



(10) **DE 20 2009 019 087 U1** 2016.06.30

(12) **Gebrauchsmusterschrift**

(21) Aktenzeichen: **20 2009 019 087.0**
(22) Anmeldetag: **13.03.2009**
(67) aus Patentanmeldung: **EP 12 19 3597.7**
(47) Eintragungstag: **20.05.2016**
(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **30.06.2016**

(51) Int Cl.: **A61K 31/5575 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:
37117 P 17.03.2008 US
111920 P 06.11.2008 US

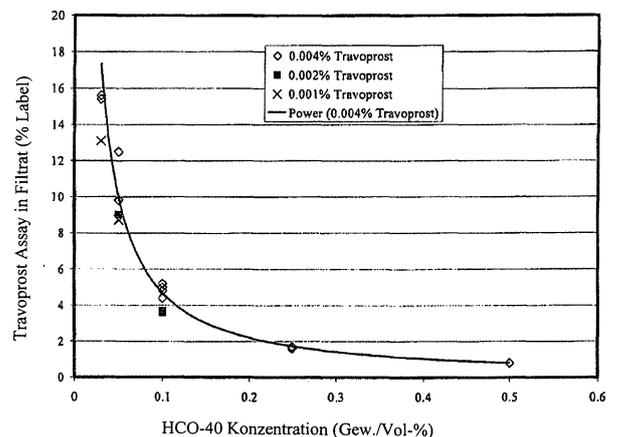
(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
**Lederer & Keller Patentanwälte Partnerschaft
mbB, 80538 München, DE**

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Alcon Research, Ltd., Fort Worth, Tex., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zusammensetzungen mit wünschenswerter Bioverfügbarkeit**

(57) Hauptanspruch: Wässrige ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
ein pharmazeutisches Vehikel, das für die topische Verabreichung in das Auge eines Menschen geeignet ist;
ein Prostaglandin;
eine polymere quartäre Ammoniumverbindung als Konservierungsmittel;
ein oder mehrere Polyole, welches oder welche aus Mannitol, Glycerin, Xylitol, Sorbitol und Propylenglycol ausgewählt wird oder werden; und
ein oberflächenaktives Mittel, wobei das oberflächenaktive Mittel ethoxyliertes und hydriertes Rizinusöl in einer Konzentration von weniger als 0,3% Gew./Vol. in der Zusammensetzung ist, wobei
i. das ethoxylierte und hydrierte Rizinusöl gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich das einzige oberflächenaktive Mittel in der Zusammensetzung ist; und
ii. die Zusammensetzung frei von Benzalkoniumchlorid ist.



Beschreibung

QUERVERWEIS AUF VERWANDTE ANMELDUNGEN

[0001] Die vorliegende Anmeldung beansprucht die Priorität, basierend auf der vorläufigen US-Patentanmeldung Ser. Nr. 61/037,117, eingereicht am 17. März 2008, und der vorläufigen US-Patentanmeldung Ser. Nr. 61/111,920, eingereicht am 6. November 2008.

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel enthalten, dass die Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels in der Zusammensetzung gefördert wird. Spezieller bezieht sich die vorliegende Erfindung auf topische pharmazeutische Zusammensetzungen (z. B. ophthalmische Mehrfachdosiszusammensetzungen) mit vergleichsweise geringen Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel, die die Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels (z. B. eines Prostaglandins wie Travoprost) fördern.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Die vorliegende Erfindung ist auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die so formuliert sind, dass sie eine bessere Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels der Zusammensetzung aufweisen. Die Zusammensetzung kann auch andere zusätzliche oder alternative gewünschte Eigenschaften aufweisen. Beispielsweise kann die Zusammensetzung auch steril sein, eine gewünschte antimikrobielle oder Konservierungswirksamkeit aufweisen, einen gewünschten Stabilitätsgrad aufweisen, Kombinationen davon oder dergleichen.

[0004] Therapeutische Mittel (z. B. ophthalmische Arzneimittel) vieler pharmazeutischer Zusammensetzungen müssen innerhalb dieser Zusammensetzungen häufig stabil sein. Es ist üblicherweise unerwünscht, dass sich die therapeutischen Mittel oder die gesamten Zusammensetzungen zersetzen oder chemisch oder physikalisch zu einem signifikanten Grad verändern, bevor die Mittel bei einem Individuum oder anderweitig angewandt wurden. Zur Aufrechterhaltung der Stabilität werden pharmazeutische Zusammensetzungen üblicherweise mit Inhaltsstoffen, die eine solche Stabilität verbessern können, oder Inhaltsstoffen, die Destabilisierungseffekte anderer Komponenten (z. B. Chemikalien, Umgebungsbedingungen oder dergleichen) minimieren können, formuliert.

[0005] Oberflächenaktive Mittel sind eine bevorzugte Familie von Inhaltsstoffen, die eine signifikante Wirksamkeit beim Stabilisieren pharmazeutischer Zusammensetzungen und/oder therapeutischer Mittel davon aufweisen (insbesondere wässrige ophthalmische Lösungen, die vergleichsweise lipophile und/oder vergleichsweise unlösliche Komponenten umfassen). Überdies wurde allgemein angenommen, dass ein Mittel oder eine Zusammensetzung häufig dadurch stabilisiert werden kann, dass innerhalb dieser pharmazeutischen Zusammensetzung höhere Konzentrationen eines oberflächenaktiven Mittels verwendet werden.

[0006] Neben der Stabilität der Mittel oder Zusammensetzungen ist es üblicherweise auch wünschenswert, dass die therapeutischen Mittel der pharmazeutischen Zusammensetzungen vergleichsweise hohe Bioverfügbarkeitsgrade aufweisen. Eine solche Bioverfügbarkeit wird häufig dann besonders wichtig, wenn das Verfahren oder die Art und Weise der Anwendung oder Dosierung einer bestimmten pharmazeutischen Zusammensetzung nur eine begrenzte Zeitmenge bereitstellt, in der das therapeutische Mittel dieser Zusammensetzung von einem biologischen Ziel wie einem Auge, Ohr, dem Hals oder der Nase eines Individuums absorbiert oder anderweitig aufgenommen werden muss. Beispielsweise können topisch aufgebrachte ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzungen nur für einen begrenzten Zeitraum in oder an dem Auge eines Individuums verbleiben (z. B. bevor Tränen die Zusammensetzung woanders hin transportieren). Folglich ist es oft wünschenswert, die Konzentration eines jeden Inhaltsstoffs in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wo dieser Inhaltsstoff dazu neigt, die Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels dieser Zusammensetzung zu inhibieren, zu begrenzen.

[0007] Kürzlich wurde entdeckt, dass oberflächenaktive Mittel, wenn sie bei bestimmten höheren Konzentrationen verwendet werden, als Inhaltsstoff agieren können, der die Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels, insbesondere eines ophthalmischen therapeutischen Mittels, einschränken kann. Folglich kann die Zugabe eines oberflächenaktiven Mittels zu pharmazeutischen Zusammensetzungen und insbesondere ophthalmischen Zusammensetzungen die Bioverfügbarkeit und folglich die Wirksamkeit des therapeutischen Mittels in

der Zusammensetzung einschränken. Wie oben vorgeschlagen, können jedoch auch oberflächenaktive Mittel in einer pharmazeutischen Zusammensetzung ziemlich wünschenswert sein, da sie die Stabilität einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines therapeutischen Mittels signifikant verbessern können.

