



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314435**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K 9/08

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19964071	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.03.29, PCT/FI95/00167
(22) Inng. dag	1996.09.27	(85) Videreføringsdag	1996.09.27
(24) Løpedag	1995.03.29	(30) Prioritet	1994.03.31, SE, 9401109
(41) Alm. tilgj.	1996.11.22		
(45) Meddelt dato	2003.03.24		

(71) Patenthaver	Santen Pharmaceutical Co Ltd, 3-9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP
(72) Oppfinner	Timo Reunamäki, SF-33820 Tammerfors, FI Kari Lehmussaari, SF-33560 Tammerfors, FI Eija Vartiainen, SF-33710 Tammerfors, FI Olli Oksala, SF-33240 Tammerfors, FI Sakari Alaranta, SF-21120 Raisio, FI Esko Pohjala, SF-33720 Tammerfors, FI
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Lav-viskositets oftalmisk blanding**

(56) Anførte publikasjoner US 5252318

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse vedrører en opthalmisk blanding i form av en topisk vandig løsning som består vesentlig av et opthalmologisk aktivt middel som inneholder basiske grupper, en ionfølsom, hydrofil polymer som inneholder syregrupper, i en mengde på 0,004 til 1,5 vekt%, minst ett salt utvalgt fra gruppen uorganiske salter og buffere, i en total mengde på 0,01 til 2,0 vekt% og valgfritt et fuktemiddel og et konserveringsmiddel, hvor forholdet mellom saltet og polymeren i er slik at løsningen oppviser en viskositet på mindre enn 1000 mPas, og pH-verdien for løsningen er fra 4,0 til 8,0. Blandingen inneholder en tilstrekkelig mengde polymer for å gi en kontrollert absorpsjon av legemidlet inn i øyet, og blandingens viskositet er blitt senket for å gi bedre henderingskarakteristikker.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en oftalmisk blanding i form av en topisk vandig løsning som angitt i krav 1 for human- og veterinærmedisinsk anvendelse, spesielt ved behandling av glaukom og okulær hypertensjon.

- 5 Det er velkjent å anvende polymerer for seg selv eller i kombinasjon med andre polymerer ved fremstilling av oftalmiske farmasøytika og kunstige tåresammensetninger. Innlemmelsen av polymeren sikter til å øke blandingens viskositet for å gi en lengre berøringsstid med øyehornhinnen samt
10 f.eks. i forbindelse med oftalmiske legemidler for å gi en lengre frigivning av legemidlet inn i øyet.

- US-Patentene 5.075.104 og 5.209.927 beskriver f.eks. en oftalmisk gelblanding hhv. en oftalmisk væskeblanding. Den førstnevnte blanding omfatter 0,25 til 8 vekt% karboksy-
15 vinylpolymer (polymer av karbomertypen), sistnevnte 0,05 til 0,25 vekt%, hvilket fører til at blandingenes viskositet varierer henholdsvis fra 15.000 til 300.000 eller fra 10 til 20.000.

- I publikasjonen WO 93/17664 beskrives det høyviskositets,
20 polymerholdige oftalmiske blandinger som inneholder en kombinasjon av karboksyvinylpolymerer av karbomertypen og cellulosepolymerer. Ifølge denne beskrivelse kan det anvendes lavere polymerkonsentrasjoner mens den ønskede høyere viskositet fortsatt oppnås. Det angis et bredt område for polymerkonsentrasjonen, hvor det videste angitte område er
25 fra 0,05 til 3 vekt% karbomer og 0,05 til 5,0 vekt% cellulosepolymer. Et lignende to-polymersystem beskrives i WO-publikasjonen WO 91/19481, hvor systemet er slik at det gøres når det underkastes pH- og temperaturbetingelsene på
30 øyeoverflaten. I den nevnte publikasjon overveies en innlemmelse av opptil 0,9% salt for å justere viskositeten.

Det finnes også et antall publikasjoner vedrørende farmasøytisk aktive oftalmiske blandinger inneholdende diverse polymerer, bl.a. karboksyvinylpolymerer, i diverse konsen-

trasjoner. Som tonisitetsregulerende midler foreslås vanligvis ikke-ioniske polyoler for ikke å ødelegge gelstrukturen (WO 93/00887, WO 90/13284). I publikasjonen Int. J. Pharm. 81 (1992) 59-65, beskrives vandige blandinger som
5 inneholder timololmaleat og 0,6% polyakrylsyre (MV 250000) samt saltet av timololbase med 0,6% polyakrylsyre, inneholdende mannasukker som tonisitetsregulerer. Viskositeten målt ved lav skjærhastighet, angis å være 45 mPas.

I patentbeskrivelsen DE 28 39 752 beskrives oftalmiske gel-
10 blandinger som inneholder karboksyvinylpolymerer i en mengde på 0,05 til 5,0 vekt% og som oppviser viskositeter på 1000 til 100000 mPas. Ifølge denne beskrivelse, tilsettes det en liten mengde natriumklorid, fra 0,001 til 0,5 vekt%, for å forhindre at gelen brytes ned på overflaten av øyet
15 (jfr. kolonne 4, linjer 41 følgende).

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse grunnes på oppdagelsen at den fordelaktige virkning av oftalmiske blandinger av ovennevnte slag som inneholder viskositetshevende midler, kan
20 føres tilbake til polymerens konsentrasjon i blandingen, og ikke dens viskositet. Således er formålet med foreliggende oppfinnelse å frembringe en oftalmisk blanding med en tilstrekkelig høy polymerkonsentrasjon for å regulere dannelsen av polymerfilmen på øyehornhinnen, men hvilken
25 blanding fortsatt er tilstrekkelig flytende for okulær topisk påføring. Et ytterligere formål med oppfinnelsen er å frembringe en øyedråpeformulering som er enkel å bruke med økt pasientakseptans.

