



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4936/89

(51) Int.Cl.5

A 61 K 47/32

(22) Indleveringsdag: 06 okt 1989

(24) Løbedag: 08 feb 1989

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1989

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 18 okt 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/US89/00451

(86) International indleveringsdag: 08 feb 1989

(85) Videreførelsesdag: 06 okt 1989

(30) Prioritet: 08 feb 1988 US 153762 25 jan 1989 US 301114

(73) Patenthaver: *Insite Vision, Inc.; 965 Atlantic Avenue; Alameda; California 94501, US

(72) Opfinder: Santosh Kumar *Chandrasekaran; US, Roy Duane *Archibald; US, Jeffrey Paul *Davis; US, Yansheng *Su; US, Joseph Robert *Robinson; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Topisk ophthalmisk lægemiddel samt fremgangsmåde til fremstilling af dette

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4936-89

Let tværbundne polymere, fortrinsvis fremstillet ved suspensions- eller emulsionspolymerisation af mindst 90 vægt-% af en carboxylholdig monoethylenisk uættet monomer, såsom acrylsyre med 0,1-5 vægt-% polyfunktionelt, fortrinsvis difunktionelt, tværbindingsmiddel, såsom divinylglycol (3,4-dihydroxy-1,5-hexadien), med en partikelstørrelse på højst 50 µm i ækvivalent sfærisk diameter, udformet som et ophthalmisk lægemiddel, f.eks. fluormetholon, i suspension i vandigt medium, hvori mængden af polymer ligger mellem 0,1% og 6,5% efter vægt, baseret på totalvægten af vandig suspension, idet pH-værdien er mellem 3,0 og 6,5, og det osmotiske tryk (osmolalitet eller tonicitet) er mellem 10 mOsm og 400 mOsm, udgør et hidtil ukendt leringssystem for et ophthalmisk lægemiddel med lav viskositet, som muliggør let indgift i øjet i dråbeform og derved er let administrerbart i konsistente, nøjagtige doser. Disse suspensioner vil hurtigt gelatinere i øjet efter at være kommet i berøring med tårevæsken i øjet til udvikling af en væsentlig højere viskositet end den oprindeligt indførte suspension og derved forblive på stedet i et forlænget tidsrum til dannelse af et præparat med forlænget frigivelse.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt topisk ophthalmisk lægemiddelblanding, hvorfra lægemidlet kan frigives over et forlænget tidsrum, omfattende en vandig suspension med en pH-værdi på 3-6,5 og et osmotisk tryk på 10-400 mOsm.

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af midlet.

Opfindelsen angår især et ophthalmisk lægemiddelsystem, der omfatter vandige suspensioner af særlige let tværbundne polymere af acrylsyre og lignende, hvilke suspensioner også indeholder et ophthalmisk lægemiddel.

Sådanne suspensioner kan let indgives i øjet i dråbeform og kan derfor indføres af eller til en patient med højere grad af komfort end hidtil tilgængelige ophthalmiske salver, der er baseret på petrolatum, eller ophthalmiske præparater indeholdende de samme eller tilsvarende polymerer i form af vandige højviskose geler eller vandfrie suspensioner eller emulsioner. En sådan vandig suspension vil, så snart den er dryppet i øjet, komme i kontakt med øjets tårevæske og derved hurtigt gelatinere på stedet til en væsentlig højere viskositet end den oprindeligt indførte suspension og forblive på stedet i et forlænget tidsrum, hvorunder det i suspensionen indesluttede medicament vil frigives.

Lægemidler har været indgivet i øjenene i form af øjendråber, salver eller cremer, i gelatineblade eller andre biologiske opløselige eller uopløselige folier eller ark, ved okulære afgivelsesindsætninger, såsom suspensioner eller emulsioner i ikke-vandige medier og i højviskose vandige geler. Ulemperne knyttet til hver af disse ophthalmiske lægemiddel-leveringssystemer er velkendte. Øjendråber i form af vandige opløsninger eller suspensioner vaskes hurtigt ud af øjet med tårevæsken. Salver

eller cremer gør synet uklart og har også en forholdsvis kort opholdstid i øjet. Gelatinelameller eller andre folier eller ark, okulære indsætninger og ikke-vandige suspensioner og emulsioner kan alle forårsage umiddelbar smerte og varigt ubehag og kan også indvirke uheldigt på synet. Højviskose vandige geler, såsom beskrevet i US patentskrifterne nr. 4 271 143 og 4 407 792, er vanskelige at indgive til opnåelse af konsistente akkurate dosisstørrelser og kan også medføre ubehag.

10

I de ovennævnte to US patentskrifter er beskrevet tværbundne carboxylholdige polymere af samme generelle type, som anvendes ifølge den foreliggende opfindelse, og som kan anvendes i deres ophthalmiske lægemiddel-leveringssystemer. Sådanne systemer er dog formuleret enten som højviskose vandige geler eller vandfrie suspensioner og indgives i disse former. Hverken acrylsyre polymerholdige ophthalmiske læggemiddelsystemer, udformet som vandige suspensioner, der kan indgives dråbevis, eller et vilkårligt middel, med hvilket sådanne vandige suspensioner kan fremstilles, er beskrevet i disse patentskrifter.