[0008] Im Hinblick auf das Obige wäre die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer geringeren Konzentration an oberflächenaktivem Mittel und/oder einer höheren Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels wünschenswert. Überdies wäre es auch wünschenswert, obgleich nicht erforderlich, sofern nicht speziell etwas anderes angegeben ist, dass eine solche Zusammensetzung ein gewünschtes Stabilitätsniveau aufweist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Demgemäß ist die vorliegende Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere eine ophthalmische Zusammensetzung, gerichtet, die ein therapeutisches Mittel mit einer vergleichsweise geringen Konzentration an oberflächenaktivem Mittel kombiniert. Üblicherweise wird die Zusammensetzung eine höhere Bioverfügbarkeit des therapeutischen Mittels aufweisen, insbesondere, wenn sie für topische Anwendungen eingesetzt wird. In einer Ausführungsform ist eine wirksam geringe Menge eines oberflächenaktiven Mittels vorgesehen, so dass eine Fläche unter einer Konzentrations-/Zeit-Kurve, bei Bestimmung für die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wie sie auf ein biologisches Ziel angewandt wird, mindestens 130%, noch typischer mindestens 200% und möglicherweise sogar mindestens 250% in Bezug auf eine Fläche unter einer ähnlichen Konzentrations-/Zeit-Kurve, bei Bestimmung für eine Kontrollzusammensetzung, wie sie auf das biologische Ziel angewandt wird, beträgt. Für eine solche Ausführungsform wird die Kontrollzusammensetzung in Bezug auf die pharmazeutische Zusammensetzung üblicherweise mindestens die doppelte Menge an oberflächenaktivem Mittel aufweisen.

[0010] Die vorliegende Erfindung wurde besonders für die Verwendung in ophthalmischen Zusammensetzungen und insbesondere in ophthalmischen Mehrfachdosislösungen, die dazu tendieren, wässrig zu sein, aber auch anders sein können, als geeignet befunden. Eine beispielhafte Kombination aus therapeutischem Mittel und oberflächenaktivem Mittel für solche Zusammensetzungen ist die Kombination eines Prostaglandins (z. B. Travoprost) mit einem ethoxylierten und/oder hydrierten pflanzlichen Öl (z. B. Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl). In solch einer Kombination ist der Anteil an oberflächenaktivem Mittel üblicherweise unter etwa 0,4% Gew./Vol. der Zusammensetzung und der Anteil an therapeutischem Mittel üblicherweise unter etwa 0,01% Gew./Vol. der Zusammensetzung.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0011] Fig. 1 ist eine exemplarische graphische Darstellung von freiem therapeutischem Mittel in Bezug auf die Konzentration an oberflächenaktivem Mittel für eine exemplarische ophthalmische Zusammensetzung gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0012] Fig. 2 ist eine exemplarische graphische Darstellung der Konzentration des therapeutischen Mittels Prostaglandin bei einem biologischen Ziel gegen die Zeit.

[0013] Fig. 3 ist eine exemplarische graphische Darstellung der Konzentration des therapeutischen Mittels Prostaglandin bei einem biologischen Ziel gegen die Zeit gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0014] Fig. 4 ist eine exemplarische graphische Darstellung der Konzentration des therapeutischen Mittels Prostaglandin bei einem biologischen Ziel gegen die Zeit gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0015] Fig. 5 ist eine exemplarische graphische Darstellung der Konzentration des therapeutischen Mittels (d. h. des Carboanhydraseinhibitors) bei einem biologischen Ziel gegen die Zeit gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0016] Fig. 6 ist eine exemplarische graphische Darstellung der Konzentration des therapeutischen Mittels (d. h. des Carboanhydraseinhibitors) bei einem biologischen Ziel gegen die Zeit gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer vergleichsweise geringen Menge an oberflächenaktivem Mittel und verbesserter Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels der Zusammensetzung. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist insbesondere als Lösung wünschenswert, die für die topische Anwendung an einem biologischen Ziel des menschlichen Körpers, wie beispielsweise Ohr, Nase, Hals oder Auge, geeignet ist. In einer sehr bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutische Zusammensetzung eine wässrige oder andere ophthalmische Zusammensetzung, die als Lösung bereitgestellt wird. Überdies weist die ophthalmische Lösung vorzugsweise ein therapeutisches Mittel auf, das für die Behandlung von einem oder mehreren Augen- oder ophthalmischen Leiden, wie beispielsweise Allergien, Glaukom, trockenen Augen, Makuladegeneration, Katarakten, Kombinationen davon oder dergleichen, geeignet ist. Als ein sehr bevorzugtes Beispiel kann ein therapeutisches Mittel wie Travoprost in einer ophthalmischen Zusammensetzung mit einer vergleichsweise geringen Menge an oberflächenaktivem Mittel zur Behandlung von Glaukom kombiniert werden.

[0018] Sofern nicht etwas anderes angegeben ist, sind die prozentualen Anteile, die für die Inhaltsstoffe der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung angegeben sind, Gewicht-/Volumen-Prozent (% Gew./Vol.).

[0019] Eine Kombination aus oberflächenaktivem Mittel und therapeutischem Mittel kann gemäß der vorliegenden Erfindung zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit des therapeutischen Mittels in der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet werden. Die Kombination von oberflächenaktivem Mittel und therapeutischem Mittel kann nützlich für mehrere pharmazeutische Zusammensetzungen sein, wie beispielsweise ophthalmische, otische, nasale und dermatologische Zusammensetzungen, aber sie wurden insbesondere als nützlich für ophthalmische Zusammensetzungen gefunden. Beispiele von Zusammensetzungen umfassen: ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzungen, wie beispielsweise topische Zusammensetzungen, die bei der Behandlung von Glaukom, Infektionen, Allergien oder Entzündungen verwendet werden; Zusammensetzungen zur Behandlung von Kontaktlinsen, wie beispielsweise Reinigungsprodukte und Produkte zur Verbesserung des Augenkomforts von Patienten, die Kontaktlinsen tragen; und verschiedene andere Arten von ophthalmischen Zusammensetzungen, wie beispielsweise Produkte, die das Auge schmieren, künstliche Tränen, adstringierende Mittel und so weiter. Die Zusammensetzungen können wässrig oder nicht-wässrig sein, aber werden oftmals wässrig sein. Wie vorgeschlagen, können die Zusammensetzungen vollständig wässrige Lösungen, Suspensionen oder Anderweitiges sein.

[0020] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können verschiedene Arten therapeutischer Mittel enthalten. Die Erfindung kann therapeutische Mittel umfassen, die nicht-ionisch, anionisch, kationisch sind, oder Kombinationen davon. Das therapeutische Mittel, das eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist, wird gemäß der vorliegenden Erfindung üblicherweise im Wesentlichen oder gänzlich nicht-ionisch sein. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch ein oder mehrere therapeutische Mittel enthalten, wo die Bioverfügbarkeit dieser Mittel nicht signifikant von den Konzentrationen des oberflächenaktiven Mittels beeinflusst wird, während die Bioverfügbarkeit von einem oder mehreren anderen therapeutischen Mittel(n) beeinflusst wird. Beispielsweise könnte eines der vorhergehenden therapeutischen Mittel Teil einer Suspension sein, während sich eines der letzteren therapeutischen Mittel in der Lösung (z. B. gelöst in wässriger Lösung) der Suspension befindet.

[0021] Beispiele therapeutischer Mittel, die in den ophthalmischen oder anderen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten sein können, umfassen Timolol (z. B. Timololmaleat), Opatadin (z. B. Opatadinhydrochlorid), Brinzolamid, Tandospiron, Roscovitin, Nepafenac, Kombinationen davon oder dergleichen. Beispiele therapeutischer Mittel, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen können, umfassen ohne Einschränkung hypotensive Lipide (z. B. Bimatoprost) und Glucocorticoide (z. B. Prednisolon, Dexamethason und Lotoprednol). Therapeutische Mittel, die üblicherweise eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen, sind Prostaglandine (z. B. Latanoprost, Travoprost und Unoproston).

[0022] Wie hierin verwendet, ist beabsichtigt, dass der Ausdruck „Prostaglandin“, ohne Einschränkung, natürliche Prostaglandine, Prostaglandinanaloga, Prostaglandinderivate oder jegliche Kombination davon umfasst.

[0023] Die Menge an therapeutischem Mittel in der pharmazeutischen Zusammensetzung wird von Faktoren wie der Wirksamkeit des therapeutischen Mittels bei unterschiedlichen Konzentrationen, der Kompatibilität des therapeutischen Mittels mit anderen Inhaltsstoffen in der Zusammensetzung, der Fähigkeit des biologischen

Ziels, verschiedene Mengen des therapeutischen Mittels aufzunehmen, Kombinationen davon oder dergleichen abhängen. Im Allgemeinen kann die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens 0,0001 Gew.-% oder % Gew./Vol., mindestens 0,001 Gew.-% oder % Gew./Vol. oder sogar mindestens 0,01 Gew.-% oder 0,1 Gew.-% oder % Gew./Vol. oder mehr des therapeutischen Mittels umfassen. Im Allgemeinen kann die pharmazeutische Zusammensetzung auch weniger als 90 Gew.-% oder % Gew./Vol., weniger als 40 Gew.-% oder % Gew./Vol. und noch üblicher weniger als 10 Gew.-% oder % Gew./Vol. oder weniger des therapeutischen Mittels enthalten.

[0024] Ein therapeutisches Mittel, das einen gewünschten Grad an verbesserter Bioverfügbarkeit gemäß der vorliegenden Erfindung aufweist, besteht üblicherweise aus einem Mittel, das eine vergleichsweise geringe Löslichkeit in Wasser aufweist. Folglich ist beabsichtigt, dass das therapeutische Mittel der pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere wenn es in einer wässrigen ophthalmischen Zusammensetzung eingesetzt wird, eine Löslichkeit in Wasser aufweisen kann, die kleiner als 0,1%, noch typischer kleiner als 0,05% ist. Es ist üblicherweise auch wünschenswert, dass das therapeutische Mittel nicht-ionisch ist, insbesondere in wässriger Lösung. Es ist üblicherweise auch wünschenswert, dass das therapeutische Mittel in einer Lösung der ophthalmischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung gelöst ist, was üblicherweise mit Hilfe des oberflächenaktiven Mittels erreicht wird.

[0025] Ferner ist ein therapeutisches Mittel, das einen gewünschten Grad an verbesserter Bioverfügbarkeit gemäß der vorliegenden Erfindung aufweist, üblicherweise lipophil (d. h., es ist bevorzugt, im Vergleich zu Wasser oder einer wässrigen Phase, eine organische Phase). Ein solches Mittel hat üblicherweise einen vergleichsweise hohen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Folglich ist beabsichtigt, dass das therapeutische Mittel der pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere wenn es in einer wässrigen ophthalmischen Zusammensetzung eingesetzt wird, einen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten aufweisen kann, der üblicherweise mindestens 5 und noch mindestens 10 beträgt.

[0026] Es wird davon ausgegangen, dass das therapeutische Mittel teilweise oder im Wesentlichen gänzlich aus einem oder mehreren therapeutischen Mittel(n) mit der oben genannten Löslichkeit und/oder Verteilungskomponente bestehen kann. Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck „im Wesentlichen gänzlich“, wenn er dazu verwendet wird, zu beschreiben, welche(r) Inhaltsstoff(e) Teil einer Komponente der ophthalmischen Zusammensetzung ist/sind, dass davon auszugehen ist, dass die Komponente gänzlich aus einem oder mehreren bestimmten Inhaltsstoffen gebildet wird oder im Wesentlichen gänzlich aus diesen einen oder mehreren Inhaltsstoffen gebildet wird, wobei nur eine unbedeutende Menge (z. B. weniger als 5 Gew.-% oder 1 Gew.-%) der Komponente aus einem anderen als den einen oder mehreren bestimmten Inhaltsstoffen gebildet wird.

[0027] Das oberflächenaktive Mittel, das in der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthalten ist, wird häufig von dem therapeutischen Mittel in der Zusammensetzung oder anderen Inhaltsstoffen der Zusammensetzung abhängen. Vorzugsweise kann das oberflächenaktive Mittel die Löslichkeit des therapeutischen Mittels erhöhen und/oder zumindest dabei helfen, sicherzustellen, dass das Mittel gleichmäßig in der Zusammensetzung verteilt wird. Das oberflächenaktive Mittel kann auch die Fähigkeit des therapeutischen Mittels, menschliches Gewebe (z. B. Hornhautgewebe des Auges) zu durchdringen, fördern, wodurch die Bioverfügbarkeit des Mittels weiter erhöht wird.

[0028] Die Menge an oberflächenaktivem Mittel wird üblicherweise von dem in der Zusammensetzung eingesetzten therapeutischen Mittel abhängen. Die Menge an eingesetztem oberflächenaktivem Mittel wird üblicherweise so gewählt, dass die Bioverfügbarkeit des therapeutischen Mittels erhöht wird. Allgemein kann die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens 0,001 Gew.-% oder % Gew./Vol., mindestens 0,01 Gew.-% oder % Gew./Vol., mindestens 0,05 Gew.-% oder % Gew./Vol. oder sogar 0,5% oder 1,0 Gew.-% oder % Gew./Vol. oder mehr des oberflächenaktiven Mittels umfassen. Allgemein kann die pharmazeutische Zusammensetzung auch weniger als 30 Gew.-% oder % Gew./Vol., weniger als 5 Gew.-% oder % Gew./Vol., noch üblicher weniger als 2 Gew.-% oder % Gew./Vol. und möglicherweise sogar weniger als 0,5 oder 0,4 Gew.-% oder % Gew./Vol. des oberflächenaktiven Mittels umfassen.

[0029] Das oberflächenaktive Mittel kann ein nicht-ionisches, ein anionisches, ein kationisches oder ein amphoterer oder zwitterionisches oberflächenaktives Mittel oder eine Kombination solcher oberflächenaktiven Mittel umfassen. Besonders bevorzugt ist zumindest ein Teil des oder im Wesentlichen das gesamte oberflächenaktive Mittel nicht-ionisch, um die Bereitstellung einer verbesserten Bioverfügbarkeit des therapeutischen Mittels zu unterstützen. Wie hierin verwendet, wird der Ausdruck „im Wesentlichen das gesamte oberflächenaktive Mittel“ dazu verwendet, auf entweder das gesamte oberflächenaktive Mittel oder das gesamte oberflä-

chenaktive Mittel mit Ausnahme einer unbedeutenden Menge des oberflächenaktiven Mittels oder beides zu verweisen.

[0030] Beispiele eines potentiell geeigneten oberflächenaktiven Mittels umfassen ohne Einschränkung Ether von Fettalkoholen und/oder Polyoxyethylenalkylether, z. B. Macrogolether wie Cetomacrogol 1000, Polyoxyethylenrizinusölderivate, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, z. B. die kommerziell erhältlichen TweensTM, Polyoxyethylenstearate, Kombinationen davon oder dergleichen.

[0031] Ein oberflächenaktives Mittel, das für die Bereitstellung eines gewünschten Grades an Bioverfügbarkeit gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet ist, besteht üblicherweise aus einem Mittel, das ein vergleichsweise hohes hydrophil/lipophil-Gleichgewicht (HLB) aufweist. Folglich wird erwartet, dass das oberflächenaktive Mittel der pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere der ophthalmischen Zusammensetzung, einen HLB-Wert von mehr als 8, vorzugsweise mehr als 10 und möglicherweise sogar mehr als 12 aufweist.

[0032] Das oberflächenaktive Mittel kann Polysorbat 20 (TWEEN 20) (Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat), TWEEN 40, TWEEN 60, Polysorbat 80 (TWEEN 80), Zwittergent 312, TEEPOL HB7, SPAN 85, Pluronic oder Poloxamere, insbesondere PLURONIC L62LF, L101 und L64, F68, L44, L121, F-84 und P-103, PEG1000 und/oder TETRONIC 1501, 150R1, 701, 901, 1301 und 130R1, Poloxamer 333, Poloxamer 334 und Poloxamer 335, Sorbitanoleat, Polysorbat 81, Polysorbat 85, Polysorbat 120, Natriumtaurocholate, Natriumdesoxytaurocholate, Chenodesoxycholsäure, Ursodesoxycholsäure oder Kombinationen davon umfassen.

[0033] Vorzugsweise ist das oberflächenaktive Mittel der vorliegenden Erfindung ein nicht-ionisches Samen-, Nuss- und/oder pflanzliches Öl-basiertes oberflächenaktives Mittel. Insbesondere bevorzugt sind Samen-, Nuss- und/oder pflanzliches Öle, die hydriert, ethoxyliert oder beides wurden. Solche oberflächenaktiven Mittel umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Babassuöl, Mandelöl, Maisöl, Palmkernöl, Rizinusöl, Kokosnussöl, Baumwollsamensöl, Jojobaöl, Leinsamenöl, Senföl, Olivenöl, Erdnussöl, Safloröl, Sesamöl, Sojabohnensöl, Sonnenblumensamenöl und Weizenkeimöl, ihre hydrierten oder ethoxylierten Derivate oder Kombinationen davon. Bevorzugte Öle sind Rizinusöl, Babassuöl, Mandelöl, Maisöl und Palmkernöl, am stärksten bevorzugt Rizinusöl und Babassuöl.

[0034] Besonders bevorzugte oberflächenaktive Mittel umfassen Polyoxyethylen (POE) (40)-hydriertes Rizinusöl (oder PEG (40)-hydriertes Rizinusöl) (HCO-40), POE (60)-hydriertes Rizinusöl (HCO-60) und POE (200)-hydriertes Rizinusöl (HCO-200).

[0035] Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass die Verwendung größerer Mengen oder Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel in Bezug auf das therapeutische Mittel dazu führen kann, dass größere Mengen des therapeutischen Mittels in die Mizelle der oberflächenaktiven Mittel absorbiert werden, wenn das therapeutische Mittel solubilisiert wird. Andererseits wird angenommen, dass eine solche Absorption die Menge an therapeutischem Mittel, die für ein biologisches Ziel (z. B. die Hornhaut eines menschlichen Auges) während der topischen Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung (z. B. der topischen Verabreichung einer ophthalmischen Lösung) ohne Weiteres verfügbar ist, einschränken kann. Es ist selbstverständlich, dass diese Theorie nicht an den Umfang der vorliegenden Erfindung gebunden ist, sofern nicht speziell etwas anderes angegeben ist.

[0036] Es ist vorgesehen, dass die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine wirksam geringe Menge eines oberflächenaktiven Mittels umfassen kann, so dass die Konzentration des therapeutischen Mittels, das sich an einem biologischen Ziel befindet, wesentlich größer als die Konzentration des therapeutischen Mittels, das sich an demselben biologischen Ziel nach einer separaten Anwendung einer Kontrollzusammensetzung befindet, ist. Wie hierin verwendet, ist eine „separate Anwendung einer Kontrollzusammensetzung“ eine Anwendung der Kontrollzusammensetzung auf dasselbe biologische Ziel eines anderen Lebewesens. Beispielsweise kann der Test an zwei Gruppen von jeweils zehn Kaninchen durchgeführt werden, wobei die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in ein Auge jedes Kaninchens der ersten Gruppe verabreicht wird, während die Kontrollzusammensetzung in ein Auge jedes Kaninchens der zweiten Gruppe verabreicht wird. In einer solchen Ausführungsform ist die Kontrollzusammensetzung im Wesentlichen identisch mit der pharmazeutischen Zusammensetzung, mit der Ausnahme, dass die Konzentration an oberflächenaktivem Mittel in der Kontrollzusammensetzung in Bezug auf die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung mindestens verdoppelt, stärker bevorzugt verdreifacht und sogar noch typischer vervierfacht wurde. Überdies wird die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in einer Menge verabreicht, die äquivalent zur Menge der verabreichten Kontrollzusammensetzung ist.

[0037] Zum Quantifizieren solcher Konzentrationen wurde ein Diagramm entwickelt, wovon ein Beispiel in **Fig. 2** gezeigt ist, das die Konzentration an dem biologischen Ziel in Bezug auf die Zeit nach der Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung aufträgt. Die Konzentration wird zu drei separaten Zeitpunkten an dem biologischen Ziel bestimmt. Insbesondere wird die Konzentration 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden nach der Verabreichung bestimmt. Diese Punkte werden dann in dem Diagramm eingetragen. Beispiele solcher Punkte 10, 12, 14 sind in **Fig. 2** gezeigt. Diese Punkte werden dann durch Liniensegmente verbunden, und die Fläche unter diesen Liniensegmenten (hierin als Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve bezeichnet) wird als eine Quantifizierung der Konzentration bestimmt. Unter Verwendung dieser Fläche-unter-der-Kurve-Messung wurde bestimmt, dass die Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve, wenn sie für die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wie sie an das biologische Ziel verabreicht wird, bestimmt wird, mindestens 130%, typischerweise mindestens 150% und möglicherweise sogar mindestens 200% in Bezug auf die Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve, wenn sie für die Kontrollzusammensetzung, wie sie an das biologische Ziel verabreicht werden, bestimmt wird, beträgt. Ein bevorzugtes Protokoll für die Verabreichung der Kontrollzusammensetzung und der pharmazeutischen Zusammensetzung sowie die Messung der Konzentration des therapeutischen Mittels wird im nachstehenden Beispielabschnitt angegeben.

[0038] Als Beispiel für Fläche-unter-der-Kurve-Messungen wird eine beispielhafte Situation gegeben, wobei die Konzentrationen bei 1, 2 und 4 Stunden für die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung 20 Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) beträgt und die Konzentrationen bei 1, 2 und 4 Stunden für die Kontrollzusammensetzung 10 ng/ml betragen. In einer solchen Situation beträgt die Fläche unter der Kurve für die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung $20 \text{ ng/ml} \times 3 \text{ h}$, also 60, während die Fläche unter der Kurve für die Kontrollzusammensetzung $10 \text{ ng/ml} \times 3 \text{ h}$ beträgt, also 30. In diesem Szenario beträgt die Fläche unter der Kurve für die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung 200% der Fläche unter der Kurve für die Zusammensetzung der Kontrollzusammensetzung.

[0039] Es wurde herausgefunden, dass die Bioverfügbarkeit bestimmter therapeutischer Mittel empfindlich auf die Menge an oberflächenaktivem Mittel reagiert, die in Verbindung mit diesen therapeutischen Mitteln eingesetzt wird. Dies trifft insbesondere zu, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine wässrige ophthalmische Einzeldosis- oder Mehrfachdosiszusammensetzung ist. Als eine Klasse wird angenommen, dass das therapeutische Mittel, das hierin als Prostaglandine klassifiziert ist, einen höheren Grad an Bioverfügbarkeit aufweist, wenn es in Verbindung mit vergleichsweise geringen Konzentrationen an oberflächenaktiven Mitteln eingesetzt wird, die hierin als oberflächenaktive pflanzliches-, Nuss- oder Samen-Öl, insbesondere oberflächenaktive pflanzliche Öle, klassifiziert sind. Es wurde entdeckt, dass insbesondere Travoprost in einer wässrigen ophthalmischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung einen höheren Grad an Bioverfügbarkeit aufweist, wenn es in Verbindung mit einer vergleichsweise geringen Konzentration des ethoxylierten und/oder hydrierten pflanzlichen Öls als oberflächenaktives Mittel, wie beispielsweise Polyoxyethylen (POE) (40)-hydriertes Rizinusöl (oder PEG (40)-hydriertes Rizinusöl) (HCO-40), POE (60)-hydriertes Rizinusöl (HCO-60) und POE (200)-hydriertes Rizinusöl (HCO-200), Kombinationen davon oder dergleichen, verwendet wird. Demnach wird erwartet, dass das oberflächenaktive Mittel der vorliegenden Erfindung gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ein oder mehrere ethoxylierte und/oder hydrierte pflanzliche Öle, wie beispielsweise Polyoxyethylen (POE) (40)-hydriertes Rizinusöl (oder PEG (40)-hydriertes Rizinusöl) (HCO-40), POE (60)-hydriertes Rizinusöl (HCO-60) und POE (200)-hydriertes Rizinusöl (HCO-200), Kombinationen davon oder dergleichen, sein kann und das therapeutische Mittel gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ein oder mehrere Prostaglandine wie Latanoprost, Travoprost, Unoproston oder Kombinationen davon sein kann.

[0040] In einer solchen wässrigen ophthalmischen Zusammensetzung mit dem therapeutischen Mittel Prostaglandin (z. B. Travoprost) und dem hydrierten und/oder ethoxylierten pflanzlichen Öl als oberflächenaktivem Mittel (z. B. HCO-40) beträgt die Menge eines solchen therapeutischen Mittels üblicherweise mindestens 0,0001% Gew./Vol., mindestens 0,0001% Gew./Vol. oder sogar mindestens 0,001% Gew./Vol. der Zusammensetzung. Überdies umfasst eine solche Zusammensetzung weniger als 5% Gew./Vol., typischerweise weniger als 0,05% Gew./Vol. und noch typischerweise weniger als 0,01% Gew./Vol. eines solchen therapeutischen Mittels. Ferner umfasst die Zusammensetzung mindestens 0,005% Gew./Vol., mindestens 0,01% Gew./Vol. oder sogar mindestens 0,03% Gew./Vol. eines solchen oberflächenaktiven Mittels. Die Zusammensetzung umfasst auch weniger als 0,3% Gew./Vol. und möglicherweise sogar weniger als 0,15% Gew./Vol. eines solchen oberflächenaktiven Mittels.

[0041] Es wird erwartet, dass die Fläche-unter-den-Konzentrations-/Zeit-Kurve-Messungen, wie oben beschrieben, speziell für solche Kombinationen von Prostaglandin/oberflächenaktivem Mittel durchgeführt werden können. Die ophthalmische Zusammensetzung mit dem therapeutischen Mittel Prostaglandin und hydriertem und/oder ethoxyliertem pflanzlichen Öl als oberflächenaktives Mittel umfasst vorzugsweise eine wirksam

geringe Menge an oberflächenaktivem Mittel, so dass die Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve, wenn sie für die ophthalmische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wie für das Augenkammerwasser, bestimmt wird, mindestens 130%, üblicherweise mindestens 150% und möglicherweise sogar 200% in Bezug auf die Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve, wenn sie für die Kontrollzusammensetzung, wie für das Augenkammerwasser, bestimmt wird, beträgt. In einer solchen Ausführungsform ist die Kontrollzusammensetzung im Wesentlichen identisch mit der pharmazeutischen Zusammensetzung, mit der Ausnahme, dass die Konzentration an oberflächenaktivem Mittel in der Kontrollzusammensetzung der vorliegenden Erfindung in Bezug auf die ophthalmische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung mindestens verdoppelt, stärker bevorzugt verdreifacht und sogar noch typischer vervierfacht wurde. Überdies wird die ophthalmische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in einer Menge verabreicht, die äquivalent zur verabreichten Menge der Kontrollzusammensetzung ist. Es wird ferner erwartet, dass solche Konzentrationen in ähnlicher Weise für Iris/Ziliarkörper eingesetzt werden können.

[0042] Wie zuvor vorgeschlagen, können die Konzentrationen für die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung und die Kontrollzusammensetzung für mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gemäß dem nachstehend bereitgestellten Prüfprotokoll realisiert werden.

[0043] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere wenn es sich um ophthalmische Zusammensetzungen handelt, werden üblicherweise als sterile wässrige Lösungen formuliert. Diese Zusammensetzungen werden auch so formuliert, dass sie mit dem Auge und/oder anderem Gewebe, das mit den Zusammensetzungen behandelt werden soll, kompatibel sind. Die ophthalmischen Zusammensetzungen, die für die direkte Verabreichung in das Auge vorgesehen sind, werden üblicherweise so formuliert, dass sie einen pH und eine Tonizität aufweisen, die mit dem Auge kompatibel sind. Es wird auch erwartet, dass die Zusammensetzungen Suspensionen oder andere Arten von Lösungen sein können. Die ophthalmischen Zusammensetzungen werden üblicherweise einen pH im Bereich von 4 bis 9, vorzugsweise 5,5 bis 8,5 und am stärksten bevorzugt 5,5 bis 8,0 aufweisen. Besonders bevorzugte pH-Bereiche sind 6,0 bis 7,8 und noch spezieller 6,4 bis 7,2 oder 7,5.

[0044] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere ophthalmische Zusammensetzungen, können ein Polymer oder ein Viskositätsmittel umfassen, das die Bioverfügbarkeit weiter verbessert, indem die Retentionszeit der Zusammensetzungen in oder auf den Tränenfilm des Auges, den Blindsack des Auges oder anderswo an dem Auge oder ein anderes biologisches Ziel erweitert wird. Die bevorzugten Polymere umfassen ohne Einschränkung Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Carbopol, Xanthangummi, irgendeine Kombination davon oder dergleichen.

[0045] In einer Ausführungsform ist die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine ophthalmische wässrige Lösung oder eine ähnliche Lösung. Eine solche Lösung wird üblicherweise ein Konservierungssystem umfassen. Wie hierin verwendet, ist ein „Konservierungssystem“ ein oder eine Gruppe von Inhaltsstoff(en), die in der ophthalmischen Lösung enthalten sind, um die antimikrobielle Aktivität in der Lösung aufrechtzuerhalten. Eine Lösung kann eine selbstkonservierende Lösung sein, wenn ihre Inhaltsstoffe auf natürlichem Wege für eine antimikrobielle Aktivität sorgen, und eine solche Lösung umfasst dennoch ein Konservierungssystem. Beispiele von ophthalmischen Lösungen oder Inhaltsstoffen, die für solche Lösungen geeignet sind, wo diese Lösungen einen Nutzen aus der Lehre der vorliegenden Erfindung ziehen können, sind in US-Pat. Nr. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647; 5,300,287; 5,817,277; 6,503,497; 5,741,817; 6,319,464; 6,348,190; 6,348,190; 6,482,799; 5,320,843; 5,221,664; 6,034,043; 4,522,806; 6,017,861 und US-Patentveröffentlichungen: 2002/0122831 und PCT-Anmeldung WO 91/09523 (Dziabo et al.) und JP 2003-104870 offenbart, von denen alle hierin durch Verweis für alle Zwecke aufgenommen sind. Eine spezielle ophthalmische Lösung, die aus den Lehren der vorliegenden Erfindung einen Nutzen ziehen kann, ist in der US-Patentanmeldung Attorney Docket No. 3464 mit dem Titel „Aqueous Pharmaceutical Compositions Containing Borate-Polyol Complexes“, eingereicht am selben Tag, wie die vorliegende Erfindung und hierin durch Verweis für alle Zwecke aufgenommen, offenbart.

[0046] Demgemäß kann das Konservierungssystem der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ein Borat umfassen. Wie hierin verwendet, soll sich der Ausdruck „Borat“ auf Borsäure, Salze von Borsäure und andere pharmazeutisch akzeptable Borate oder Kombinationen davon beziehen. Am besten geeignet sind: Borsäure, Natriumborat, Kaliumborat, Calciumborat, Magnesiumborat, Manganborat und andere derartige Boratsalze. Borat steht mit Polyolen, wie Glycerol, Propylenglycol, Sorbitol und Mannitol, in Wechselwirkung, wodurch Borat-Polyol-Komplexe gebildet werden. Die Art und das Verhältnis solcher Komplexe hängen von der Anzahl der OH-Gruppen eines Polyols an nachbarständigen Kohlenstoffatomen, die sich in Bezug aufeinander nicht in trans-Konfiguration befinden, ab. Es ist selbstverständlich, dass die Gewicht-/Vo-

lumen-Prozentanteile der Inhaltsstoffe Polyol und Borat diese Mengen umfassen, ob nun als Teil eines Komplexes oder nicht.

[0047] Wenn es verwendet wird, wird das Borat in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von mehr als etwa 0,001% Gew./Vol., typischer mehr als etwa 0,01% Gew./Vol. und noch typischer mehr als etwa 0,07% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet. Überdies wird, wenn es verwendet wird, das Borat in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von weniger als etwa 5% Gew./Vol., typischer weniger als etwa 1,2% Gew./Vol. und noch typischer weniger als etwa 0,8% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

[0048] Das Konservierungssystem der pharmazeutischen Zusammensetzung kann auch ein oder mehrere Polyole umfassen. Wie hierin verwendet, umfasst der Ausdruck „Polyol“ jede Verbindung, die mindestens eine Hydroxylgruppe an jedem der zwei nachbarständigen Kohlenstoffatome, die sich in Bezug aufeinander nicht in trans-Konfiguration befinden, aufweist. Die Polyole können linear oder zyklisch, substituiert oder unsubstituiert oder Gemische davon sein, solange der resultierende Komplex wasserlöslich und pharmazeutisch akzeptabel ist. Beispiele solcher Verbindungen umfassen: Zucker, Zuckeralkohole, Zuckersäuren und Uronsäuren. Bevorzugte Polyole sind Zucker, Zuckeralkohole und Zuckersäuren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Mannitol, Glycerin, Xylitol, Sorbitol und Propylenglycol.

[0049] Wenn es verwendet wird, wird das Polyol in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von mehr als etwa 0,001% Gew./Vol., typischer mehr als etwa 0,01% Gew./Vol. und noch typischer mehr als etwa 0,07% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet. Überdies wird, wenn es verwendet wird, das Polyol in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von weniger als etwa 5% Gew./Vol., typischer weniger als etwa 1,2% Gew./Vol. und noch typischer weniger als etwa 0,8% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

[0050] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können ein Konservierungsmittel umfassen. Potentielle Konservierungsmittel umfassen ohne Einschränkung Wasserstoffperoxid, chlorhaltige Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid oder andere. Gemäß einem bevorzugten Aspekt ist die ophthalmische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung jedoch im Wesentlichen frei von jeglichen chloridhaltigen Konservierungsmitteln. Insbesondere ist die Zusammensetzung frei von Benzalkoniumchlorid. Stark bevorzugte Konservierungsmittel, die für ophthalmische Anwendungen enthalten sind, sind polymere quartäre Ammoniumverbindungen. Es ist anzumerken, dass die Verwendung der hierin spezifizierten Mengen an oberflächenaktivem Mittel die Bioverfügbarkeit in einer Weise erhöhen kann, die zumindest teilweise oder im Wesentlichen gänzlich Verluste bezüglich der Bioverfügbarkeit, die auftreten können, wenn kein Benzalkoniumchlorid oder andere solche Inhaltsstoffe vorliegen, ausgleichen kann.

[0051] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck „im Wesentlichen frei von“, wie er sich auf einen Inhaltsstoff der ophthalmischen Zusammensetzung bezieht, dass die ophthalmische Lösung entweder gänzlich frei von diesem bestimmten Inhaltsstoff ist oder nur eine unbedeutende Menge dieses bestimmten Inhaltsstoffs umfasst.

[0052] Die polymeren quartären Ammoniumverbindungen, die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, sind die, die eine antimikrobielle Wirkung aufweisen und die ophthalmisch akzeptabel sind. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind in US-Pat. Nr. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647 und 5,300,287 und PCT-Anmeldung WO 91/09523 (Dziabo et al.) beschrieben. Die am stärksten bevorzugte polymere Ammoniumverbindung ist Polyquaternium 1, im Übrigen als POLYQUAD.RTM oder ONAMERM.RTM bekannt, mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht zwischen 2.000 und 30.000. Vorzugsweise liegt das zahlenmittlere Molekulargewicht zwischen 3.000 und 14.000.

[0053] Wenn sie verwendet werden, werden die polymeren quartären Ammoniumverbindungen oder andere Konservierungsmittel in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von mehr als etwa 0,00001% Gew./Vol., noch üblicher mehr als etwa 0,0003% Gew./Vol. und noch üblicher mehr als etwa 0,0007% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet. Überdies werden, wenn sie verwendet werden, die polymeren quartären Ammoniumverbindungen oder andere Konservierungsmittel in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer Menge von weniger als etwa 3% Gew./Vol., noch üblicher weniger als etwa 0,003% Gew./Vol. und noch üblicher weniger als etwa 0,0015% Gew./Vol. der pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

[0054] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können ophthalmische Mehrfachdosiszusammensetzungen sein, die eine ausreichende antimikrobielle Aktivität aufweisen, dass die Zusammensetzung den USP-Konservierungseffizienz-Anforderungen sowie anderen Konservierungseffizienz-Standards für wässrige pharmazeutische Zusammensetzungen genügt.

[0055] Die Konservierungseffizienz-Standards für ophthalmische Mehrfachdosis-Lösungen in den USA und anderen Ländern/Regionen sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Konservierungseffizienz-Test-Kriterien („PET“-Kriterien)

(Größenordnung der Log-Reduktion von mikrobiellem Impfmateriale im Verlauf der Zeit)

	Bakterien	Pilze
USP 27	Eine Reduktion von 1 log (90%) bis Tag 7; 3 log (99,9%) bis Tag 14 und keine Erhöhung nach Tag 14	Die Zusammensetzungen müssen über die gesamte Testperiode demonstrieren, was keine Erhöhung von 0,5 log oder mehr bezogen auf das Ausgangsimpfmateriale bedeutet
Japan	3 log bis 14 Tage und keine Erhöhung von Tag 14 bis Tag 28	Keine Erhöhung ab der ersten Zählung bis 14 und 28 Tage
Ph. Eur. A ¹	Eine Reduktion von 2 log (99%) bis 6 Stunden; 3 log bis 24 Stunden und keine Regeneration nach 28 Tagen	Eine Reduktion von 2 log (99%) bis 7 Tage und keine Erhöhung danach
Ph. Eur. B	Eine Reduktion von 1 log bei 24 Stunden, 3 log bis Tag 7 und keine Erhöhung danach	Eine Reduktion von 1 log (90%) bis Tag 14 und keine Erhöhung danach
FDA/ISO 14730	Eine Reduktion von 3 log ab der ersten Provokation am Tag 14 und eine Reduktion von 3 log ab erneuter Provokation	Keine Erhöhung über den Ausgangswert am Tag 14 und keine Erhöhung über die Wiederprovokationszählung an Tag 14 bis Tag 28

¹Es gibt zwei Konservierungseffizienz-Standards im europäischen Arzneimittelverzeichnis, „A“ und „B“.

[0056] Die oben identifizierten Standards für USP 27 sind im Wesentlichen identisch mit den in früheren Ausgaben der USP aufgeführten Anforderungen, insbesondere USP 24, USP 25 und USP 26.

[0057] Tabelle A unten liefert eine Auflistung exemplarischer Inhaltsstoffe, die für eine exemplarische bevorzugte Formulierung der ophthalmischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, und einen wünschenswerten Prozentsatz für diese Inhaltsstoffe.

Inhaltsstoff	Gew./Vol.-Prozent
Travoprost	0,004
Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl (HCO-40)	≤ 0,2 oder ≥ 0,05
Borsäure	0,3
Zinkchlorid	0,0025
Sorbitol	0,25
Propylenglycol	1,6
Natriumchlorid	0,35
NaOH	ausreichend, um pH = 6,8 zu erreichen
gereinigtes Wasser	Q. S. 100

TABELLE A

[0058] Es versteht sich, dass die Gewicht/Volumen-Prozente in Tabelle A um $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ von den Gewicht/Volumen-Prozenten oder mehr variiert werden können und dass diese Varianzen speziell zur Erzeugung von Bereichen für die Inhaltsstoffe der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Zum Beispiel bedeutet ein Inhaltsstoff-Gewicht/Volumen-Prozentsatz von 10% mit einer Varianz von $\pm 20\%$, dass der Inhaltsstoff einen Gewicht/Volumen-Prozentsatzbereich von 8% bis 12% Gew./Vol. aufweist.

[0059] Unter Bezug auf **Fig. 1** wurden Experimente für mehrere pharmazeutische Zusammensetzungen durchgeführt, wobei die Menge an oberflächenaktivem Mittel in diesen Zusammensetzungen variiert wurde. Insbesondere wurde die Menge oder der prozentuale Anteil an freiem oder verfügbarem Travoprost für Zusammensetzungen bestimmt, die dieselben Inhaltsstoffe aufweisen, wie die Zusammensetzungen der Tabelle E, mit der Ausnahme, dass der Gehalt an oberflächenaktivem Mittel variiert wurde. Wie erkennbar ist, kann die Konzentration an oberflächenaktivem Mittel eine signifikante Wirkung auf die Verfügbarkeit von Travoprost haben.

[0060] Vor allem können diese Konservierungssysteme zumindest dabei helfen, den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung Stabilität zu verleihen. Solche Systeme können in vielen Fällen Stabilität ausgleichen, die durch die Verwendung von weniger oberflächenaktivem Mittel verloren gehen kann.

[0061] Die Anmelder nehmen speziell die gesamten Inhalte aller zitierten Referenzen in diese Offenbarung auf. Ferner ist, wenn eine Menge, Konzentration oder ein anderer Wert oder Parameter entweder als ein Bereich, bevorzugter Bereich oder eine Auflistung oberer zu bevorzugender Werte und unterer zu bevorzugender Werte angegeben ist, dies so zu verstehen, dass speziell alle Bereiche offenbart sind, die aus irgendeinem Paar irgendeiner oberen Bereichsgrenze oder bevorzugten Wert und irgendeiner unteren Bereichsgrenze oder bevorzugten Wert gebildet werden, unabhängig davon, ob Bereiche separat offenbart sind. Wird hierin ein Bereich von Zahlenwerten angeführt, soll der Bereich, sofern nicht etwas anderes angegeben ist, dessen Endpunkte und alle ganzen Zahlen und Fraktionen innerhalb des Bereiches umfassen. Der Umfang der Erfindung soll nicht auf spezielle Werte, die bei der Definition eines Bereiches herangezogen werden, beschränkt sein.