Ifølge oppfinnelsen er det nå blitt vist at ved å heve polymerkonsentrasjonen over en verdi hvor sammensetningen
30 vanligvis er en gel og ikke en væske, og ved samtidig å senke blandingens viskositet, kan det oppnås en ønsket fordelaktig virkning av den aktive ingrediens i øyet, mens ubehag i pasientens øye samtidig minskes sammenlignet med

administrasjonen av en blanding i gelform. Den ubrutte og jevne polymerfilm som fortsatt dannes på øyet, forenkler bindingen og bevaringen av vann på overflaten av øyet og sørger dermed for en ytterligere fuktende virkning mens den
5 sørger for en nærmere berøring og dermed en kontrollert absorpsjon av aktivt middel inn i øyet.

Ifølge oppfinnelsen har vi vist at det er polymermengden i blandingen heller en blandingens viskositet som sådan, som er viktig for å erholde en god absorpsjon av legemiddel inn
10 i øyet. Dette er spesielt tydelig fra testene beskrevet nedenfor. På Fig. 3 vises det f.eks. at anvendelse av samme polymermengde i blandinger med forskjellig viskositet, gir blandingene vesentlig lik absorpsjon. Ifølge teknikkens stand ville man imidlertid ha ventet seg at blandinger med
15 høyere viskositet ville gitt en høyere absorpsjon. Disse resultater støttes også av resultatene vist på Figur 4, som viser for blandinger som inneholder forskjellige mengder polymer, men med lik viskositet og pH-verdi, at absorpsjonen er sterkere for blandingene med en høy
20 polymerkonsentrasjon.

En ytterligere viktig fordelaktig virkning oppnås ifølge oppfinnelsen ved å anvende et oftalmologisk aktivt middel som inneholder basiske grupper, så som amingrupper. Et slikt basisk middel deltar i en ioneutbyttereaksjon eller
25 saltdannelse med en polymer som inneholder syregrupper, så som polyakrylsyrepolymer. Den økte bindende ioniske kraft mellom polymeren og det aktive middel sørger således for en forbedret levering av det aktive middel. Fordi det basiske legemiddel bindes godt til polymeren, kan doseringen senkes
30 og/eller det daglige antall administrasjoner av legemidlet kan om ønsket senkes uten noe aktivitetstap, og således kan også bivirkningene reduseres.

Foreliggende oppfinnelse frembringer dermed en oftalmologisk blanding i flytende, lett anvendelig form, som mulig-
35 gjør både en økt og en forlenget absorpsjon av aktivt mid-

del inn i øyet. Oppfinnelsen gjør det dermed mulig å behandle f.eks. glaukom og okulær hypertensjon ved én-gang-daglig eller sjeldnere administrasjon av det oftalmologiske aktive middel, og å senke doseringen klart under hva som
 5 for tiden er vanlig.

Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen en oftalmologisk blanding i form av en topisk vandig løsning som består vesentlig av (%-andeler står i forhold til blandingens totale vekt)

- 10 - et oftalmologisk aktivt middel som inneholder basiske grupper,
 - en ionefølsom, hydrofil polymer som inneholder syregrupper, i en mengde på 0,004 til 1,5 vekt%,
 - minst ett salt utvalgt fra gruppen uorganiske salter
 - 15 og buffere, i en total mengde på 0,01 til 2,0 vekt%,
 - et fuktemiddel i en mengde på 0 til 3,0 vekt%,
 - et konserveringsmiddel i en mengde på 0 til 0,02 vekt% og
 - vann
- 20 hvor forholdet mellom salt- og polymerkomponentene er slik at løsningen oppviser en viskositet på mindre enn 1.000 mPas, og pH-verdien for løsningen er 4,0 til 8,0.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den ionefølsomme hydrofile polymer som skal anvendes ifølge
 25 oppfinnelsen, inneholder syregrupper, og er vanligvis en karboksyvinylpolymer, eller hyaluronsyre. Typiske eksempler på karboksyvinylpolymerer er polyakrylsyrepolymerene, kjent som karbomerer. Karbomerer kan erholdes med forskjellig molekylvekt, vanligvis fra f.eks. 450000 til 4000000, og selges under varemerket "Carbopol", f.eks. "Carbopol" 907,
 30 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 og 981, fortrinnsvis "Carbopol" 941 og 981.

Polymeren anvendes fortrinnsvis i en mengde på 0,01 til 0,8, mer foretrukket 0,01 til 0,4, og med fordel 0,04 til 0,4 vekt%.

Ifølge oppfinnelsen er det blitt funnet at det er fordelaktig både med hensyn til produktets virkning i målområdet og til en enkel anvendelse, å redusere blandingens viskositet til et nivå på mindre enn 1000 mPas, med fordel mindre enn 800 mPas, ifølge en måling ved 25°C med et "Brookfield LV DV-III"-viskometer ved en skjærhastighet D på 1,1 s⁻¹. Dette mål oppnås ved å tilsette den angitte mengde salt og/eller buffer til blandingen, fortrinnsvis en mengde på 0,01 til 1,5 vekt%. Som viskositetssenkende salter og buffere kan bl.a. de følgende nevnes: natriumklorid, kaliumklorid, natriumfosfater (enverdige og toverdige), natriumborat, natriumacetat og natriumcitrat, samt deres ekvivalenter og blandinger derav. Når det ikke tilsettes salter, erholdes det en formulering med uakseptabelt høy viskositet. Det bør noteres at blandingen ifølge oppfinnelsen fortsatt oppviser fordelaktige ikke-newtonske egenskaper når den påføres øyets overflate, tross tilsetningen av salter.

