgender Liste: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Cefazolin, Tobramycin, Gentamycin, einem Aminoglycosid, einem Penicillin, einem halb-synthetischen Penicillin, Amoxicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Ticarcillin, Mezlocillin, einem Cephalosporin, Vancomycin, Chloramphenicol, Erythromycin, Clindamycin, Rifampin, Bacitracin, Polymyxin, Spectinomycin, Trimethoprim, Superoxiddismutase, Astaxanthin, Canthaxanthin, Betacaroten, Zeaxanthin, Lutein, alpha-Tocopherol, Acyclovir, Ganciclovir, Idoxuridin, Vidarabin, Trifluridin, Bromvinyldeoxyharnstoff, Azidothymidin, Amantadin, Rimantadin, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Fluormetholon, Betamethason, Hydrocortison, Ketorolac, Indomethacin, Flurbiprofen, Loxoprofen, Diclofenac, Atropin, Pilocarpin, Carbachol, Physostigmin, Phenylephrin, Acetazolamid, Timololmaleat, Fibronectin und Vitronectin sowie Analoge oder Fragmente davon, Acetylcystein oder Mischungen davon.

[0024] Die Cyclodextrine können ausgewählt werden aus natürlich vorkommenden Cyclodextrinen oder ihren künstlichen Derivaten. Cyclodextrine sind cyclische Oligosaccharide mit Hydroxygruppen an ihrer äußeren Oberfläche und einem leeren Hohlraum im Zentrum. Ihre äußere Oberfläche ist hydrophil, und deshalb sind sie üblicherweise in Wasser löslich, während der Hohlraum einen lipophilen Charakter aufweist. Die meist üblichen Cyclodextrine sind α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin und γ -Cyclodextrin, bestehend aus 6, 7 bzw. 8 α -1,4-verknüpften Glucoseeinheiten. Die Anzahl dieser Einheiten bestimmt die Größe des Hohlraums.

[0025] Solche üblichen Cyclodextrinderivate werden ohne Einschränkung gebildet durch Alkylierung (z.B.

Methyl- und Ethyl- β -cyclodextrin) oder Hydroxyalkylierung der Hydroxygruppen (z.B. Hydroxypropyl- und Hydroxyethyl-derivate von α -, β - und γ -Cyclodextrin) oder durch Substituieren der primären Hydroxygruppen mit Sacchariden (z.B. Glucosyl- und Maltosyl- β -cyclodextrin). Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin und seine Herstellung durch Propylenoxidzugabe zu β -Cyclodextrin und Hydroxyethyl- β -Cyclodextrin und seine Herstellung durch Ethylenoxidzugabe zu β -Cyclodextrin wurden im Patent von Gramera et al. (U.S. Pat. Nr. 3,459,731, veröffentlicht Aug. 1969) vor 20 Jahren beschreiben. Cyclodextrin ist normalerweise vorhanden in einer Konzentration von ca. 10 bis ca. 30 Gew. %.

[0026] In bestimmten Ausführungsformen umfasst die Erfindung entweder optional oder als obligatorische Komponente ein wasserlösliches Polymer als Hilfsmittel zur Komplexbildung, vorhanden zu ca. 0,1 bis ca. 5 Gew. %. Beispiele solcher wasserlöslicher Polymere schließen Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon usw. ein. Wenn formuliert, kann ein Arzneimittel-CD-Polymerkomplex bei größerer Wärme (z.B. durch Autoklavieren) in einem kationischen Puffer, wie einem Aminpuffer, gebildet werden. Solch ein Puffer kann ohne Einschränkung einen Histidinpuffer oder einen BIS-TRIS-Puffer umfassen. Dies ist besonders nützlich, wenn ein Steroid, wie Prednisolon, formuliert wird. Pufferkonzentrationen sind im Bereich von ca. 10 bis ca. 50 mM, vorzugsweise ca. 20 mM. Siehe internationale Patentanmeldung, Veröffentlichungs-Nr. WO 00/12137.

[0027] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiele

Beispiel 1 (zur Referenz)

[0028] Um eine Cyclodextrin-basierende Formulierung zur okularen Verabreichung von löslichem Prednisolonacetat (PA) zu optimieren, wurden die folgenden Verfahren verwendet, um ophthalmische Formulierungen von PA und Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen zu bestimmen.

[0029] Die Komplexbildung von fünf β -Cyclodextrinderivaten (CD-Derivaten) mit PA wurde bestimmt, sowohl mit als auch ohne zugegebenes Cellulosepolymer (HPMC). Die β -Cyclodextrine waren: Methyl- β -Cyclodextrin, HP-CD und SBE-CD, wobei letzteres durch einen Durchschnitt von entweder 12, 7 oder 4 Gruppen pro Molekül substituiert war.

[0030] Verfahren zur Herstellung von Einschlusskomplexen waren: (I) schnelles Rühren bei 25°C für 72 Stunden, (II) hohes Scherverarbeiten bei 60°C mit einem Rotor/Stator-Homogenisator, (III) kurzer Ultraschall mit einem Hochenergie-Probensonicator und (IV) Autoklavieren in verschlossenen Borsilicatglasröhrchen für 10 Minuten bei 121°C. In jedem Fall wurde eine äquimolare Konzentration von PA zu 10 % Lösungen von CD in verdünntem (20 mM) wässrigem Puffer vor der Komplexbildung zugegeben. Nach Verarbeiten wurden die Aliquots filtriert (0,45 μ m) zur HPLC-Analyse von löslichem komplexiertem PA und dem hydrolytisch abgebauten, nicht veresterten Prednisolon (P).