15

20

Et præparat til kontrolleret frigivelse, som kan placeres i den prækordiale lomme i øjet, og som indeholder et behandlingsmiddel og et "bioadhesiv", er beskrevet i US Patentskrift nr. 4 615 697. Bioadhesivet er omtalt som en vand-kvalbar, men vand-uopløselig, fibrøs tværbundet carboxyfunktionel polymer med et flertal af gentagne enheder, hvori i det mindste 80% deraf indeholder mindst én carboxy-funktionalitet og et tværbindingsmiddel (0,05-1,5%), som er i det væsentlige fri for polyalkenyl polyether. Bioadhesivet har en sådan størrelse, at det kan passere gennem en sigte på 10 mesh (US standard sigteserie), d.v.s. med 2.000 μm åbninger, for at formindske visuel forringelse. Viskositeten, osmolalitet og pH-værdi af kompositionen er ikke angivet.

30

35

Et ophthalmisk gel-præparat, som består af en vandig opløsning af en carboxyvinylnpolymer, et vandopløseligt basiske stof og et ophthalmisk lægemiddel, er omtalt i beskrivelsen til GB Patentskrift nr. 2 007 091A, publiceret 5 16. maj 1979. Gelen har en pH-værdi på 5-8 og en viskositet fra 1.000 til 100.000 centipoises ved 20 °C. Det er anført, at tilsætning af en lille mængde natriumchlorid eller en vandig opløsning deraf til gelen forårsager, at denne omdannes til en væske med en stor viskositetsreduktion. 10 Kontakt med tårevæske vil også forårsage en betydelig reduktion af viskositeten.

Det er således et formål med opfindelsen at tilvejebringe et nyt topisk ophthalmisk lægemiddel, som let lader sig 15 indgive i dråbeform og, efter at være kommet i kontakt med tårevæsken i øjet, hurtigt gelatinerer i øjet til en væsentlig højere viskositet end viskositeten af den indførte væske.

Et yderligere formål med opfindelsen er at tilvejebringe 20 en fremgangsmåde til fremstilling af disse hidtil ukendte topisk ophthalmiske medikamenter.

Disse og andre formål samt arten, omfanget og anvendelsen af den foreliggende opfindelse fremgår af den efterfølgende beskrivelse med tilhørende krav. 25

Let tværbundne polymere indeholdende hovedsaglig carboxyl-holdige monomere, såsom carbopol (varemærke tilhørende B.F. Goodrich Company) polymere og fortrinsvis 30 sådanne, som er fremstillet ved suspension eller emulsionspolymerisering af acrylsyre og lignende og et tværbindingsmiddel, såsom divinylglycol-(3,4-dihydroxy-1,5-hexadien) eller lignende til en gennemsnitlig partikelstørrelse i tør form på ikke over 50 µm i ækvivalent sfærisk diameter, er formuleret med et ophthalmisk medikament i suspension i vandigt medium, hvori mængden af po- 35

lymer, pH-værdien, og det osmotiske tryk (osmolaliteten eller toniciteten) ligger indenfor de ovenfor angivne områder. Sådanne suspensioner anvendes som topisk ophthalmiske medikamentleveringssystemer med en passende lav viskositet. De indgives i øjet i dråbeform og kan derfor 5 bekvemt indgives i konsistent nøjagtige doser. Disse suspensioner vil hurtigt gelatinere i øjet efter at være kommet i berøring med tårevæsken i øjet til en væsentlig højere viskositet end den oprindelige indførte suspension og vil således forblive på stedet over et forlænget tidsrum 10 til at give behagelige og forsinkede frigivende ophthalmiske lægemidler.

De let tværbundne polymere af acrylsyre eller lignende, 15 som anvendes ved udøvelsen af opfindelsen, er almindeligt kendte. Det foretrækkes at fremstille sådanne polymere udfra mindst ca. 90% og fortrinsvis ca. 95% til 99,9% efter vægt, baseret på den totale vægt af tilstedeværende monomere, af en eller flere carboxylholdige monoethylinisk umættede monomere. Acrylsyre er den foretrukne carboxylholdige monoethylinisk umættede monomer, men andre 20 umætte polymeriserbare carboxylholdige monomere, såsom methacrylsyre, ethacrylsyre, β -methylacrylsyre (crotonsyre), cis- α -methylcrotonsyre (angelinsyre), trans- α -methylcrotonsyre (tiglinsyre), α -butylcrotonsyre, α -phenylacrylsyre, α -benzylacrylsyre, α -cyclohexylacrylsyre, β -phenylacrylsyre (kanelisyre), coumarinsyre (o-hydroxykanelisyre), umbellinsyre (p-hydroxycoumarinsyre) og lignende, kan anvendes i tilslutning til eller i stedet for 25 acrylsyre.

Sådanne polymere er tværbundne ved hjælp af små mængder, d.v.s. 0,1% til 5%, og fortrinsvis fra 0,2% til ca. 1%, baseret på totalvægten af tilstedeværende monomere af et 35 polyfunktionelt tværbindingsmiddel. Eksempler på sådanne tværbindingsmidler er ikke-polyalkenyl-polyether-difunktionelle tværbindende monomere, såsom divinyl-glycol;

2,3-dihydroxyhexa-1,5-dien; 2,5-dimethyl-1,5-hexadien; divinylbenzen; N,N-diallylacrylamid og N,N-diallylmethacrylamid.