Med hensyn til f.eks. utseende og lagring, foretrekkes anvendelsen av et buffersalt foran anvendelsen av f.eks. natrium- eller kaliumklorid som viskositetssenkende middel.

pH-verdien av blandingen er med fordel fra 5,0 til 8, fortrinnsvis fra 6,5 til 8,0. pH-verdien av blandingen reguleres ifølge oppfinnelsen helt og holdent ved de anvendte mengder sur polymer hhv. basisk aktivt middel, og i dette tilfelle er det ikke nødvendig med noe ytterligere pH-regulerende middel. Dette betyr at fremgangsmåten ved fremstilling av blandingen kan forenkles.

Det oftalmologisk aktive middel er med fordel et antiglaukommiddel, et sympatikomimetisk middel, et sympatikolytisk middel, så som en β -blokker, en karbonsyreanhydrasehemmer

eller et antibiotisk, antiinflammatorisk, antiallergisk middel osv. som inneholder en basisk gruppe, eller en kombinasjon derav. Således kan ifølge oppfinnelsen de overveide øyelegemidler inneholde en primær, sekundær eller

5 tertiær aminogruppe eller organoammonium eller amidin forbundet til en kjede eller en ring, eller et eller flere nitrogenatomer kan være en del av diverse basiske heterocykluser, så som imidazol, imidazolin, pyridin, piperidin eller piperazin. Fortrinnsvis anvendes et middel som er aktivt mot glaukom eller som er virksomt ved behandling av

10 hevet intraokulært trykk. En spesielt foretrukket gruppe forbindelser omfatter β -blokkerende midler med en sekundær aminfunksjon, så som betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, pindolol, propranolol og timolol i baseform. En

15 spesielt fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen er når timolol anvendes som sitt lett krystalliserbare S-timololhemihydrat.

Andre vanlige eksempler på basiske legemiddelmolekyler som er nyttige ved øyeterapi, omfatter tobramycin og norfloxacin (antimikrobiell, antibakteriell), cyklopentolat, tropicamid, atropin, fenylefrin, metaoksedrin (antikolinergisk, mydriatisk), pilocarpin, carbachol, ecotiopat (kolinergisk), adrenalin, dipivefrin, dopamin (adrenergisk), nafazolin, tetryzolin (vasokonstriktorisk), verapamil, nifedipin (vasodilatorisk), apraclonidin, clonidin, medetomidin (α_2 -agonist), sezolamid (karbonsyreanhydrasehemmer), cetirizin (antihistamin), som sådan eller i form av sine ester- eller prodrogeformer.

25

Spesielt overveies ifølge oppfinnelsen anvendelsen av et β -blokkerende middel, så som S-timolol, spesielt i form av sitt hemihydrat, som eneste legemiddel eller kombinert med f.eks. baseformen av pilocarpin.

30

Mengden aktiv ingrediens i sluttproduktet kan variere, så som fra 0,001 til 5 vekt%, vanligvis imidlertid fra 0,01

til 0,5 vekt%, og typisk fra 0,1 til 0,5 vekt%, spesielt i tilfellet av S-timololhemihydrat.

Ifølge en fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen inneholder blandingen i tillegg, for å øke dens fuktende virkning, et fuktemiddel, fortrinnsvis en flerverdig alkohol, så som glycerol. Mengden fuktemiddel er vanligvis maksimalt 3,0 vekt%, så som i området 0,5 til 3,0 vekt%.

Som konserveringsmiddel kan anvendes f.eks. benzalkoniumklorid, benzylalkohol, kvikksølvsalter, tiomersal, klorheksidin eller lignende, hver for seg eller kombinert. Mengden konserveringsmiddel ligger vanligvis i området 0 til 0,02 vekt%.

En foretrukket blanding i form av en vandig løsning, består vesentlig av de følgende komponenter (hvor % betyr vekt% av sammensetningens totale vekt):

- timolol i form av sitt hemihydrat, i en mengde på 0,1 til 0,5 vekt% beregnet utifra den frie base,
 - polyakrylsyre i en mengde på 0,04 til 0,4 vekt%,
 - glycerol i en mengde på 0,5 til 2,5 vekt%,
 - natriumfosfater i en mengde på 0,01 til 1,5 vekt%,
 - et konserveringsmiddel i en mengde på 0 til 0,02 vekt%
- og
- vann,

hvor blandingens viskositet er lavere enn 800 mPas, og pH-verdien for løsningen er 6,5 til 8.

Ifølge oppfinnelsen betyr begrepet "består vesentlig av" at blandingen inneholder kun eller hovedsaklig bare de i den sammenheng nevnte ingredienser. Blandingene kan imidlertid i tillegg inneholde andre stoffer, så som oftalmologisk akseptable tilsetningsstoffer og hjelpestoffer av en slik type og i en slik mengde at de ikke har noen vesentlig innflytelse på blandingens karakteristikk.

- Blandingen ifølge oppfinnelsen fremstilles vanligvis i tre trinn. I det første trinn dispergeres polymeren i sterilt vann og steriliseres i autoklav. I det andre trinn oppløses de andre ingredienser, nemlig den eller de aktive ingrediens(er), uorganisk(e) salt(er), tonisitetsregulerende stoff(er), konserveringsstoff(er) og mulige andre tilsetningsstoffer, i sterilt vann og steriliseres ved filtrering gjennom et filter (porestørrelse f.eks. 0,2 µm). I det tredje og siste trinn kombineres løsningene fremstilt i de to trinn aseptisk og blandes inntil de danner en homogen løsning med lav viskositet. pH-verdien for løsningen justeres vanligvis ved å justere de relative mengder aktiv ingrediens og polymer. Deretter forpakkes blandingen i fler- eller enhetsdoseform.
- De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen i større detalj uten å begrense den.

EKSEMPEL 1

Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
20	S-Timololhemihydrat	2,56
	"Carbopol" 941	0,95
	Enverdig natriumfosfat	0,08
	Toverdig natriumfosfat	1,80
	Glycerol	23,0
25	Benzalkoniumklorid	0,06
	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

- "Carbopol" 941 ble dispergert i 300 ml sterilt vann ved værelsestemperatur. Løsningen ble sterilisert i en autoklav. Den autoklavbehandlede løsning ble avkjølt til værelsestemperatur (løsning 1). Benzalkoniumklorid, glycerol, enverdig og toverdig natriumfosfat og timololhemihydrat ble oppløst i 700 ml sterilt vann ved værelsestem-

peratur og ble sterilisert ved filtrering gjennom et filter med porestørrelse 0,2 μm (løsning 2). I det sluttlige trinn ble de i de to forrige trinn fremstilte løsninger (løsningene 1 og 2) slått sammen aseptisk og blandet inntil de dannet en homogen lavviskositets løsning. pH-verdien for den erholdte løsning var 7,4, og dens viskositet var 440 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$). Deretter ble løsningen forpakket i vanlige øyedråpeflasker.

Kurven for viskositeten mot skjærhastigheten av denne blanding vises på Figur 1. Det bør også noteres at kurvens form fortsatt antyder ikke-newtonsk reologi tross tilsetningen av salter.

EKSEMPEL 2

Den følgende blanding ble fremstilt:

15	Ingrediens	(g)
	S-Timololhemihydrat	2,56
	"Carbopol" 941	0,85
	Natriumklorid	0,9
	Glycerol	20,0
20	Benzalkoniumklorid	0,06
	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,9, og viskositeten av løsningen var 380 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$). Kurven for viskositeten mot skjærhastigheten vises på Figur 1.

EKSEMPEL 3

Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	S-Timololhemihydrat	2,56
5	"Carbopol" 981	1,4
	Enverdig natriumfosfat	0,62
	Toverdig natriumfosfat	2,85
	Glycerol	23,0
	Benzalkoniumklorid	0,06
10	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,9, og viskositeten av løsningen var 70 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$). Kurven for viskositeten mot skjærhastigheten vises på Figur 1.

15 EKSEMPEL 4

Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	S-Timololhemihydrat	1,0
	"Carbopol" 981	0,65
20	Enverdig natriumfosfat	0,016
	Toverdig natriumfosfat	0,32
	Glycerol	23,0
	Benzalkoniumklorid	0,06
	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

25 Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,6. Viskositeten av løsningen var 540 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

EKSEMPEL 5

Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	S-Timololhemihydrat	2,56
5	"Carbopol" 941	2,0
	Enverdig natriumfosfat	1,40
	Toverdig natriumfosfat	7,42
	Glycerol	16,0
	Benzalkoniumklorid	0,06
10	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,9, og viskositeten var 600 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

EKSEMPEL 6

15 Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	S-Timololhemihydrat	5,12
	"Carbopol" 981	3,0
	Enverdig natriumfosfat	2,0
20	Toverdig natriumfosfat	10,0
	Glycerol	5,0
	Benzalkoniumklorid	0,07
	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

25 Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,9, og viskositeten var 670 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

EKSEMPEL 7

Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	Clonidin (base)	1,25
5	"Carbopol" 981	0,70
	Enverdig natriumfosfat	0,04
	Toverdig natriumfosfat	0,6
	Glycerol	23,0
	Benzalkoniumklorid	0,06
10	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 7,0, og viskositeten var 540 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

EKSEMPEL 8

15 Den følgende blanding ble fremstilt:

	Ingrediens	(g)
	Pilocarpin (base)	20,0
	"Carbopol" 981	3,0
	Enverdig natriumfosfat	10,6
20	Toverdig natriumfosfat	0,53
	Glycerol	5,0
	Benzalkoniumklorid	0,10
	Vann for injeksjon	ad 1.000 ml

25 Løsningen ble fremstilt ifølge Eksempel 1. pH-verdien for den erholdte løsning var 6,8, og viskositeten var 900 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

Ved å utelate benzalkoniumkloridet fra formuleringene (Eksempelene 1-8), ble det erholdt tilsvarende enhetsdoseformuleringer.

Absorpsjon av timolol inn i kaninøye (undersøkelse 1)

- 5 En oftalmisk formulering (Eksempel 1) som er et typisk eksempel på foreliggende oppfinnelse, ble dryppet på et kaninøye (n = 6). Timololkonsentrasjonen i vannvæsken ble målt etter ½ time og etter 1 time ved HPLC. Referanseproduktet inneholdt samme mengde "Carbopol", timolol og
10 konserveringsmiddel, benzalkoniumklorid, men inneholdt ikke noe organisk salt. Referanseproduktets viskositet var meget høyere (7300 mPas, $D = 1,1 \text{ s}^{-1}$). Viskositetskurvene for produktene vises på Figur 2.

- Timololkonsentrasjonene i vannvæsken hos kanin, vises på
15 Figur 3. Ifølge Figur 3 var absorpsjonen av timolol i kaninøyet lik, til tross for de forskjellige viskositeter.

Absorpsjon av timolol inn i kaninøye (undersøkelsene 2 og 3)

- Timololløsninger ble inndryppet i kaninøye. De administrerte timololløsninger hadde samme pH-verdi og viskositet, men løsningene inneholdt forskjellige mengder polyakrylsyre ("Carbopol" 941). Konsentrasjonen av timolol i vannvæsken ble målt etter ½ time og etter 1 time ved HPLC. Timololkonsentrasjonene i vannvæsken hos kanin vises på
20 Figurene 4 og 5. Ifølge Figurene 4 og 5, er absorpsjonen av timolol inn i kaninøyet, avhengig av den anvendte polymerkonsentrasjon.
25

Stabilitet av timolol/polyakrylsyreløsningen

- En oftalmisk formulering (Eksempel 1) som er en typisk
30 formulering ifølge foreliggende oppfinnelse, ble lagret ved værelsestemperatur i 12 måneder. Viskositeten av

timolol/polyakrylsyreløsningen ble målt etter forskjellige tidsintervaller med et "Brookfield LVDV-III"-viskometer ved værelsestemperatur. Kurvene for viskositeten mot skjærhastigheten vises på Figur 6. Resultatene viser at

s viskositeten av timolol/polyakrylsyreløsningen forble stabil selv etter ett års lagring.

P a t e n t k r a v

1. Oftalmisk blanding i form av en topisk vandig løsning som består vesentlig av

- et oftalmologisk aktivt middel som inneholder basiske grupper,
- en ionfølsom, hydrofil polymer som inneholder syregrupper, i en mengde på 0,004 til 1,5 vekt%,
- minst ett salt utvalgt fra gruppen uorganiske salter og buffere, i en total mengde på 0,01 til 2,0 vekt%,
- et fuktemiddel i en mengde på 0 til 3,0 vekt%,
- et konserveringsmiddel i en mengde på 0 til 0,02 vekt% og
- vann

hvor forholdet mellom salt- og polymerkomponentene er slik at løsningen oppviser en viskositet på mindre enn 1000 mPas, og pH-verdien for løsningen er 4,0 til 8,0.

2. Blanding ifølge krav 1, hvor polymeren forekommer i en mengde på 0,01 til 0,8, fortrinnsvis 0,01 til 0,4 og med fordel 0,04 til 0,4 vekt%, og utvelges fra gruppen bestående av "Carbopol" 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 og 981.

3. Blanding ifølge krav 1 eller 2, hvor fuktemidlet er glycerol.

4. Blanding ifølge krav 3, hvor glycerolmengden er 0,5 til 2,5 vekt%.

5. Blanding ifølge et av kravene ovenfor, hvor saltet utvelges fra gruppen bestående av natriumklorid, kaliumklorid, natriumfosfat, natriumborat, natriumacetat, natriumcitrat, ekvivalenter og blandinger derav, og fortrinnsvis forekommer i en mengde på 0,01 til 1,5 vekt%.

6. Blanding ifølge et av kravene ovenfor, hvor viskositeten er lavere enn 800 mPas.

7. Blanding ifølge et av kravene ovenfor, med en pH-verdi på 5,0 til 8,0, fortrinnsvis 6,5 til 8,0.

5 8. Blanding ifølge et av kravene ovenfor, hvor det oftalmologisk aktive middel utvelges fra gruppen som består av antiglaukomidler, sympatikomimetiske midler, sympatikolytiske midler, så som β -blokkere, karbonsyreanhydrasehemmere, antibiotika, antiinflammatoriske midler,
10 antiallergiske midler og kombinasjoner derav.

9. Blanding ifølge krav 8, hvor det farmasøytisk aktive middel utvelges fra gruppen bestående av betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, pindolol, propranolol og timolol samt deres blandinger med pilocarpin, spesielt S-timololhemihydrat.
15

10. Blanding ifølge krav 1 som vesentlig består av

- timololhemihydrat, spesielt S-timololhemihydrat, i en mengde på 0,1 til 0,5 vekt%,
- polyakrylsyre i en mengde på 0,04 til 0,4 vekt%,
- 20 - glycerol i en mengde på 0,5 til 2,5 vekt%,
- natriumfosfater i en mengde på 0,01 til 1,5 vekt%,
- et konserveringsmiddel i en mengde på 0 til 0,02 vekt%
og
- vann,

25 hvor blandingens viskositet er lavere enn 800 mPas, og pH-verdien for løsningen er 6,5 til 8.

Fig. 1

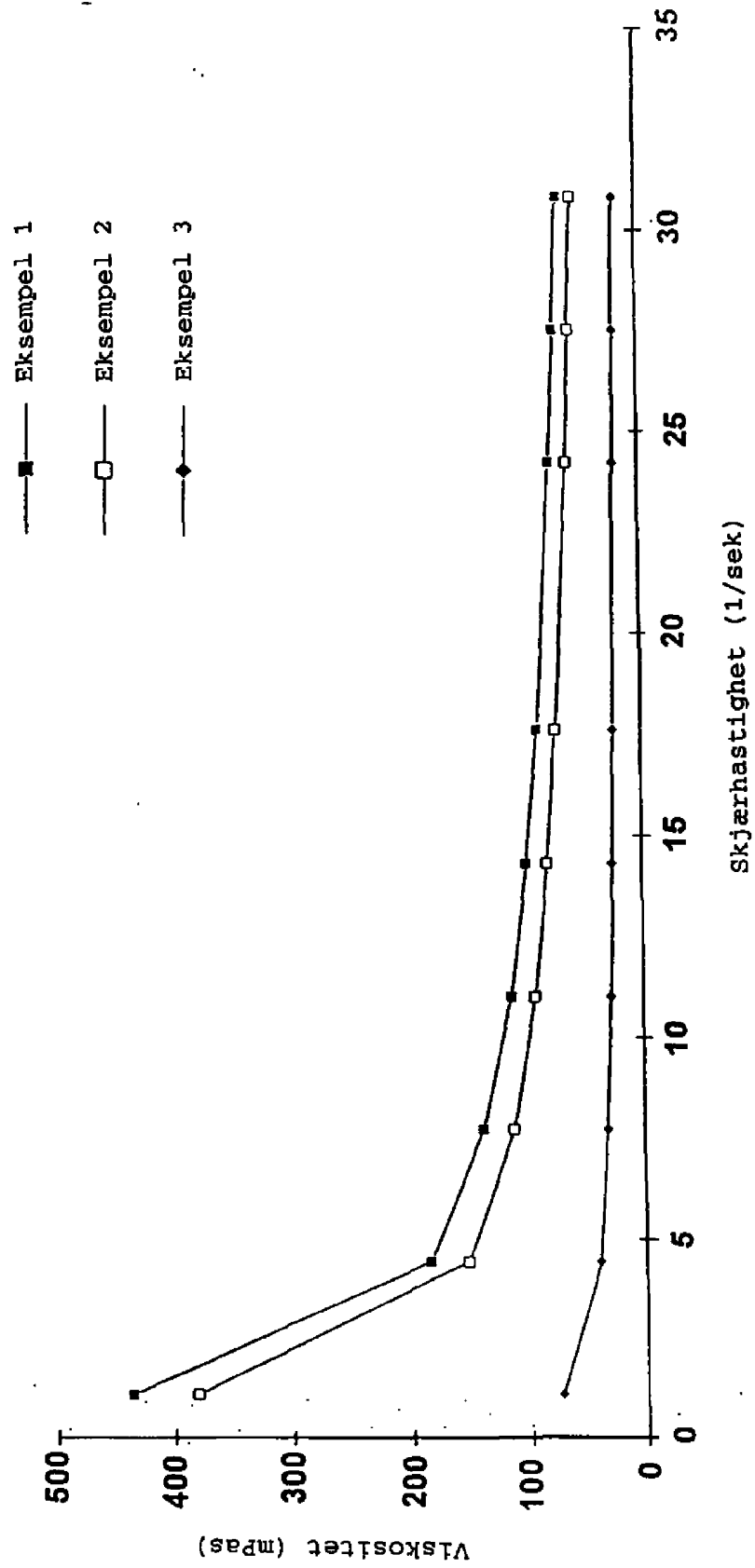


Fig. 2

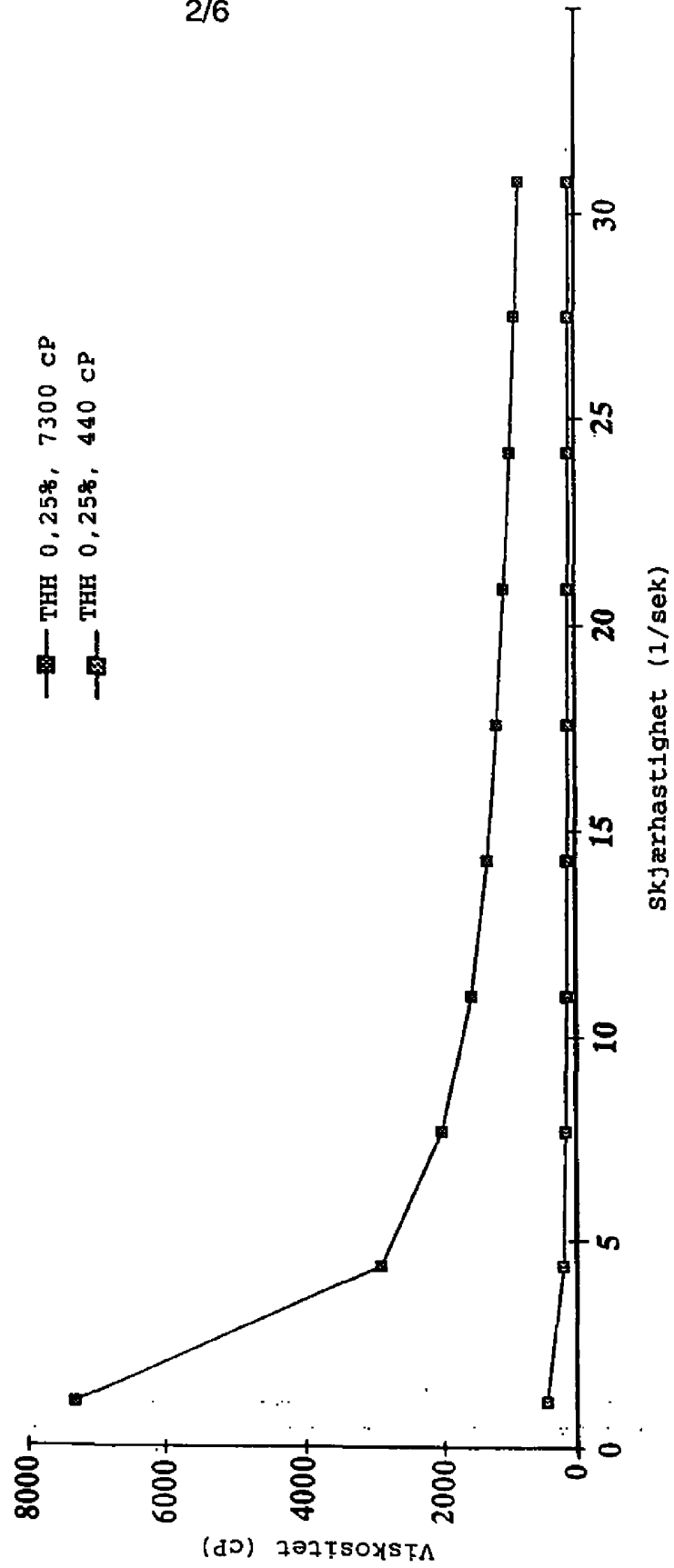
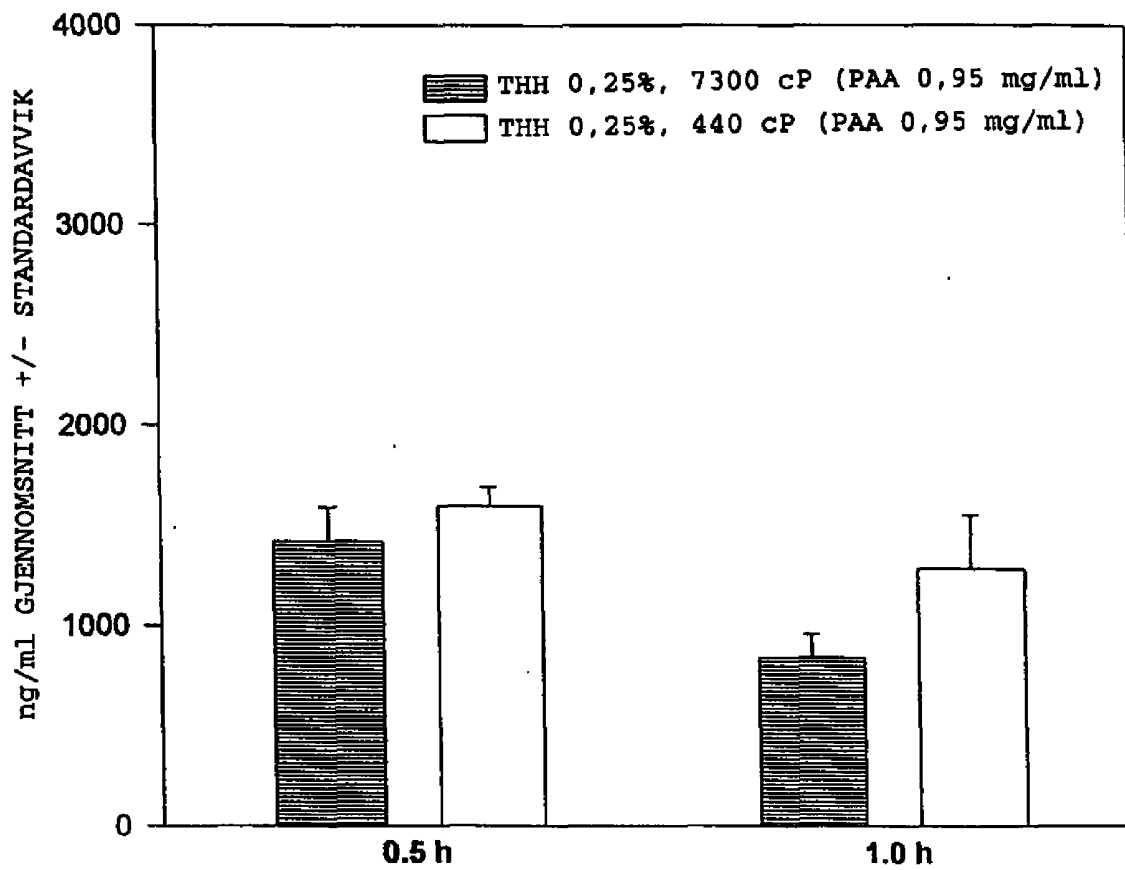