[0031] Die Formulierungen waren wie folgt:

Inhaltsstoff	Gramm/100 ml
Cyclodextrin	10,0
HPMC	0,5
Prednisolonacetat	0,5
Borsäure	0,6
Na-Borat	0,035
Purit	0,005
HCl	eingestellt auf pH 7

[0032] Resultate waren wie folgt. Unter untersuchten β -CD-Derivaten war Methyl der mit Abstand meist effiziente Löslichkeitsvermittler (PA/CD-Molarverhältnis). Obwohl lediglich zu 40 % so effektiv, besaß Hydroxypropyl (HP) ein überragendes Toxizitätsprofil. Affinität von Sulfobutylether-CD auf PA nahm zu, während der Grad der Substitution abnahm (12, 7, 4), aber war nie so hoch wie HP.

[0033] Die beobachtete Komplexierungswirksamkeit für jedes Verfahren war wie folgt: IV > II = III > I. Während dem Autoklavieren wurde die Komplexierung um ca. 70 % (auf 4,6 mg/ml) erhöht in der Gegenwart von 0,1 % Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), aber nicht durch andere untersuchte Polymere. Autoklavenbeanspruchung ermöglichte ein schnelles Screenen für Pufferkatalyse von PA-Hydrolyse. Es wurde herausgefunden, dass Phosphatsalze die Hydrolyse um ca. das 16 fache, verglichen mit Acetatpuffer oder keine Pufferkontrolle, erhöht.

Beispiel 2

[0034] Prednisolonacetat (PA) wird mit einem 5 % Überschuss von entweder Hydroxypropyl-(HP)- β -Cyclodextrin (CD) oder Sulfobutylether 4-(SBE4)- β -Cyclodextrin in der Gegenwart von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) gelöst. SBE4 mit einer durchschnittlichen molekularen Substitution von vier ist das bevorzugte Derivat aufgrund einer höheren Bindungskapazität für PA und einem geringeren Beitrag Anionenstärke. HPMC dient sowohl zur Erhöhung der Lösungsviskosität als auch der Verstärkung der Stabilität des Arzneimittel-CD-Komplexes. Um die Geschwindigkeit der PA-Hydrolyse zu minimieren und die Patientenbequemlichkeit zu erhalten, wird die Lösung auf pH 6 unter Verwendung eines 20 mM Histidin-Puffersystems eingestellt. Puffersalze mit hoher Elektronendichte, wie Phosphat, werden vermieden, da diese die PA-Hydrolyse zu katalysieren scheinen.

[0035] Eine bevorzugte Formulierung ist wie folgt:

Inhaltsstoff	Gramm/100 ml
Cyclodextrin	10,0
HPMC	0,5
Prednisolonacetat	0,5
Histidin (20 mM)	
PHMB (1 ppm)	
HCl	eingestellt auf pH 6,0

[0036] Diese Formulierung wird in verschlossenen Borsilicat-Glasfläschchen 10 Minuten bei 121°C autoklaviert, um die Komplexbildung zu erhöhen, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor die Aliquots zur HPLC-Analyse von komplexiertem Arzneimittel und Abbauprodukten genommen werden.

[0037] Die Resultate deuten darauf hin, dass diese Formulierung wirksamer ist, um das Prednisolon zu stabilisieren und Abbau zu verhindern, wenn Komplexe bei hoher Temperatur gebildet werden als die Formulierung von Beispiel 1. Schlüsselemente sind Formulierungen bei pH unter ca. 7,0 und Verwendung eines kationischen Puffers, in diesem Fall Histidin.

Patentansprüche

1. Wässrige ophthalmische Zusammensetzung, umfassend ein lipophiles Arzneimittel, ein Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat, einen kationischen Puffer mit einem pKa unter 7,0 und ein wasserlösliches Polymer, formuliert im Bereich von pH 5,5 bis 7,0.
2. Wässrige Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin der kationische Puffer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Histidin und Bis-Tris.
3. Wässrige Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, worin der kationische Puffer Histidin ist.
4. Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin das Arzneimittel Prednisolon ist.
5. Verfahren zur Herstellung eines Einschlusskomplexes, umfassend ein lipophiles Arzneimittel, ein Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat und ein wasserlösliches Polymer, umfassend:
 - (a) Mischen des Arzneimittels, Cyclodextrins oder Cyclodextrinderivats und Polymers in kationischem Puffer mit einem pKa unter 7,0 und
 - (b) Erwärmen der Mischung aus Schritt (a) auf eine Temperatur im Bereich von 100 bis 140°C für 5 bis 30 Minuten.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, worin das Cyclodextrinderivat ein SBE-Cyclodextrin ist.
7. Verfahren gemäss Anspruch 5, worin der Puffer ein Aminpuffer ist.
8. Verfahren gemäss Anspruch 7, worin der Puffer Histidin ist.
9. Verfahren gemäss Anspruch 7, worin der Puffer Bis-Tris ist.
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 5 bis 9, worin das Arzneimittel Prednisolon ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen