



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **708 839 A2**

(51) Int. Cl.: **A61J** 1/05 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

| | | | |
|--------------------------------|------------|-----------------|---|
| (21) Anmeldenummer: | 01916/13 | (71) Anmelder: | Pharmathen S.A., Dervenakion Street 6 15351 Pallini Attikis (GR) |
| (22) Anmeldedatum: | 15.11.2013 | (72) Erfinder: | Evangelos Karavas, Pallini Attikis 15351 (GR) Efthimios Koutris, Pallini Attikis 15351 (GR) Vasiliki Samara, Pallini Attikis 15351 (GR) Ioanna Koutrri, Pallini Attikis 15351 (GR) Anastasia Kalaskani, Pallini Attikis 15351 (GR) Andreas Kakouris, Pallini Attikis 15351 (GR) George Gotzamanis, Pallini Attikis 15351 (GR) |
| (43) Anmeldung veröffentlicht: | 15.05.2015 | (74) Vertreter: | Patentanwälte Schaad, Balass, Menzl & Partner AG, Dufourstrasse 101 8034 Zürich (CH) |

(54) **Konservierungsmittelfreie pharmazeutische Zusammensetzungen für die ophthalmische Verabreichung.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine konservierungsmittelfreie wässrige Lösung in der Form von Augentropfen, die in einem Behältnis verpackt ist, das die Stabilität des Produktes, ein ideales Augentropfenvolumen und eine reduzierte Tropfenvolumenvariabilität gewährleistet und effiziente Abgabe vorsieht.

Das Produkt zur Mehrfachverwendung weist ein Behältnis mit einem integrierten Bakterienchutzsystem auf und umfasst eine Abgabespitze. Das Verhältnis zwischen Innen- und Aussendurchmesser der Abgabespitze beträgt 1:1 bis 1:6. Das Behältnis weist eine ophthalmische Zusammensetzung auf, die von der Spitze in das Auge eines Patienten abgegeben wird. Bei der ophthalmischen Zusammensetzung handelt es sich um eine konservierungsmittelfreie wässrige Lösung, die pharmazeutische Hilfsstoffe enthält, die ausgewählt sind, um der Lösung die folgenden physikalischen Parameter zu verleihen: a) Viskosität von weniger als 200 cP bei 25 °C b) Oberflächenspannung von weniger als 22 mN/m und mehr als 10 mN/m bei 25 °C, wobei die Abgabespitze und die Eigenschaften der Zusammensetzung in Kombination ein abgegebenes Tropfenvolumen von 22 µl bis 31 µl hervorbringen, wenn sich die Spitze in einem Winkel von 45° befindet.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige konservierungsmittelfreie Formulierungen für die ophthalmische Verabreichung, die in einem Behältnis verpackt sind, das die physikalische und chemische Stabilität des Produktes gewährleistet und eine effiziente Abgabe vorsieht.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Die okuläre Verabreichung von Arzneimitteln hängt primär mit der Notwendigkeit zur Behandlung von Augenkrankheiten zusammen. Das Auge ist die am leichtesten zugängliche Stelle zur topischen Verabreichung eines Medikaments. Ophthalmische Zubereitungen sind sterile Produkte, die im Wesentlichen frei von Fremdpartikeln, geeignet zusammengesetzt und für die Instillation in das Auge verpackt sind. Sie werden von der medizinischen Fachkraft oder dem Patienten selbst leicht verabreicht, rasch absorbiert und wirken rasch, haben wenige visuelle und systemische Nebenwirkungen, verlängerte Haltbarkeit und führen zu einer besseren Therapietreue der Patienten.

[0003] Arzneimittel können durch die Anwendung von vier primären Verabreichungsarten an das Auge abgegeben werden: systemisch, topisch, intravitreal und periokulär. Die topische Verabreichung gilt wegen ihrer Praktikabilität und Erreichbarkeit allgemein als bevorzugter Weg zur Verabreichung okulärer Arzneimittel. Auf diese Weise angewendete Arzneimittel können in mehreren Formen vorliegen, einschliesslich als Lösungen, Salben und Suspensionen.

[0004] Die Arzneimittelabsorption erfolgt über korneale und nicht-korneale Wege. Die nicht-korneale Absorption findet meist über den Tränennasengang statt und führt zu nichtproduktiver systemischer Aufnahme, während ein über die Hornhaut transportiertes Arzneimittel überwiegend vom intraokulären Zielgewebe aufgenommen wird. Leider ist die korneale Absorption aufgrund des Abflusses der instillierten Lösungen, des Tränenflusses, der Umwälzung der Tränenflüssigkeit, des Stoffwechsels, der Verdunstung der Tränenflüssigkeit, nicht-produktiver Absorption/Adsorption, der begrenzten Hornhautfläche schlechter Hornhautpermeabilität, der Bindung durch Proteine in der Tränenflüssigkeit und enzymatischen Abbau eingeschränkt.

[0005] Das Ziel der Abgabe okulärer Medikamente ist die Maximierung der Medikamentenmenge, welche die okuläre Wirkstelle in ausreichender Konzentration erreicht, um eine positive therapeutische Wirkung hervorzubringen. Dies wird von der Dynamik okulärer Pharmakokinetik, d.h. Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung, bestimmt.

[0006] Für das Auge werden meist wässrige Lösungen verwendet. Es handelt sich dabei um die kostengünstigsten Medikamente, die das Sehen am wenigsten behindern. Einige häufig angewendete okuläre Medikamente sind topische Anästhetika, Mydriatika und Zykloplegika, Medikamente zur Behandlung von Glaukom, infektionshemmende Mittel, Kortikosteroide und nicht-steroidale Antiphlogistika.

[0007] EP 0 999 825 B1 offenbart eine topische ophthalmische Zusammensetzung, die mindestens ein Galactomannan und mindestens eine Boratverbindung umfasst, wobei das Galactomannan und die Boratverbindung in wirksamen Konzentrationen in der Zusammensetzung enthalten sind, um ein Gel oder ein partielles Gel zu erzeugen, wenn die Zusammensetzung auf ein Auge verabreicht wird.

[0008] US 7 491 383 B2 offenbart Zusammensetzungen, die eine therapeutische Komponente und eine Wirksamkeitsverstärkende Komponente umfassen, welche die pharmakokinetische Disposition der therapeutischen Komponente verstärkt. Die therapeutische Komponente und die Wirksamkeitsverstärkende Komponente können einen Komplex bilden.

[0009] Wengleich jedes der vorstehenden Patente einen Versuch darstellt, stabile Lösungen für die ophthalmische Verabreichung bereitzustellen, bleibt im Fachgebiet ein Bedarf für alternative Formulierungen bestehen, die sowohl adäquate chemische und physikalische Eigenschaften als auch verbesserte Patiententherapietreue bieten. Insbesondere besteht Bedarf für Formulierungen, die frei von Konservierungsmitteln sind, um in einem Behältnis zur Mehrfachverwendung bereitgestellt zu werden, und dem Patienten eine effiziente Dosierung der Lösung ohne Verschwendung bieten.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung zielt auf die Entwicklung wässriger pharmazeutischer Formulierungen für die ophthalmische Verabreichung ab, welche die Nachteile von Formulierungen im Fachgebiet umgehen und gegenüber den Formulierungen im Fachgebiet eine signifikante Verbesserung bieten.

[0011] Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein effizientes ophthalmisches Produkt bereitzustellen, das keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält. Ein solches Produkt ist therapeutisch so wirksam wie mit Konservierungsmitteln erhältliche Produkte.

[0012] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines ophthalmischen Produktes, das bei Umgebungstemperatur zeitlich stabil ist.

[0013] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer wässrigen pharmazeutischen Formulierung für die ophthalmische Anwendung, die Probleme in Zusammenhang mit der physiologischen Akzeptanz durch den Patienten effektiv beseitigt.

[0014] Ein weiterer Ansatz der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung ophthalmischer Lösungen, die in Tropfenform leicht verabreichbar sind.

[0015] Nach den vorstehenden Aufgaben der vorliegenden Erfindung werden Augentropfen mit idealem Volumen bereitgestellt, indem die Oberflächenspannung der ophthalmischen Lösung kontrolliert und das Produkt in einem geeignet konstruierten Behältnis verpackt wird.

[0016] Eine weitere Erscheinungsform der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer reduzierten Variabilität des Tropfenvolumens, um einen höheren Genauigkeitsgrad und bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen.

[0017] Andere Aufgaben und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann angesichts der folgenden ausführlichen Beschreibung ersichtlich.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung gilt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen aktiven Inhaltsstoff umfasst, als «stabil», wenn dieser Inhaltsstoff weniger bzw. langsamer abgebaut wird, als er es von selbst und/oder in bekannten pharmazeutischen Zusammensetzungen tut.

[0019] Antimikrobielle Konservierungsmittel werden zu wässrigen Zubereitungen gegeben, die steril sein müssen, wie beispielsweise ophthalmische Lösungen. Die Verwendung von Konservierungsmitteln in topischen ophthalmischen Behandlungen ist für jedes Produkt, das von dem Patienten mehr als einmal angewendet werden soll, ubiquitär, da sie verhindern, dass etwaige Mikroorganismen, die möglicherweise nach dem ersten Gebrauch des Produktes in dieses hinein gelangen, wachsen und den Patienten bei späterem Gebrauch des Produktes infizieren. In Gefässen mit ophthalmischen Lösungen für die Einmalverwendung sind keine antimikrobiellen Konservierungsmittel vorhanden, da sie aseptisch hergestellt oder sterilisiert und die Produkte einmal verwendet werden und die Abgabevorrichtung weggeworfen wird. Konservierungsmittel bieten zwar wirksame biozide Eigenschaften bei gut verträglicher Kurzzeitanwendung bei niedrigen Konzentrationen, können aber bei Langzeitanwendung bei chronischen Zuständen wie Glaukom oder potenziell okulären Allergien schwer wiegende inflammatorische Auswirkungen auf das Auge hervorrufen.

[0020] Da topische ophthalmische Lösungen immer häufiger Konservierungsmittel enthalten, nimmt die Sensibilisierung diesen gegenüber zu. Die Salze von Benzalkonium sind beispielsweise als moderat allergen klassifiziert worden, wohingegen Quecksilberprodukte stark allergen sind. Thimerosal kann okuläre Überempfindlichkeit vom Spättyp hervorrufen. Chlorhexidin kann das Hornhautepithel schädigen. Parabene können immunologisch vermittelte, unmittelbare systemische Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

[0021] Da die Anwendung von konservierungsmittelhaltigen Augentropfen mit der Entwicklung oder Verschlechterung von Krankheiten der Augenoberfläche in Zusammenhang gebracht worden ist, gibt es eine Tendenz, ihre Anwendung zu begrenzen, indem ihre Konzentration in Augentropfen so weit wie möglich reduziert wird. Die vorliegende Erfindung stellt gänzlich konservierungsmittelfreie ophthalmische Formulierungen bereit. Solche Formulierungen sind in Behältnisse verpackt, die konservierungsmittelfreie Formulierungen abgeben können und gleichzeitig eine ähnliche Haltbarkeit wie klassische Formulierungen aufweisen. Die Behältnisse der vorliegenden Erfindung gewährleisten, dass das Medikament auch nach mehrfachem Gebrauch keimfrei bleibt.

[0022] Konservierungsmittelfreie ophthalmische Produkte sind im Handel erhältlich, werden aber als Gefässe für den Einmalgebrauch verkauft, die hergestellt werden, indem ein geeigneter Kunststoff in einem Blasen-Füllen-Verschliessen-Prozess (Blow-Fill-Seal) verwendet wird. Der Benutzer nimmt das Kunststoffgefäss und reisst oder schneidet die Kunststoffspitze ab, dreht das Gefäss um und quetscht die ophthalmische Flüssigkeit in das Auge.

[0023] Darüber hinaus ist die Verwendung von Konservierungsmitteln in ophthalmischen Produkten, die in der Augen Chirurgie angewendet werden, verboten, weil bei Kontakt zwischen Konservierungsmittel und Hornhautepithel die Zellen geschädigt werden können, was eine Eintrübung der Hornhaut und einen möglichen Sehverlust verursacht.

[0024] Die Therapietreue der Patienten ist deutlich besser, weil die Pumpen der vorliegenden Erfindung es ihnen ermöglichen, konservierungsmittelfreie Augentropfen zu verwenden, ohne die möglichen Nebenwirkungen, die von solchen Konservierungsmitteln hervorgerufen werden, und die damit verbundenen kurz- und langfristigen Konsequenzen, wie beispielsweise Schmerzen oder Beschwerden, Fremdkörpergefühl, Stechen oder Brennen, trockenes Gefühl im Auge, Abbau der Augenoberfläche, zu befürchten.

[0025] Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass die sorgfältige Auswahl bestimmter physikalischer Eigenschaften der ophthalmischen Lösung und auch die Konstruktion der Spitze des Behältnisses eine sehr genaue Tropfengrösse mit geringer Variabilität des Tropfenvolumens zwischen jedem abgegebenen Tropfen hervorbringt.

Ophthalmische Lösungen

[0026] Die Lösungen der vorliegenden Erfindung sind steril und frei von jeglichem mikrobiellen Konservierungsmittel. Einige gängige ophthalmische Arzneimittel, die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen unter anderem Chloramphenicol, Timolol, Dorzolamid, Travoprost, Bimatoprost, Latanoprost, Prednisolon, Levobunolol, Levofloxacin, Moxifloxacin, Dexamethason, Apraclonidin, Bromfenac, Epinastin, Loteprednol, Pegaptanib, Pranoprofen,

Ranibizumab, Rimexolon, Trifluprost, Thiomersal, Betaxolol, Brimonidin, Carteolol, Pilocarpin, Brinzolamid und Kombinationen wie etwa Travoprost/Timolol, Dorzolamid/Timolol, Bimatoprost/Timolol, Brimonidin/Timolol, Latanoprost/Timolol, Brinzolamid/Timolol. Ferner weisen einige ophthalmische Lösungen keinen aktiven Inhaltsstoff an sich auf, sondern wirken als Schmiermittel und werden üblicherweise als künstliche Tränenflüssigkeiten oder Hypromellose-Augentropfen bezeichnet.

[0027] Tonizität bezieht sich auf den osmotischen Druck, der durch Salze in wässriger Lösung ausgeübt wird. Eine ophthalmische Lösung ist mit einer anderen Lösung isotonisch, wenn die Grössenordnungen der kolligativen Eigenschaften der Lösungen gleich sind. Eine ophthalmische Lösung gilt als isotonisch, wenn ihre Tonizität gleich der einer 0,9%igen Natriumchloridlösung (290 mOsm) ist. Unterscheidet sich die Tonizität zu sehr von diesem Wert, hat der hervorgerufene Schmerz einen reflexhaften Tränenfluss zur Folge, der das Arzneimittel aus dem Auge wäscht. Demnach muss ein bestimmtes Tonizitätsmittel derart zugegeben werden, dass der osmotische Gesamtdruck dem der Körperflüssigkeit entspricht. Typische Tonizitätsmittel sind Natriumchlorid, Mannit, Dextrose, Glycerin, Kaliumchlorid. In intraokulären Lösungen ist Isotonizität wünschenswert und besonders wichtig. Die vorliegende Erfindung stellt isotonische ophthalmische Lösungen bereit.

[0028] Die Tonizitätsmittel bringen die Osmolalität der Lösungen im Allgemeinen auf eine Stufe von 210–320 mOsm/kg oder in die Nähe davon. Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung haben eine Osmolalität im Bereich von 250–350 mOsm/kg, am meisten bevorzugt im Bereich von 240–330 mOsm/kg.

[0029] Viskosität ist die Eigenschaft des Flusswiderstands in einem Fluid oder Semifluid. Es ist ein wichtiger Parameter für ophthalmische Zusammensetzungen. Bei ophthalmischen Zusammensetzungen mit hoher Viskosität ist das Tröpfeln der Flüssigkeit an der Düse bei der Extraktion aus dem Behältnis schlecht und ein Grossteil der Flüssigkeit bleibt an dem Bereich in der Nähe der Aussenseite der Düse haften, nachdem die Flüssigkeit getropft worden ist. Das ist nicht wünschenswert, weil der Flüssigkeitsrest zu Verunreinigung, einschliesslich der Adhäsion von Fremdmaterial, führen kann und die ophthalmische flüssige Zusammensetzung daher beim nächsten Gebrauch möglicherweise durch eine verunreinigte Düse getropft wird. Besonders im Fall von Augentropfenzusammensetzungen bewirkt ein sehr schlechtes Tröpfeln der Flüssigkeit einen Unterschied des Tropfenvolumens, woraus sich das Problem der Schwankung der Arzneimitteldosierung ergibt.

[0030] Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung haben bei 25 °C eine Viskosität von unter 200 cP, insbesondere ist die Viskosität bei 25 °C geringer als 160 cP.

[0031] pH-Wert. Ophthalmische Zubereitungen sollten bei einem pH-Wert formuliert sein, der dem Wert von 7,4 der Tränenflüssigkeit entspricht. In der Praxis wird das selten erreicht, da die grosse Mehrzahl der in der Augenheilkunde verwendeten aktiven Inhaltsstoffe Salze schwacher Basen und bei einem sauren pH-Wert am stabilsten sind. Eine optimale pH-Einstellung erfordert im Allgemeinen einen Kompromiss auf Seiten des Formulierers. Es ist allgemein anerkannt, dass ein niedriger pH-Wert (im sauren Bereich) an sich nicht zwingend ein Stechen oder Beschwerden bei der Installation verursacht. Wenn der allgemeine pH-Wert der Tränenflüssigkeit nach der Instillation rasch wieder einen pH-Wert von 7,4 annimmt, sind die Beschwerden minimal. Wenn die Pufferkapazität ausreichend ist, um der Anpassung durch die Tränenflüssigkeit zu widerstehen, und der allgemeine pH-Wert im Auge für nennenswerte Zeit sauer bleibt, können dagegen Stechen und Brennen die Folge sein. Die Pufferkapazität sollte demnach der Stabilität angemessen sein, aber so weit wie möglich minimiert werden, damit der allgemeine pH-Wert der Tränenflüssigkeit nur vorübergehend gestört wird. Es muss daher je nach dem verwendeten aktiven Inhaltsstoff ein bevorzugter pH-Bereich gewählt werden.

[0032] pH-Puffer. Bevorzugte Zusammensetzungen werden unter Verwendung eines puffernden Systems zubereitet, welches die Zusammensetzung bei einem pH-Wert von etwa 5 bis zu einem pH-Wert von etwa 8, am meisten bevorzugt bei 5,5 bis 7,5, hält. Geeignete puffernde Mittel umfassen unter anderem Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Salzsäure, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat.

[0033] Oberflächenspannung. Die eigentliche Bildung des Tropfens an der Mündung der Spitze hängt, unter Annahme einer identischen Spitze, in erster Linie von der Oberflächenspannung der Lösung ab. Nach dem Gesetz von Tate: $W=mg=:2\pi\gamma r$ steht W für das Gewicht des Tropfens, m für die Masse des Tropfens, g für die Schwerkraftbeschleunigung, γ für die Oberflächenspannung der Flüssigkeit und r für den Radius der Spitze. Diese Gleichung zeigt, dass eine Verringerung der Oberflächenspannung das Tropfengewicht reduziert. Die Oberflächenspannung wird von den in Formulierungen verwendeten Hilfsstoffen beeinflusst. Die vorliegende Erfindung stellt ophthalmische Lösungen mit niedrigerer Oberflächenspannung bereit. Oberflächenspannung wird durch Zugabe von Tensiden verringert. Bevorzugte Tenside sind nicht-ionische Tenside, wie beispielsweise die Sorbitanetherester von Ölsäure (Polysorbat oder Tween® 20 und 80), Macrogolglycerinhydroxystearat (Cremophor RH-40®). Die Konzentration des Tensids liegt vorzugsweise in einem Bereich von 0,01 Gewichtsprozent bis 2 Gewichtsprozent, insbesondere bei 0,01 Gewichtsprozent bis 1 Gewichtsprozent und am meisten bevorzugt bei 0,01 Gewichtsprozent bis 0,5 Gewichtsprozent.

[0034] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch andere gängige, in ophthalmischen Zubereitungen verwendete Hilfsstoffe, wie beispielsweise Antioxidanzien, Salze und/oder Tenside, umfassen.

Tropfengrösse

[0035] Das durchschnittliche Volumen einer menschlichen Träne beträgt 7 μl . Der Bindehautsack kann 20–30 μl Flüssigkeit aufnehmen, ohne auf die Wange überzulaufen; die durchschnittliche Tropfengrösse kommerzieller topischer Medikamente für das Auge liegt jedoch bei 39 μl . Die überschüssige Flüssigkeit läuft auf die Wangen oder fliesst in das Tränennasensystem ab, wo sie ohne First-Pass-Metabolismus durch die Leber systemisch absorbiert wird und unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, besteht aus der Reduzierung der Grösse des Tropfens. Um Augentropfen mit idealem Volumen zu erhalten, werden Tropfflaschenspitzen mit kleinerer Abmessung benötigt.

[0036] Der Winkel, in dem die Tropfflasche gehalten wird, ist ein weiterer Faktor, der die Tropfengrösse beeinflusst. Die Abgabe von Tropfen aus einer Tropfflaschenspitze in einem Winkel von 45° zur Waagrechten verringert das durchschnittliche Tropfenvolumen signifikant. Schwerkraftbedingt reduziert das Neigen aus einer senkrechten Position auf 45° zur Waagrechten den Umfang der äusseren Mündung der Tropfflaschenspitze, an der sich ein Tropfen bildet, und man würde kleinere Tropfen erwarten. Nach dem Gesetz von Tate ist das Gewicht eines Tropfens proportional zum Radius der Tropfflaschenspitze; daher lässt sich durch Veränderung des Winkels von 90° auf 45° eine Verringerung des Tropfengewichts erhalten.

[0037] Ein schwer wiegendes Problem in Zusammenhang mit der Anwendung von konservierungsmittelfreien Augentropfen ist der erhebliche Grad der Ungenauigkeit der verabreichten Dosis. Dies liegt an der ungenauen Art und Weise, in der die Dosierspitze geformt wird, wenn ein Kunststoffgefäss auseinandergerissen oder geschnitten wird, um die Spitze des Gefässes zu entfernen, wie nachstehend beschrieben ist. Dies kann Anlass für Bedenken geben, da die pharmakologische Wirkung einer Verbindung und die damit verbundenen unerwünschten systemischen Wirkungen des Arzneimittels aufgrund einer systemischen Absorption in hohem Mass von dem instillierten Volumen beeinflusst werden können.

[0038] Für Unterschiede der Tropfengrösse sind mehrere physikalische Faktoren der verwendeten Lösung verantwortlich, und dabei handelt es sich um Viskosität und Oberflächenspannung. Darüber hinaus sind die anderen Faktoren die, die in Zusammenhang mit dem Behältnis und insbesondere der Abgabespitze des Behältnisses stehen – wenn angenommen wird, dass die anderen Faktoren der Lösung, wie z.B. Viskosität und Oberflächenspannung, konstant sind. Der Innendurchmesser und die Breite des flachen Endes der Tropfflaschenspitze und der Abgabewinkel haben sich als am wichtigsten erwiesen. Der Abgabewinkel kann fixiert werden – oder zumindest dem Patienten empfohlen werden. Die Beurteilung der Wiederholbarkeit des Erreichens der korrekten Tropfengrösse und anderer Faktoren, die vermutlich eine verstärkte Variation bewirken, ist daher von grosser klinischer Bedeutung.

Variabilität der Tropfengrösse

[0039] In Behältnissen der vorliegenden Erfindung ist die Variabilität der Tropfengrösse der konservierungsmittelfreien ophthalmischen Lösungen reduziert. Das Tropfenvolumen bei Verwendung hierin beschriebener ophthalmischer Lösungen liegt im Bereich von 22 μl bis 31 (0.1, am meisten bevorzugt bei 22,7 bis 30,7 μl , wenn sich die Spitze der Düse in einem Winkel von 45° befindet.

[0040] Die Variabilität zwischen den abgegebenen Tropfen beträgt $\pm 5 \mu\text{l}$.

Spitze

[0041] Es lassen sich mehrere Konstruktionen von Tropfflaschenspitzen unterscheiden: die einfachste Konstruktion ist eine Düse mit einer kleinen Öffnung für die Passage der Flüssigkeit; Tropfflaschenspitzen mit einem geraden, länglichen, zylindrischen Kanal einheitlichen Querschnitts und einer schmalen Innenöffnung; Spitzen mit einem konischen Auswärtskanal unter einem zylindrischen zurückgesetzten Kanal. Veränderungen der Abmessung der Augentropfflaschenspitze können die Tropfenvolumen beträchtlich beeinflussen.

[0042] Mit einer Spitze, deren Innendurchmesser etwa halb so gross wie der Aussendurchmesser ist, können kleinere Augentropfen erhalten werden.

[0043] Der Fluss der Flüssigkeit durch die Tropfflaschenspitze und die Tropfengrösse hängen von der Innenöffnung und dem Aussendurchmesser der Mündung ab. Der Innendurchmesser der Mündung der Tropfflaschenspitze ist vorzugsweise konstant. In einem solchen System erhöht sich die Augentropfengrösse linear mit dem Aussendurchmesser. Tropfflaschenspitzen der vorliegenden Erfindung kontrollieren die Grösse der Tropfen durch Kontrolle des Innendurchmessers relativ zum Aussendurchmesser.

[0044] Zur Bereitstellung der Tropfengrösse und Tropfengrössenvariabilität für die in der vorliegenden Erfindung beschriebene konservierungsmittelfreie Lösung stellten wir fest, dass die Abgabespitze idealerweise die folgenden Abmessungen aufweisen sollte: das Verhältnis zwischen Innen- und Aussendurchmesser der Abgabespitze beträgt 1:1 bis 1:6, vorzugsweise 1:1 bis 1:4, am meisten bevorzugt 1:1 bis 1:2.

[0045] Der Aussendurchmesser der Abgabespitze beträgt mehr als 0,3 mm und weniger als 2 mm; der Innendurchmesser der Abgabespitze beträgt mehr als 1 mm und weniger als 4 mm, wobei der Aussendurchmesser dem Durchmesser der Öffnung an der Spitze der Düse entspricht, wo der Tropfen das Behältnis verlässt, und der Innendurchmesser dem Durchmesser innen in der Düse entspricht, die den Tropfen zu der Öffnung führt, wo der Tropfen das Behältnis verlässt.

[0046] Als Merkmal der vorliegenden Erfindung präsentieren wir daher ein ophthalmisches Produkt zur Mehrfachverwendung, welches ein Behältnis mit einem integrierten Bakterienchutzsystem umfasst und eine Abgabespitze aufweist, wobei das Verhältnis zwischen Innen- und Aussendurchmesser der Abgabespitze 1:1 bis 1:6 beträgt, und wobei das Behältnis eine ophthalmische Zusammensetzung aufweist, die von der Spitze in das Auge eines Patienten abgegeben wird, wobei es sich bei der ophthalmischen Zusammensetzung um eine konservierungsmittelfreie wässrige Lösung handelt, die pharmazeutisch zulässige Hilfsstoffe enthält, die ausgewählt sind, um der Lösung die folgenden physikalischen Parameter zu verleihen:

a. Viskosität von weniger als 200 cP bei 25 °C

b. Oberflächenspannung von weniger als 22 mN/m und mehr als 10 mN/m bei 25 °C,

wobei die Abgabespitze und die Eigenschaften der Zusammensetzung in Kombination ein abgegebenes Tropfenvolumen von 22 µl bis 31 µl hervorbringen, wenn sich die Spitze in einem Winkel von 45° befindet.

Behältnisse

[0047] Es gibt zahlreiche unterschiedliche Behältnisse für ophthalmische Lösungen für die Einmal- bis hin zur Mehrfachverwendung. Bei den in der vorliegenden Erfindung verwendeten Behältnissen handelt es sich um Behältnisse zur Mehrfachverwendung. Das bedeutet, dass das Behältnis mehr als eine Dosis einer ophthalmischen Lösung enthält. Produkte für die Einmalverwendung sind typischerweise einfache, nach der Blow-Fill-Seal-Technik hergestellte Behältnisse, wie beispielsweise Glas-/Kunststoffampullen für die Einmalverwendung, Gefässe, bei denen Spitze entfernt wird und der Inhalt in das Auge gequetscht und das Behältnis anschliessend entsorgt wird. Weil die Spitze abgerissen oder abgeschnitten wird, ist das Tropfenvolumen hoch variabel und die bereitgestellte Menge an Lösung ist normalerweise weitaus grösser als benötigt wird. Das führt zu viel Verschwendung in Bezug auf Lösung und Verpackung. Diese Art von Produkt hat einen grossen Vorteil; es ist steril und wird nur einmal verwendet, daher wird kein Konservierungsmittel benötigt.

[0048] Das Behältnisvolumen der vorliegenden Erfindung beträgt vorzugsweise 5 bis 15 ml, am meisten bevorzugt 5 bis 10 ml.

[0049] Die Behältnisse bestehen vorzugsweise aus Glas- oder Kunststoffmaterialien (z.B. Polyethylen, Polypropylen, PET). Glasflaschen sind weniger anfällig für Wechselwirkungen und schützen die Formulierung gut, auch bei zwischenzeitlicher Lagerung. Die möglichen Nachteile von Glasflaschen sind das höhere Gewicht, das Bruchrisiko beim Fallenlassen, die höheren Kosten. Im Falle ophthalmischer Produkte ermöglichen aus Kunststoffmaterialien hergestellte Flaschen andererseits bessere Patiententherapietreue, da der Patient die Flasche nur zu quetschen braucht, um das Produkt abzugeben.

[0050] Behältnisse zur Mehrfachverwendung werden vielfach verwendet und weisen den Nachteil auf, dass ein Konservierungssystem benötigt wird. Dies ist auf die Gefahr zurückzuführen, dass Bakterien in das Behältnis eindringen und die Lösung verunreinigen. Es gibt zwei Wege, auf denen Mikroorganismen in das Behältnis eindringen können: a) über die an der Spitze geschaffene Mündung, wenn etwaige daran haftende Restflüssigkeit mit infizierten Tränen oder infizierter Haut in Kontakt gelangt, und b) über die Belüftungsluft, wenn die aus dem Behältnis abgegebene Lösung durch Umgebungsluft ersetzt wird.

Bakterienchutzmechanismus

[0051] In konservierten Zusammensetzungen kontrolliert das zugegebene Konservierungsmittel mikrobielles Wachstum und es müssen keine zusätzlichen Massnahmen getroffen werden, um eine mikrobielle Besiedelung über die Mündung oder Belüftungsluft des Behältnisses zu verhindern. Wenn die Formulierung keine Konservierungsmittel enthält, muss die Vorrichtung in der Lage sein, Mikroorganismen aus dem Behältnis heraus zu halten, um zu verhindern, dass Bakterien die Lösung darin besiedeln, und benötigt mindestens einen Bakterienchutzmechanismus. Es sind neu entwickelte Behältnisse für die Mehrfachverwendung bekannt, die kein Konservierungssystem benötigen, da sie das Eindringen von Bakterien in das Behältnis aufgrund ihrer besonderen Konstruktion und die Einarbeitung keimreduzierender Bestandteile verhindern. Zur Sicherstellung der mikrobiologischen Sicherheit des nicht-konservierten Produktes sind solche Behältnisse mit einem Bakterienchutzmechanismus ausgestattet.

[0052] Es sind heute zahlreiche technische Lösungen verfügbar, um dieses Problem zu umgehen, die einen Bakterienchutzmechanismus vorsehen. Das höchste Verunreinigungsrisiko birgt natürlich die Spitze, an der die Lösung das Behältnis verlässt, weil sie möglicherweise in Kontakt mit Haut und Schleimhaut und infizierten Körperflüssigkeiten kommt. Lösungen zur Verhinderung einer Verunreinigung über die Spitze teilen sich in zwei separate Gruppen auf:

1. Behältnisse, die einen «oligodynamischen Effekt» aufweisen, haben eine offene Spitze und setzen Metallionen in die Formulierung frei, die für Bakterien toxisch sind. Beispiele umfassen die Verwendung von Silberdraht in der Spitze des Auslösers, eine silberbeschichtete Feder und eine silberbeschichtete Kugel. Diese Bestandteile geben in einem zeitabhängigen Prozess Silberionen in die Formulierung ab. Das System ist in der Lage, Mikroorganismen zwischen langen Dosierungsintervallen in Schach zu halten, auch wenn die Spitze in bakteriell verunreinigtes Fluid getaucht wird. Silberionen werden vielfach wegen ihrer antiseptischen Eigenschaften eingesetzt, und selbst bei Verwendung für Wundverbände sind sie sicher und dieser Behandlung werden keine unerwünschten Wirkungen zugeschrieben. Natürlich ist eine allgemeine

Einschränkung zu bedenken: die Silberionen können mit bestimmten Ionen in der Formulierung reagieren und Niederschläge bilden – beispielsweise mit Chloridionen.

2. Behältnisse, die einen «mechanischen Effekt» verwenden, um Verunreinigung zu verhindern. Dieser wird typischerweise als «Spitzenabdichtungstechnologie» bezeichnet und ist ein einfaches federbelastetes Ventil, das sich direkt unterhalb der Öffnung der Spitzenmündung befindet und verhindert, dass Mikroorganismen von irgendwelchen Flächen oder kontaktierten Flüssigkeiten in das System einwandern; die Mündung ist unter Ruhebedingungen abgedichtet. Die Spitzenabdichtung hält das System geschlossen, bis ein definierter Druck erreicht ist, woraufhin sich das System öffnet, und die Formulierung wird mit einem höheren Druck, als zum Öffnen des Ventils benötigt wird, aus der Mündung herausgedrückt. Wenn der Druck am Ende der Betätigung abfällt, verschliesst die Spitzenabdichtung die Mündung sofort mit einer nach aussen gerichteten Bewegung. Somit ist kein Rückfluss von potenziell verunreinigtem Medikament oder einer anderen Flüssigkeit möglich.

[0053] Zum Schutz der Integrität der Lösung können solche Vorrichtungen zusätzlich ein System aufweisen, um das Eindringen von Bakterien beim Belüften des Systems zu verhindern. Somit entwickelt sich nach der Verwendung im Inneren des Behältnisses ein Unterdruck und Luft kann in das Behältnis zurückströmen, in der möglicherweise luftbürtige Bakterien vorhanden sind. Integrität wird durch einen «mechanischen Effekt» erreicht, bei dem es sich um mindestens einen der folgenden handeln kann:

1. Kollabierbarer Innenbeutel, der die Lösung enthält. Die Verwendung eines kollabierbaren Innenbeutels, in dem das System enthalten ist, vermeidet die Entwicklung eines Unterdrucks.
2. Filter, diese filtern einfach die Luft und fangen etwaige luftbürtige Bakterien ab.
3. Unbelüftete Behältnisse - dabei handelt es sich um Behältnisse, die komplett verhindern, dass Luft zurück in das Behältnis gelangt. Während der gesamten Verwendung des Produktes baut sich fortlaufend ein Unterdruck auf, ohne die Leistung des Behältnisses zur Abgabe der Lösung zu beeinflussen.

[0054] Die folgenden Beispiele veranschaulichen bevorzugte Ausführungsformen nach der vorliegenden Erfindung, ohne den Geltungsumfang oder Geist der Erfindung zu begrenzen.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0055]

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|--------------------------------|--------------|
| Travoprost | 0,004 |
| Polyox 40-hydriertes Rizinusöl | 0,200 |
| NaCl | 0,3501 |
| Propylenglykol | 0,750 |
| Borsäure | 0,300 |
| Mannit | 0,300 |
| NaOH/HCl | q.s. pH= 6,0 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0056] Der Herstellungsprozess, wie er für die Zubereitung von Zusammensetzung 1 durchlaufen wurde, besteht aus den folgenden Schritten:

- Zugeben von gereinigtem Wasser in einer Menge, die 80% des Gesamtvolumens entspricht, in ein sauberes Gefäss geeigneter Grösse;
- Zugeben von Propylenglykol und Auflösen;
- Zugeben von Mannit, Borsäure und Auflösen;
- Zugeben von Polyox 40 hydriertem Rizinusöl und Rühren bis zum vollständigen Auflösen;
- Zugeben von NaCl;
- Einstellen des pH-Werts der Lösung auf 6 unter Verwendung von NaOH oder HCl;
- Zugeben von API und Rühren, bis das API vollständig gelöst ist;
- Anpassen des Lösungsvolumens.

Beispiel 2**[0057]**

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|-------------------------------|--------------|
| Travoprost | 0,004 |
| Timololmaleat | 0,680 |
| Polyox 40-hydriertes Kastoröl | 0,200 |
| NaCl | 0,350 |
| Propylenglykol Borsäure | 0,7500,300 |
| Mannit | 0,300 |
| NaOH/HCl | q.s. pH= 6,0 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0058] Zusammensetzung 2 wurde mit demselben Herstellungsprozess wie in Beispiel 1 zubereitet.

Beispiel 3**[0059]**

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|-----------------------------|-------------|
| Dorzolamidhydrochlorid | 2,226 |
| Mannit | 2,500 |
| NaOH 0,1 N | qs |
| Natriumcitrat | 0,294 |
| Hydroxyethylcellulose | 0,570 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0060] Der Herstellungsprozess, wie er für die Zubereitung von Zusammensetzung 3 durchlaufen wurde, besteht aus den folgenden Schritten:

[0061] ZUBEREITUNG VON LÖSUNG A

- Zugeben von Mannit in gereinigtes Wasser (dessen Menge etwa 60% des Gesamtvolumens der Lösung entspricht) und Auflösen;
- Zugeben von API und Auflösen;
- Zugeben von Natriumcitrat und Auflösen;
- Einstellen des pH-Werts auf 5,65 durch Zugeben der erforderlichen Menge NaOH 0,1 N;
- Sterilisieren von LÖSUNG A durch Filtration durch einen 0,2-µm-Filter.

[0062] ZUBEREITUNG VON LÖSUNG B

- Zugeben von Hydroxyethylcellulose in gereinigtes Wasser (dessen Menge etwa 35% des Gesamtvolumens der Lösung entspricht) und Auflösen;
- Autoklavieren von LÖSUNG B für 30 Min. bei 121 °C.

[0063] MISCHEN VON LÖSUNG A UND LÖSUNG B

- Mischen der kühlen LÖSUNG A und der kühlen LÖSUNG B;
- Anpassen des Lösungsvolumens mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 4**[0064]**

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|--------------------------|-------------|
| 1 Dorzolamidhydrochlorid | 2,226 |

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|-----------------------------|-------------|
| Timololmaleat | 0,683 |
| Mannit | 1,600 |
| NaOH 0,1 N | q.s. |
| Natriumcitrat | 0,294 |
| Hydroxyethylcellulose | 0,580 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0065] Zusammensetzung 4 wurde mit demselben Herstellungsprozess wie in Beispiel 3 zubereitet.

Beispiel 5

[0066]

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. |
|--|--------------|
| Timololmaleate | 0,683 |
| NaH ₂ PO ₄ *2H ₂ O | 1,000 |
| Na ₂ HPO ₄ *12H ₂ O | 2,000 |
| NaOH/HCl | q.s. pH= 7,0 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0067] Der Herstellungsprozess, wie er für die Zubereitung von Zusammensetzung 5 durchlaufen wurde, besteht aus den folgenden Schritten:

- Zugabe von gereinigtem Wasser in einer Menge, die 80% des Gesamtvolumens entspricht, in ein sauberes Gefäss geeigneter Grösse;
- Zugabe von NaH₂PO₄*2H₂O und Na₂HPO₄*12H₂O und Auflösen;
- Zugabe von API und Rühren bis zum vollständigen Auflösen;
- Einstellen des pH-Werts der Lösung unter Verwendung von NaOH oder HCl;
- Anpassen des Lösungsvolumens mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 6

[0068]

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. 1 |
|-----------------------------|---------------|
| Chloramphenicol | 0,500 |
| Borsäure | 1,600 |
| Natriumtetraborat | 0,330 |
| NaOH/HCl | q.s. pH= 7,0 |
| Wasser für Injektionszwecke | q.s. |

[0069] Der Herstellungsprozess, wie er für die Zubereitung von Zusammensetzung 6 durchlaufen wurde, besteht aus den folgenden Schritten:

- Zugabe von gereinigtem Wasser in einer Menge, die 80% des Gesamtvolumens entspricht, in ein sauberes Gefäss geeigneter Grösse;
- Zugabe von Borsäure und Natriumtetraborat und Auflösen;
- Erwärmen der Lösung auf 35 °C;
- Zugabe von API und Rühren bis zum vollständigen Auflösen;
- Einstellen des pH-Werts der Lösung unter Verwendung von NaOH oder HCl;
- Anpassen des Lösungsvolumens mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 7

[0070]

| Inhaltsstoffe | % Gew./Vol. 1 |
|---|---------------|
| Bimatoprost | 0,030 |
| NaCl | 0,830 |
| Na ₂ HPO ₄ *7H ₂ O | 0,268 |
| Citronensäure | 0,014 |
| Wasser für Injektionszwecke (ml) | q.s. |

[0071] Der Herstellungsprozess, wie er für die Zubereitung von Zusammensetzung 7 durchlaufen wurde, besteht aus den folgenden Schritten:

- Zugabe von NaCl, Na₂HPO₄*7H₂O und Citronensäure zu 90% Wasser für Injektionszwecke und Auflösen;
- Zugabe von API und Auflösen;
- Gegebenenfalls Zugabe von NaOH oder HCl zur Einstellung des pH-Werts;
- Anpassen des Lösungsvolumens mit Wasser für Injektionszwecke.

Erzielte Tropfengrößen

[0072] Der pH-Wert der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde nach den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (potentiometrische Bestimmung des pH-Werts; 01/2005:20203) gemessen.

[0073] Die Viskosität der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde nach den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Kapillarviskosimeterverfahren; 01/2005:20209 oder Rotationsviskosimeterverfahren; 01/2005:20210) gemessen.

[0074] Die Osmolalität der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde nach den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Osmolalität; 01/2005:20235) gemessen.

[0075] Die relative Dichte der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde nach den Anforderungen des US-Arzneibuchs (Dichte; USP29/841) gemessen.

[0076]

| KONSERVIERUNGSMITTELFREIE PRODUKTE | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|
| BEISPIELE | PRODUKTE | pH | VISKOSITÄT (cP) | OSMOLALITÄT (mOsm/kg) | RELATIVE DICHTE | OBERFLÄCHEN-SPANNUNG (mN/m) | Tropfenvolumen (µl) |
| 1 | Travoprost | 6,30 | 0,9-1,1 | 280 | 1,018 | 12,00 -13,00 | 22,7 – 29,3 |
| 2 | Travoprost-Timolol | 6,30 | 0,9-1,1 | 286 | 1,007 | 12,00-13,00 | 22,7 – 29,3 |
| 3 | Dorzolamid | 5,67 | 124 – 138 | 285 | 1,020 | 19,34 | 30,7 – 41,3 |
| 4 | Dorzolamid-Timolol | 5,66 | 135 – 150 | 276 | 1,020 | 19,21 | 30,2 – 39,8 |
| 5 | Timolol | 7,03 | 0,9-1,1 | 296 | 1,016 | 20,11 | 28,3 – 38,8 |
| 6 | Chloramphenicol | 7,29 | 0,9-1,1 | 281 | 1,011 | 21,22 | 29,6 – 40,5 |
| 7 | Bimatoprost | 7,31 | 0,9-1,1 | 287 | 1,007 | 17,11 | 26,3 – 34,8 |

[0077] Die Oberflächenspannung der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde mit einem Kruss DSAIS Easy Drop-Tensiometer gemessen.

[0078] Das Tropfenvolumen der Zusammensetzungen von Beispiel 1 bis 7 wurde durch Messen des Gewichts einzelner Tropfen unter Verwendung einer Analysenwaage und dann Dividieren durch die Dichte der Lösung gemessen.

[0079] Die Ergebnisse des Tropfenvolumens enthalten Messungen sowohl aus der senkrechten Position als auch aus einem 45°-Winkel. Das kleinste durchschnittliche Tropfenvolumen wurde bei einem Winkel von 45° zur Waagrechten erzielt. Es wurde das Tropfenvolumens eines jeden Produktes getestet und festgestellt, dass es um nicht mehr als + 5 µl variierte.

[0080] Das für die Zusammensetzungen von Beispiel 1 und 2 verwendete Behältnis gewährleistet mikrobiologische Sicherheit durch Einarbeitung keimreduzierender Bestandteile, die oligodynamisch aktives Silber enthalten.

[0081] Das für die Zusammensetzungen von Beispiel 3 bis 7 verwendete Behältnis verwendet die mechanische Spitzenabdichtungstechnologie zur Verhinderung einer bakteriellen Verunreinigung.

[0082] Die Tropfflaschenspitzen der vorliegenden Erfindung kontrollieren die Grösse der Tropfen durch Kontrolle des Innendurchmessers relativ zum Aussendurchmesser. Die Abgabespitze sollte die folgenden Abmessungen aufweisen: Das Verhältnis zwischen Innen- und Aussendurchmesser der Abgabespitze beträgt 1:1 bis 1:6, vorzugsweise 1:1 bis 1:4, am meisten bevorzugt 1:1 bis 1:2.

[0083] Während die vorliegende Erfindung in Bezug auf bestimmte Ausführungsformen beschrieben worden ist, ist es für den Fachmann ersichtlich, dass verschiedene Veränderungen und Modifikationen in der Erfindung vorgenommen werden können, ohne von deren Geltungsumfang und Geist, wie in den angehängten Ansprüchen definiert, abzuweichen.

Patentansprüche

1. Ophthalmisches Produkt zur Mehrfachverwendung, welches ein Behältnis mit einem integrierten Bakterienchutzsystem umfasst und eine Abgabespitze aufweist, wobei das Verhältnis zwischen Innen- und Aussendurchmesser der Abgabespitze 1:1 bis 1:6 beträgt, und wobei das Behältnis eine ophthalmische Zusammensetzung aufweist, die von der Spitze in das Auge eines Patienten abgegeben wird, wobei es sich bei der ophthalmischen Zusammensetzung um eine konservierungsmittelfreie wässrige Lösung handelt, die pharmazeutisch zulässige Hilfsstoffe enthält, die ausgewählt sind, um der Lösung die folgenden physikalischen Parameter zu verleihen:
 - a) Viskosität von weniger als 200 cP bei 25 °C
 - b) Oberflächenspannung von weniger als 22 mN/m und mehr als 10 mN/m bei 25 °C, wobei die Abgabespitze und die Eigenschaften der Zusammensetzung in Kombination ein abgegebenes Tropfenvolumen von 22 µl bis 31 µl hervorbringen, wenn sich die Spitze in einem Winkel von 45° befindet.
2. Ophthalmisches Produkt nach Anspruch 1, wobei die ophthalmische Zusammensetzung einen aktiven Inhaltsstoff aufweist, der aus Chloramphenicol, Timolol, Dorzolamid, Travoprost, Bimatoprost und Kombinationen davon wie beispielsweise Travoprost/Timolol, Dorzolamid/Timolol ausgewählt ist.
3. Ophthalmisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der pH-Wert der Zusammensetzung 5,5 bis 7,5 beträgt.
4. Ophthalmisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es einen Osmolalitätswert von 250 bis 350 mOsm/kg aufweist, am meisten bevorzugt von 240 bis 330 mOsm/kg.
5. Ophthalmisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Variabilität zwischen den abgegebenen Tropfen $\pm 5 \mu\text{l}$ beträgt.
6. Ophthalmisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es in der Form von Augentropfen vorliegt.