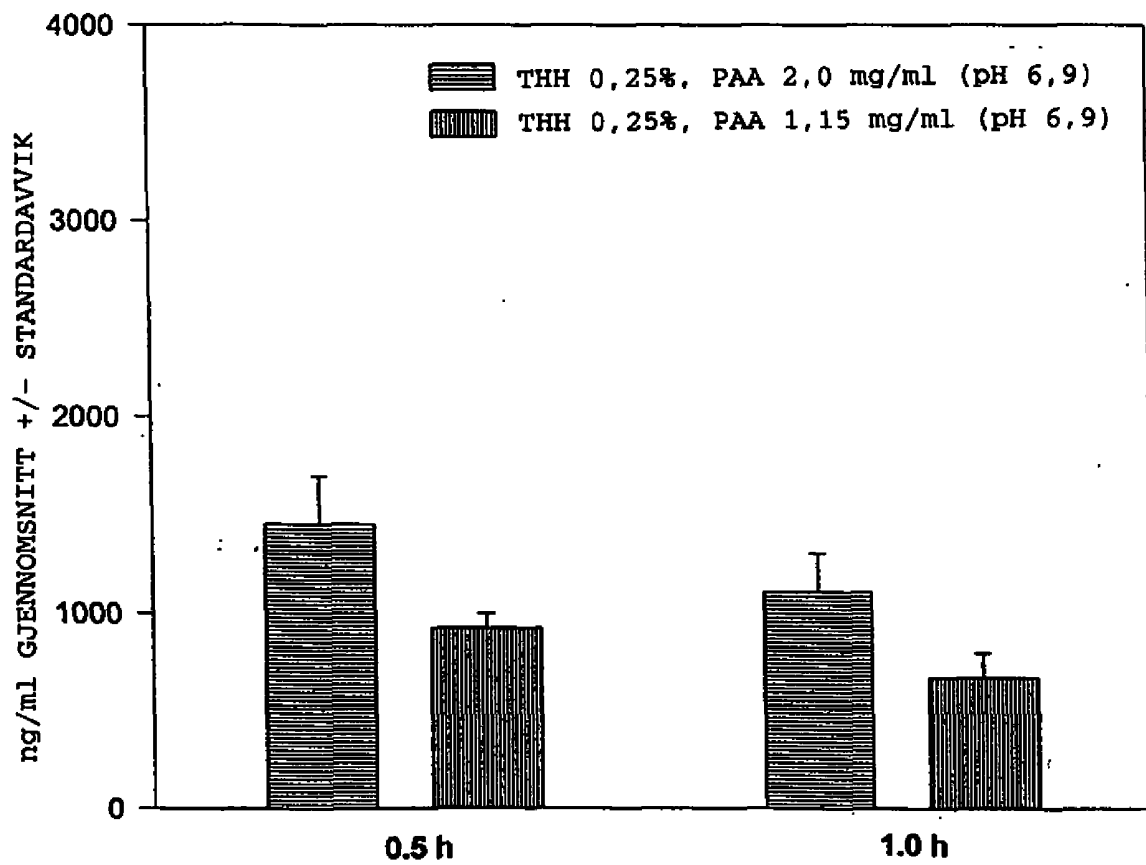
Fig. 3



THH = Timololhemihydrat

PAA = "Carbopol" 941

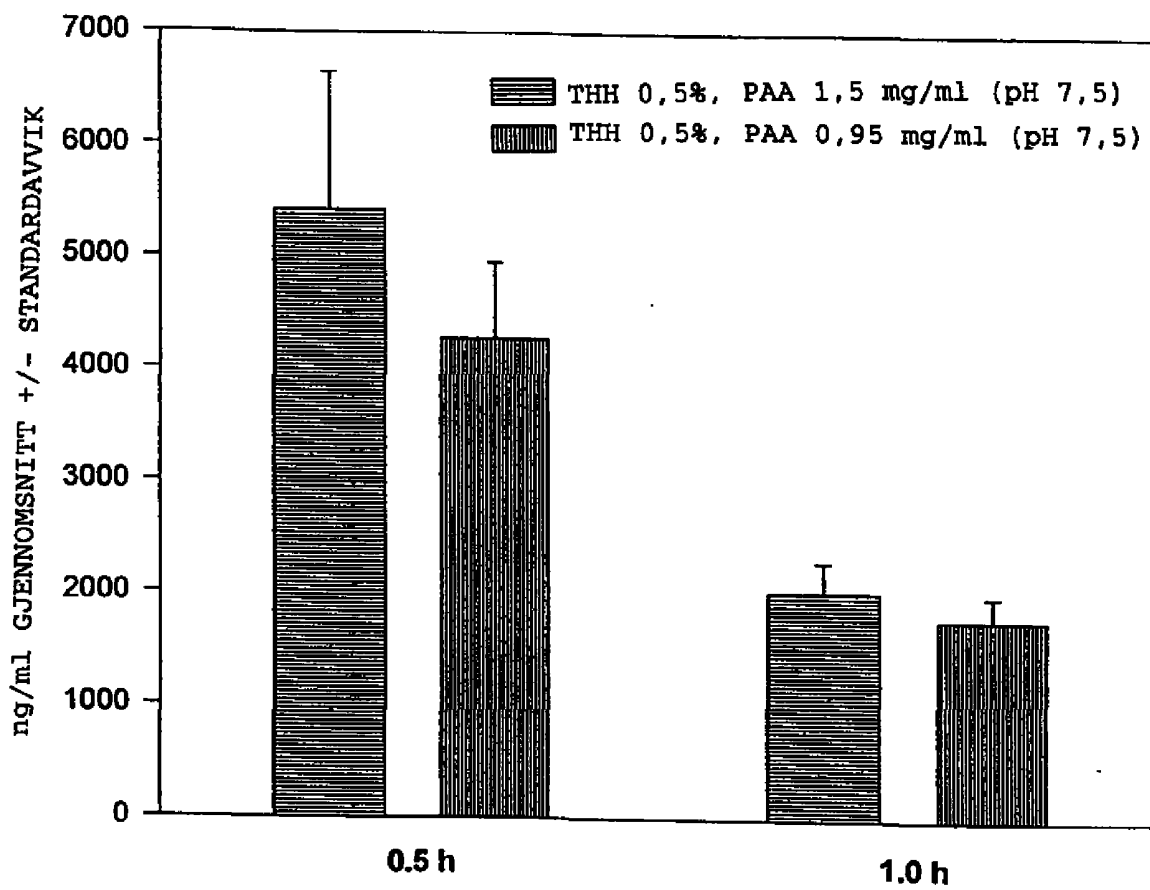
Fig. 4



THH = Timololhemihydrat

PAA = "Carbopol" 941

Fig. 5



THH = Timololhemihydrat

PAA = "Carbopol" 941

Fig. 6