5 Andre eksempler på egnede tværbindingsmidler er polyalkenylpolyethere, indeholdende to eller flere alkenyl-ether grupper pr. molekyle, fortrinsvis alkenyl-ether-grupper indeholdende terminale $H_2C=C<$ grupper, fremstillet ved etherifisering af en polyvalent alkohol indeholdende
10 mindst fire carbonatomer og mindst tre hydroxylgrupper, med et alkenylhalogenid, såsom allyl-bromid eller lignende, f.eks. polyallyl-saccharose, polyallylpentaerythritol eller lignende, se f.eks. US Patentskrift nr. 2 798 053. Diolefinisk ikke-hydrophile makromere tværbin-
15 dingsmidler med molekylvægte på mellem 400 og 8.000, såsom uopløselige di- og polyacrylater og methacrylater af dioler og polyoler, diisocyanat-hydroxyalkyl-acrylat eller methacrylat-reaktionsprodukter, og reaktionsprodukter af isocyanat-terminerede prepolymere, afledt af poly-
20 esterdioler, polyetherdioler eller polysiloxandioler med hydroxyalkylmethacrylater og lignende, kan også anvendes som tværbindingsmidler, se f.eks. US Patentskrift nr. 4 192 827 og 4 136 250.

25 De let tværbundne polymere kan naturligvis være fremstillet udfra en eller flere carboxylholdige monomere, såsom en monoethylenisk umættet monomer, der er tilstede sammen med et eller flere tværbindingsmidler. De kan også
30 være polymere, hvori op til 40% og fortrinsvis fra 0-20% efter vægt af den eller de carboxyl-holdige monoethylenisk umættede monomere er erstattet med en eller flere ikke-carboxyl-holdige monoethylenisk umættede monomere, der kun indeholder physiologisk og ophthalmologisk uskadelige substituentter, herunder acrylsyre- og methacrylsyreestere, såsom methyl-methacrylat, ethylacrylat, butylacrylat, 2-ethyl-hexylacrylat, octyl-methacrylat, 2-hydroxyethyl-methacrylat, 3-hydroxypropylacrylat og lign-

ende, vinylacetat, N-vinylpyrrolidon og lignende; se US Patentskrift nr. 4 548 990 for en mere omfattende liste over sådanne yderligere monoethylenisk umættede monomere. Særlig foretrukne polymere er let tværbundne acrylsyrepolymere, hvori den tværbindende monomere er 2,3-dihydroxyhexa-1,5-dien eller 2,3-dimethylhexa-1,5-dien.

De let tværbundne polymere, der anvendes ved udøvelse af den foreliggende opfindelse, fremstilles fortrinsvis ved suspensions- eller emulsionspolymerisering af de monomere, idet der anvendes konventionelle friradikale polymerisationskatalysatorer til opnåelse af en partikelstørrelse i tør tilstand på højst 50 μm i ækvivalent sfærisk diameter, f.eks. til at tilvejebringe tørre polymere partikler med en størrelse på 1-30 μm , fortrinsvis 3-20 μm , i ækvivalent sfærisk diameter. I almindelighed vil sådanne polymere have molekylvægte beliggende mellem 250.000 og 4.000.000 og fortrinsvis mellem 500.000 og 2.000.000.

Vandige suspensioner fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse og indeholdende polymerpartikler fremstillet ved suspensions- eller emulsionspolymerisation, hvor partikelstørrelsen af tørre partikler er væsentlig større end omkring 50 μm i ækvivalens sfærisk diameter, er mindre behagelige, når de indgives i øjet, end suspensioner med iøvrigt samme sammensætning, men indeholdende polymerpartikler, hvis ækvivalente sfæriske diameter i gennemsnit er mindre end 50 μm . Det har yderligere vist sig, at let tværbundne polymere af acrylsyre eller lignende, fremstillet med en tør partikelstørrelse væsentlig større end 50 μm i ækvivalent sfærisk diameter, men med en derefter følgende reduktion af størrelsen, f.eks. ved mekanisk formaling, til en partikelstørrelse i tør tilstand på højst 50 μm i ækvivalent sfærisk diameter, ikke virker så tilfredsstillende som polymere fremstillet udfra vandige suspensioner som angivet ifølge opfindelsen. En mulig forklaring på forskel-

len på sådanne mekanisk formalede polymere partikler og de partikelformede polymere, der anvendes ifølge den foreliggende opfindelse, kunne være, selv om opfindelsen ikke er begrænset af nogen bestemt teori herom, at for-

5 malingen ændrer den rumlige geometri eller konfiguration af partikler større end 50 μm , af let tværbundne polymere partikler, muligvis ved at fjerne ikke-tværbundne grene fra de polymere kæder, ved at producere partikler med skarpe kanter eller fremspring eller ved at danne produk-

10 ter med for bredt et partikelstørrelsesområde til at give tilfredsstillende egenskaber for systemet. En bred fordeling af partikelstørrelsen vil forringe egenskaberne for viskositets-gelatinering. I alle tilfælde vil sådanne mekanisk findelte partikler være mindre let hydratiserbare

15 i vandig suspension end partikler fremstillet til den ønskede partikelstørrelse ved suspensions- eller emulsions-polymerisation, og de vil også være mindre tilbøjelige til at gelatinere i øjet under påvirkning af tårevæsken i en tilstrækkelig grad og vil være mindre behagelige, såsnart de er gelatinerede, end geler dannet i øjet

20 under anvendelse af vandige suspensioner ifølge den foreliggende opfindelse. Det er dog muligt at tilsætte op til 40 vægt-%, f.eks. fra 0-20 vægt-%, baseret på den totale vægt af let tværbundne partikelstørrelse, af sådanne for-

25 malede polymere partikler til de opløsnings- eller emulsions-polymeriserede polymere partikler, hvis diameter i tør tilstand er højst 50 μm . Sådanne blandinger vil også give ophthalmiske lægemidler med tilfredsstillende viskositetsniveauer i de in situ dannede geler i øjet, så de

30 kan anvendes let og behageligt ved indgivelse samt give tilfredsstillende forsinket frigivelse af lægemidlet i øjet, især når sådanne formalede polymere partikler i tør form er i gennemsnit mellem 0,01-30 μm og fortrinsvis mellem 1-5 μm i ækvivalent sfærisk diameter.

35

Ifølge en særlig foretrukket udførelsesform for opfindelsen skal partiklerne have en snæver partikelstørrelses-

fordeling. Anvendelsen af monodisperse partikler vil give maksimal viskositet og en forøget opholdstid i øjet for det ophthalmiske lægemiddel for en given partikelstørrelse. Monodisperse-partikler med en partikelstørrelse på 30 μm og derunder er særlig foretrukne. En god partikelsammenpakning lettes ved en snæver partikelstørrelsesfordeling.

De vandige suspensioner, der indgår i lægemiddelblandingen ifølge opfindelsen, indeholder mængder af tværbundne polymere partikler mellem 0,1-6,5% efter vægt og fortrinsvis fra 0,5-4,5% efter vægt, baseret på totalvægten af den vandige suspension. Suspensionerne fremstilles fortrinsvis ved anvendelse af rent sterilt vand, fortrinsvis afioniseret eller destilleret vand uden indhold af fysiologisk eller ophthalmologisk skadelige bestanddele, og de indstilles på en pH-værdi fra 3,0-6,5, fortrinsvis fra 4,0-6,0, under anvendelse af fysiologisk og ophthalmologisk acceptable syrer, baser eller puffere til indstilling af pH-værdien, f.eks. eddikesyre, borsyre, citronsyre, mælkesyre, phosphorsyre, saltsyre, natriumhydroxid, natriumphosphat, natriumburat, natriumcitrat, natriumacetat, natriumlactat, THAM (trishydroxymethylamino-methan), citrat/dextrose, natriumbicarbonat, ammoniumchlorid og blandinger af de nævnte syrer og/eller baser.

Ved fremstilling af de omhandlede vandige suspensioner vil deres osmotiske tryk (π) blive indstillet fra ca. 10 milliosmolær (mOsM) til ca. 400 mOsM og fortrinsvis fra 100-250 mOsM, idet der anvendes passende mængder fysiologisk og ophthalmologiske acceptable salte. Natriumchlorid foretrækkes til at danne fysiologiske væsker, idet der anvendes mængder af natriumchlorid mellem 0,01% og 1% efter vægt, fortrinsvis mellem 0,05 og 0,45 vægt-%, baseret på den totale vægtmængde af den vandige suspension, hvorved opnås osmolaliteter indenfor de afmålte områder.

- Ækvivalente mængder af et eller flere salte omfattende sådanne kationer som kalium, ammonium og lignende og anioner som chlorid, citrat, ascorbat, borat, fosfat, bicarbonat, sulfat, thiosulfat, bisulfit eller lignende, f.eks. kaliumchlorid, natriumthiosulfat, natriumbisulfit, ammoniumsulfat og lignende, kan også anvendes sammen med eller i stedet for natriumchlorid til opnåelse af osmolaliteter indenfor de ovenfor angivne områder.
- Mængder af let tværbundne polymere partikler, pH-værdi og osmotiske tryk indenfor de ovenfor angivne områder vil blive korrelerede til opnåelse af vandige suspensioner med viskositeter mellem 1.000 og 30.000 centipoise og fortrinsvis mellem 5.000 og 20.000 centipoise, målt ved stuetemperatur (ca. 25 °C) ved hjælp af et Brookfield Digital LVT Viskometer, udstyret med en nummer 25 omrører og en 13R lille prøve-adapter ved 12 omdrejninger pr. minut. Sådanne suspensioner vil gelatinere ved berøring med tårevæske til dannelse af geler med viskositeter mellem 75.000 og 500.000 centipoise, f.eks. fra 200.000 til 300.000 centipoise, målt som ovenfor angivet, i afhængighed af den observerede pH-værdi, f.eks. udfra pH-viskositetskurver. Denne effekt er noteret ved at iagttage en mere viskos dråbe i øjet som en aflejring. Aflejringen kan efter hårdning let fjernes.

- De viskose geler, som opstår ud fra de flydende øjendråber, afgivet ved hjælp af de omhandlede vandige suspensioner, har en opholdstid i øjet mellem 2 og 12 timer, f.eks. 3-6 timer. Lægemidler indeholdende disse leveringssystemer frigives fra gelerne med hastigheder afhængig af sådanne faktorer som lægemidlets fysiske form, koncentration af indeholdt lægemiddel og pH-værdien af systemet samt om hvorvidt der er tilsat lægemiddeladjuvanter, såsom ionbytter harpikser, der er kompatible med øjets overflade, idet sådanne også kan være tilstede. For så vidt angår fluormetholon er der f.eks. observeret fri-

givelsestider i et kaninøje på mere end fire timer, målt ved indholdet af fluormetholon i den vandige humor.

Medikamenter, d.v.s. stoffer der anvendes til behandling
5 eller forbedring af en sygdom eller medicinsk tilstand,
herunder lægemidler, der er beregnet til terapeutisk be-
handling af selve øjet eller det væv, der omgiver øjet,
og lægemidler indgivet via den ophthalmiske vej til tera-
10 øjet, vil typisk skulle inkorporeres i den topiske læge-
middelblanding ifølge opfindelsen i terapeutisk aktive
mængder, der er sammenlignelige med mængderne, som indgi-
ves i andre dosisformer, sædvanligvis i mængder fra 0,05%
til 10% efter vægt, fortrinsvis mellem 0,01-5 vægt-%, ba-
15 seret på præparatets totale vægt. Således kan fra 0,01-1
vægt% af det anti-inflammatoriske steroid fluormetholon
indgives på denne måde. En illustrerende liste af sådanne
medikamenter, omfatter antibiotica, antivirale midler,
steroider, herunder anti-inflammatoriske midler, pep-
20 tider, polypeptider, cardiotoniker, antihypertensiver,
antiallergica, alfa- og beta-adrenergisk blokerende mid-
ler, ophthalmiske medikamenter, såsom anticataract-mid-
ler, antiglaucoma-midler og ophthalmiske anti-inflammato-
riske midler, ophthalmiske smøremidler, ophthalmiske to-
25 piske eller regionale anæstetiske midler, etc. Specifikke
medikamenter der kan anvendes ifølge opfindelsen, omfat-
ter sådanne lægemidler som pilocarpin, idoxuridin, carba-
chol, bethanechol, timolol, atenolol, labetolol, metopro-
lol, nadolol, oxprenolol, pindolol, sotalol, betaxolol,
30 acebutolol, alprenolol, levo-bunolol, p-aminoclonidin,
dipivefrin, tetracyclin, epinephrin, phenylephrin, ese-
rin, phospholin, aceclidin, demecarium, cyclopentolat,
homatropin, scopolamin, nitroglycerin, ethacrynsyre, fu-
rosemid, amilorid, chlortetracyclin, bacitracin, neomy-
35 cin, polymyxin, polymyxin B, gramicidin, oxytetracyclin,
chloramphenicol, gentamycin, penicilliner, erythromycin,
sulfacetamid, tobramycin, trospectomycin, vanciomycin,

ciprofloxacin, perfloxacin, ofloxacin, enoxacin, naphazolin-hydrochlorid, clindamycin, isofluorophat, fluorometholon, dexamethason, hydrocortison, fluorocinolon, medryson, prednisolon, prednisolon-acetat, methylprednisolon, fluticason-propionat, betamethason, triamcinolon, estradiol, ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, estere af ibuprofen, flurbiprofen og naproxen; ketorolac, suprofen, interferoner, cromolyn, gancyclovir, aminozolamid, all-trans-retinoinsyre (vitamin A) og de ugiftige farmaceutiske acceptable salte deraf. Udgangsmaterialer for lægemidlerne kan også indgå i blandingen ifølge opfindelsen. Ophthalmiske smøremidler er stoffer, der er i stand til at fremkalde naturlig tåredannelse eller skabe kunstig tåredannelse, og eksempler herpå er polyvinylalkohol, cellulose-polymere, såsom hydroxypropylmethylcellulose, polylactamer, såsom polyvinylpyrrolidon, og lignende.

"Tør øje"-præparater, der indeholder rent vand og en let tværbundet polymer af den ovenfor beskrevne type i en mængde indenfor det ovenfor anførte område, hypotonisk i henseende til salt og således i besiddelse af et foreskrevet osmotisk tryk, men med en pH-værdi på 6,5 eller derunder, f.eks. 6,5, skal også anses for at ligge indenfor opfindelsens rammer. Topiske eller regionale anæstetiske midler omfatter sådanne, som anvendes under ophthalmisk kirurgi eller andre ophthalmiske procedurer, såsom lidocain, cocain, benoxinat, dibucain, proparacain, tetracain, etidocain, procain, hexylcain, bupivacain, mepivacain, prilocain, chlorprocain og lignende.

Udtrykket "farmaceutisk acceptabel salt" refererer til sådanne salte af udgangsforbindelsen, som ikke i det væsentlige eller uhensigtsmæssigt påvirker de farmaceutiske egenskaber (f.eks. giftighed, effektivitet eller lignende) af udgangsforbindelsen. Farmaceutisk acceptable salte, der kan indgives ved hjælp af de vandige suspensioner ifølge opfindelsen, omfatter f.eks. chlorider,

iodider, bromider, hydrochlorider, acetater, nitrater, stearater, pamoater, phosphater og sulfater. Det er undertiden ønskeligt at anvende et passende salt til dannelse af medikamentet, for at forøge vandopløseligheden eller de polære egenskaber for det frie lægemiddel.

Den omhandlede topiske ophthalmiske lægemiddelblanding kan formuleres på flere måder. F.eks. kan lægemidlet, de let tværbundne polymere partikler og det osmolalitäts-indstillende salt forud blandes i tør form og derefter tilsættes den ønskede mængde vand eller en del heraf, idet der omrøres kraftigt, indtil der er opnået en polymer dispersion uden påviselig tilstedeværelse af synlige polymere aggregater. Tilstrækkeligt pH-indstillende middel tilsættes derefter portionsvis til opnåelse af den ønskede pH-værdi, og mere vand til opnåelse af et præparat med den ønskede slutkoncentration kan tilsættes på dette tidspunkt, hvis det er nødvendigt. Andre kendte metoder omfatter tilsætning af lægemidlet til ca. 95% af slutvandrumsfanget og omrøring i tilstrækkelig tid til at mætte opløsningen. Mætningen af opløsningen kan bestemmes på kendt måde, f.eks. ved anvendelse af et spektrofotometer. De let tværbundne polymere partikler og det osmolalitäts-indstillende salt blandes først i tør form og sættes derefter til den lægemiddel-mættede suspension og omrøres indtil tilsyneladende polymer hydratisering er afsluttet. Efter den portionsvise tilsætning af tilstrækkeligt pH-indstillende middel til opnåelse af den ønskede pH-værdi tilsættes resten af vandet under omrøring for at bringe suspensionen op på slutkoncentrationen.

Disse vandige suspensioner kan pakkes i konserveringsfrie enkelt dosis engangsbeholdere. Dette tillader at en enkelt dosis af medikamentet kan afgives til øjet med en dråbe ad gangen, hvorefter beholderen kan bortkastes efter endt brug. Sådanne beholdere eliminerer risikoen for irritation og sensitisering af øjeæblet som følge af kon-

serveringsmidler, således som man tidligere har været udsat for med ophthalmiske lægemidler indeholdende kviksølvholdige konserveringsmidler. Der kan også anvendes beholdere med multiple doser, hvis det ønskes, især fordi

5 relativt lave viskositeter af de vandige suspensioner af midlet ifølge opfindelsen tillader konstant og nøjagtig dosering ved dråbevis indgift på øjet så mange gange om dagen, som er nødvendig. I sådanne suspensioner, hvor konserveringsmidler skal indføres, kan der som egnede

10 konserveringsmidler benyttes chlorbutanol, polyquat, benzalkoniumchlorid, cetyl bromid og lignende.

Opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle udførelseseksempler.

15

EKSEMPEL I

Der blev fremstillet en forblanding ved tør sammenblanding af 0,10 vægt-% fluormetholon (11 β ,17 α -dihydroxy-9 α -fluor-6 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion), 1,25 vægt-%

20 carbopol 976, (tidligere kendt som carbopol EX 55, der er en carboxyl-holdig polymer fremstillet ved suspensionspolymerisation af acrylsyre og divinylglycol; markedsføres af B.F. Goodrich Company) og med en partikelstørrelse på 5 μ m, samt 0,15 vægt-% natriumchlorid. Denne

25 forblanding blev sat til 80 vægt-% afioniseret vand i en beholder og omrørt ved 20 omdrejninger pr. minut ved ca. 25 °C i 12 timer. På dette trin var der dannet en polymer dispersion, hvilket fremgik, at der ikke kunne påvises

30 synlige polymere aggregater.

Den dannede vandige lægemiddelholdige suspension blev derefter titreret med 10N vandige natriumhydroxid til en pH-værdi på 4,53, hvorefter der blev tilsat afioniseret

35 vand under omrøring til opnåelse af totalvægten. Den færdige vandige suspension havde en osmolalitet på ca. 50 mOsM og en viskositet på ca. 12.000 centipoise, målt ved

25 °C med et Brookfield Digital LVT Viskometer, udstyret med en nr. 25 omrøre og en 13R lille prøve-adapter ved 12 omdrejninger pr. minut.

5 EKSEMPEL II

Fluormetholon, 0,10 vægt-%, blev sat til 80 vægt-% af-ioniseret vand i en beholder og omrørt ved 50 omdrejninger pr. minut ved 25 °C i 24 timer til opnåelse af en
10 mættet vandig suspension af lægemidlet. Carbopol 976 polymer med en 5 µm partikelstørrelse, 1,40 vægt-% og 0,25 vægt-% natriumchlorid blev iblandet i tør tilstand, og denne blanding blev derefter sat til den med lægemiddel mættede suspension under omrøring ved 20 omdrejninger pr.
15 minut ved 25 °C i 12 timer.

Den dannede vandige lægemiddelholdige suspension blev derpå titreret med 10N vandige natriumhydroxid til pH = 4,49, hvorefter yderligere afioniseret vand blev rørt ind i
20 suspensionen til opnåelse af den ønskede totalvægt. Den færdige vandige suspension havde en osmolalitet på ca. 90 mOsm og en viskositet på ca. 18.000 centipoise, målt som den ved i eksempel I angivne metode.

25 EKSEMPEL III - VIII

Disse eksempler angår fremstillingen af præparater af typen "tør øje" (eksemplerne III - V) og pilocarpin hydrochlorid præparater (eksemplerne VI - VIII), der er
30 omfattet af opfindelsen. Således blev NaCl og carbopol 976 i de angivne vægt-mængder opløst i 100 g destilleret vand ved hjælp af en mekanisk blander, hvorefter det dannede præparat blev steriliseret ved 121 °C i 30-45 minutter. NaOH blev derefter sterilt filtreret til indstilling af pH-værdien i det angivne område. I pilocarpin-
35 eksemplerne blev pilocarpin-hydrochloridet tilsat ved steril filtrering, og pH-værdien blev indstillet efter

sterilisering. Carbopol 976 i alle eksemplerne havde en partikelstørrelse på 5 μm .

5

10

15

20

25

30

35

Præparater af typen TØR ØJE

Nr.	Carbopol 976 (w/w %)	NaCl (w/w %)	pH
5			
III	1,05	0,175	5,6-5,8
IV	1,05	0,050	5,6-5,8
V	0,80	0,600	5,6-5,8

10

Pilocarpin, hydrochlorid præparater

Nr.	Pilocarpin (w/w %)	Carbopol 976 (w/w %)	NaCl (w/w %)	pH
15				
VI	1,0	2,0	0,1-0,9	5,2-5,8
VII	2,0	2,0	0,1-0,9	5,2-5,8
VIII	4,0	2,0	0,1-0,9	5,2-5,8

20

EKSEMPEL IX

Der blev fremstillet forskellige præparater for at vise, at viskositeten af den polymere opløsning er afhængig af partikelstørrelsen. Der blev anvendt carbopol 976 og polycarbophyl, endnu en polymere, der kan anvendes ved den foreliggende opfindelse. Det her omtalte polycarbophyl er en acrylsyrepolymer, som er lettere tværbundet med divinylglycol, og som opfylder specifikationerne i United States Pharmacopeia, og det blev fremskaffet som en eksperimentel prøve fra firmaet B.F. Goodrich Company.

En portion polycarbophyl blev sigtet og opdelt i fraktioner større end 105 μm , mindre end 105, men større end 75 μm og mindre end 75, men større end 45 μm . Der blev endvidere formalet en prøve til en partikelstørrelse på mindre end 10 μm .

Den generelle opskrift var i alle tilfælde 1,05 w/w% polymere og 0,2 w/w% NaCl med en pH-værdi på 5,2-5,6. Korrelationen mellem partikelstørrelse og viskositet er som vist i efterfølgende tabel.

	<u>Polymere</u>	<u>Viskositet (cps)+</u>	(Tør) <u>Partikelstørrelse</u>
	Carbopol 976	28,000	5
10	Polycarbophyl	1,080	<105
	Polycarbophyl	19,800	<10
	Polycarbophyl	1,800	<105
	Polycarbophyl	2,800	>75 og <105
	Polycarbophyl	9,200	>45 og <75

15

80 dele Carbopol 976/
20 dele Polycarbophyl 19,200 5/<105

20

90 dele Carbopol 976/
10 dele Polycarbophyl 22,000 5/<105

+ målt ved 25 °C ved hjælp af et Brookfield Digital LVT Viskometer udstyret med en nr. 25 omrøre og en 13R lille prøve-adapter ved 12 omdrejninger pr. minut.

25

EKSEMPEL X

Dette eksempel er rettet på en fluormethalon-suspension, som illustrerer opfindelsen.

30

Fluormethalon, 0,10 vægt-%, blev sat til 97 vægt-% rensat vand i en beholder og omrørt ved høj hastighed i 15 minutter til opnåelse af fint dispergeret vandig suspension af lægemidlet. Carbopol 976 polymere med en partikelstørrelse i tør tilstand på 5 µm, 1,05 vægt-%, blev sat til lægemiddelsuspensionen under omrøring, og blandingen blev fortsat i mindst 15 minutter. Efter at de 15 minutters

35

minimumstid var forløbet, tilsattes 0,20 vægt-% natriumchlorid.

5 Den resulterende vandige lægemiddelholdige suspension blev steriliseret ved 121 °C i 45 minutter. Suspensionen blev afkølet til ca. 50 °C, og 10N natriumhydroxidopløsning blev derpå sterilt filtreret og tilsat suspensionen under omrøring til indstilling af pH-værdien på 5,6-5,8. Mere rensed vand blev sterilt filtreret til suspensionen
10 under omrøring for at bringe slutpræparatet op på 100%. Den endelige vandige suspension havde en osmolalitet på ca. 150 mOsM, en viskositet på ca. 15.700 centipoies, målt ved stuetemperatur (ca. 25 °C) ved hjælp af et Brookfield Digital LVT Viskometer, udstyret med en nr. 25
15 omrører og en 13R lille prøve-adapter ved 12 omdrejninger pr. minut og ved en pH-værdi på 5,6-5,8.

20

25

30

35

P a t e n t k r a v :

5 1. Topisk ophthalmisk lægemiddelblanding, hvorfra læge-
midlet kan frigives over et forlænget tidsrum, omfattende
en vandig suspension med en pH-værdi på 3-6,5 og et osmo-
tisk tryk på 10-400 mOsM, k e n d e t e g n e t ved, at
suspensionen indeholder 0,1-6,5 vægt-%, baseret på
10 suspensionens totalvægt, af en carboxylholdig polymer,
der er fremstillet ved polymerisation af en eller flere
carboxylholdige monoethylensk umættede monomere og indtil
5 vægt-% af et tværbindingmiddel, baseret på den totale
vægt af monomerer, hvilken suspension har en viskositet
på 1000-30000 centipoise og er egnet til indføring i øjet
15 i dråbeform, hvilken polymer har en gennemsnitlig parti-
kelstørrelse på højst 50 μm , beregnet som ækvivalent sfæ-
risk diameter, og er let tværbundet således at suspen-
sionen kan indgives i dråbeform og ved kontakt mellem
suspensionen med lav pH-værdi og tårevæsken i øjet med
20 højere pH-værdi hurtigt vil gelatinere til en væsentlig
højere viskositet end suspensionens oprindelige viskosi-
tet i dråbeform.

25 2. Lægemiddelblanding ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den nævnte polymer er fremstillet ud fra
mindst 50 vægt-%, fortrinsvis mindst 90 vægt-%, af en el-
ler flere carboxylholdige monoethylensk umættede monome-
re.

30 3. Lægemiddelblanding ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det indeholder et ophthalmisk lægemiddel.

35 4. Lægemiddelblanding ifølge ethvert af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at den polymere har en par-
tikelstørrelse på højst 30 μm .

5. Lægemedelblanding ifølge ethvert af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at den polymere er en mono-dispersion af partikler.
- 5 6. Lægemedelblanding af ethvert af kravene 1-5, k e n -
d e t e g n e t ved, at den polymere er fremstillet ved
suspensionspolymerisation eller emulsionspolymerisation
af acrylsyre og et ikke-polyalkenylpolyether-difunk-
tionelt tværbindingmiddel til en partikelstørrelse på
10 højst 50 μm , beregnet som ækvivalent sfærisk diameter.
7. Lægemedelblanding ifølge krav 6, k e n d e t e g -
n e t ved, at tværbindingmidlet er divinylglycol.
- 15 8. Lægemedelblanding ifølge ethvert af kravene 1-7,
k e n d e t e g n e t ved, at det osmotiske tryk er ind-
stillet ved hjælp af et fysiologisk og ophthalmologisk
acceptabelt salt i en mængde fra 0,01 til 1 vægt-%, base-
ret på den totale vægt af suspensionen.
- 20 9. Lægemedelblanding ifølge krav 8, k e n d e t e g -
n e t ved, at saltet er natriumchlorid.
10. Lægemedelblanding ifølge ethvert af kravene 1-9,
25 k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet er til stede i
en mængde fra 0,005 til 10 vægt-%, baseret på den totale
vægt af suspensionen.
11. Lægemedelblanding ifølge krav 10, k e n d e t e g -
30 n e t ved, at lægemidlet er fluormethonol eller pilocar-
pin.
12. Fremgangsmåde til fremstilling af lægemiddelblan-
dingen ifølge krav 1-11, k e n d e t e g n e t ved, at
35 der fremstilles en vandig suspension ved en pH-værdi på
3-6,5 og et osmotisk tryk på 10-400 MOsM, indeholdende et
ophthalmisk lægemiddel og 0,1-6,5 vægt-%, baseret på

suspensionens totale vægt, af en carboxylholdig polymer, fremstillet ved polymerisation af en eller flere monoethylensk umættede monomerer, og indtil 5 vægt-% af et tværbindingsmiddel, baseret på den totale vægt af monomerer, hvilken suspension har en viskositet fra 1000 til 30000 centipoises og er egnet til indføring i øjet i dråbeform, hvilken polymer har en gennemsnitlig partikelstørrelse på højst 50 μm , beregnet som ækvivalent sfærisk diameter, og er let tværbundet, således at suspensionen, der indgives i dråbeform, ved kontakt mellem suspensionen med lav pH-værdi og tårevæsken i øjet med højere pH-værdi hurtigt vil gelatinere til en væsentlig højere viskositet end suspensionens oprindelige viskositet i dråbeform.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 12, kendt og tegnet ved, at den polymere er fremstillet af mindst 50 vægt-% af en eller flere carboxylholdige monoethylensk umættede monomerer.

14. Fremgangsmåde ifølge krav 12, kendt og tegnet ved, at lægemiddelblandingen indeholder et ophthalmisk lægemiddel.

15. Fremgangsmåde ifølge krav 12, kendt og tegnet ved, at den nævnte polymere har en partikelstørrelse på højst 30 μm .

16. Fremgangsmåde ifølge krav 12, kendt og tegnet ved, at den nævnte polymere består af en monodispersion af partikler.

17. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 12-16, kendt og tegnet ved, at den polymere er fremstillet af mindst 90 vægt-% af en eller flere carboxylholdige monoethylensk umættede monomerer.

18. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-17, k e n d e t e g n e t ved, at den polymere er fremstillet ved suspensions- eller emulsionspolymerisation af acrylsyre og et ikke-polyalkenylpolyether-difunktionelt tværbin-
5 dingsmiddel til opnåelse af en partikelstørrelse på højst 50 μm , beregnet som ækvivalent sfærisk diameter.
19. Fremgangsmåde ifølge krav 18, k e n d e t e g n e t ved, at tværbindingsmidlet er divinylglycol.
- 10 20. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at det osmotiske tryk er opnået ved inkorporering af et fysiologisk og ophthalmologisk acceptabelt salt i en mængde fra 0,1 til 1 vægt-%, baseret på den totale vægt
15 af suspensionen.
21. Fremgangsmåde ifølge krav 20, k e n d e t e g n e t ved, at saltet er natriumchlorid.
- 20 22. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet er til stede i en mængde fra 0,005 vægt-% til 10 vægt-%, baseret på den totale vægt af suspensionen.
- 25 23. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet er fluormetholon.
24. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet er pilocarpin.

30

35