[0062] Wie oben vorgeschlagen, können die vergleichsweise geringen Konzentrationen an oberflächenaktivem Mittel in Formulierungen mit mehreren unterschiedlichen therapeutischen Mitteln zur Erzeugung der gewünschten Bioverfügbarkeit dieser Mittel verwendet werden. Außerdem wurde jedoch herausgefunden, dass Zusammensetzungen mit bestimmten Kombinationen der therapeutischen Mittel (Kombinationszusammensetzungen) signifikanten Nutzen aus dem oberflächenaktiven Mittel der vorliegenden Erfindung ziehen, insbesondere wenn es bei geringeren Konzentrationen verwendet wird, aber möglicherweise auch, wenn es bei höheren Konzentrationen verwendet wird.

[0063] Insbesondere wurde herausgefunden, dass das oberflächenaktive Mittel, wenn es bei geringen Konzentrationen verwendet wird, das Solubilisieren unterstützt und/oder die Bioverfügbarkeit der speziellen hierin erörterten therapeutischen Mittel (z. B. Prostaglandine, wie Travoprost) erhöht und auch als ein Benetzungsmittel für andere therapeutische Mittel wie Carboanhydraseinhibitoren wie Brinzolamid fungieren kann. Folglich kann das oberflächenaktive Mittel innerhalb der Zusammensetzung (z. B. der ophthalmischen wässrigen Zusammensetzung) eine Doppelfunktion bereitstellen. Aufgrund dieser Doppelfunktion kann die Zusammensetzung dann nur ein einziges oberflächenaktives Mittel umfassen. Selbstverständlich können mehrere oberflächenaktive Mittel eingesetzt werden, sofern nicht speziell etwas anderes angegeben ist.

[0064] Es wird angenommen, dass jedes der bevorzugten oberflächenaktiven Mittel, von denen hierin erörtert wurde, dass sie die Bioverfügbarkeit eines therapeutischen Mittels verbessern können und/oder Eigenschaften aufweisen, die eine solche Fähigkeit verleihen, zur Durchführung dieser Doppelfunktion verwendet werden kann. Folglich ist ein bevorzugtes oberflächenaktives Mittel für eine Kombinationszusammensetzung, wie das bevorzugte oberflächenaktive Mittel für die übrigen Zusammensetzungen hierin, ein nicht-ionisches Samen-, Nuss- und/oder pflanzliches Öl, das hydriert, ethoxyliert wurde oder beides. Insbesondere bevorzugt sind Samen-, Nuss- und/oder pflanzliche Öle, die hydriert, ethoxyliert wurden oder beides. Solche oberflächenaktiven Mittel umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Babassuöl, Mandelöl, Maisöl, Palmkernöl, Rizinusöl, Kokosnussöl, Baumwollsamensamenöl, Jojobaöl, Leinsamenöl, Senföl, Olivenöl, Erdnussöl, Safloröl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Sonnenblumensamenöl und Weizenkeimöl, ihre hydrierten oder ethoxylierten Derivate oder Kombinationen davon. Bevorzugte Öle sind Rizinusöl, Babassuöl, Mandelöl, Maisöl und Palmkernöl, am stärksten bevorzugt Rizinusöl und Babassuöl.

[0065] Besonders bevorzugte oberflächenaktive Mittel umfassen Polyoxyethylen (POE) (40)-hydriertes Rizinusöl (oder PEG (40)-hydriertes Rizinusöl) (HCO-40), POE (60)-hydriertes Rizinusöl (HCO-60) und POE (200)-hydriertes Rizinusöl (HCO-200).

[0066] Wo eine höhere Bioverfügbarkeit gewünscht ist, kann das oberflächenaktive Mittel für die Kombinationszusammensetzung bei den geringen Konzentrationen verwendet werden, die hierin bereits offenbart wurden. Es wird jedoch auch angenommen, dass höhere Konzentrationen eines solchen oberflächenaktiven Mittels in Fällen eingesetzt werden können, wo die Bioverfügbarkeit weniger wichtig ist.

[0067] Die Kombinationszusammensetzung profitiert von speziellen Vorteilen, wenn sie als eine Suspension formuliert wird. Die Verwendung des oberflächenaktiven Mittels, wie für die Kombinationszusammensetzung erörtert, kann eine im Wesentlichen vollständige (d. h. mindestens 80 oder 90%) oder vollständige Solubilisierung eines therapeutischen Mittels (z. B. eines Prostaglandins wie Travoprost) ermöglichen. Gleichzeitig kann das oberflächenaktive Mittel das andere therapeutische Mittel (z. B. ein Carboanhydraseinhibitor wie Brinzolamid), das in der Suspension suspendiert ist, benetzen und/oder stabilisieren. Wird das oberflächenaktive Mittel bei den hierin erörterten geringen Konzentrationen verwendet, kann es auch die Bioverfügbarkeit des nicht suspendierten Mittels signifikant verbessern. Ferner kann das bevorzugte oberflächenaktive Mittel häufig verhindern, dass das solubilisierete therapeutische Mittel an Behälterwände bindet, wie es zu beobachten wäre, wenn andere oberflächenaktive Mittel eingesetzt würden.

[0068] Es ist selbstverständlich, dass jeder der hierin erörterten Hilfsstoffe in diesen Kombinationszusammensetzungen verwendet werden kann, ob die Zusammensetzungen nun Suspensionen, andere wässrige Lösungen oder andere Zusammensetzungen sind. Überdies wird für den Fachmann selbstverständlich sein, dass die Erörterungen der therapeutischen Mittel und oberflächenaktiven Mittel, wenn hierin irgendwelche der Zusammensetzungen erörtert werden, auch auf die Kombinationszusammensetzungen zutreffen.

[0069] Andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden einem Fachmann unter Berücksichtigung der vorliegenden Beschreibung und Praxis der hierin offenbarten vorliegenden Erfindung ersichtlich. Die vorliegende(n) Beschreibung und Beispiele sollen lediglich als beispielhaft gelten, wobei der der wahre Umfang und Sinn der Erfindung, durch die folgenden Ansprüche und deren Äquivalente angegeben wird.

VERGLEICHBSBEISPIELE

[0070] Die nachstehende Tabelle B gibt zwei Zusammensetzungen an, die eine bevorzugte ophthalmische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung sowie eine Kontrollzusammensetzung umfassen. Die Kontrollzusammensetzung weist einen höheren Gehalt an oberflächenaktivem Mittel als die bevorzugte Zusammensetzung gemäß den oben erörterten Parametern auf.

INHALTSSTOFFE	KONTROLLE	BEVORZUGTE ZUSAMMENSETZUNG
Travoprost	0,004	0,004
Polyoxyethylen-40-hydriertes Rizinusöl (HCO-40)	0,5	0,1
Borsäure	0,3	0,3
Zinkchlorid	0,0025	0,0025
Sorbitol	0,25	0,25
Propylenglycol	1,6	1,6
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure	pH-Einstellung 6,0	pH-Einstellung 6,0
Gereinigtes Wasser	QS 100% Gew./Vol.	QS 100% Gew./Vol.

TABELLE B

[0071] Die Menge an oberflächenaktivem Mittel (d. h. HCO-40) in der Kontrollzusammensetzung beträgt das 5-fache der Menge des oberflächenaktiven Mittels in der bevorzugten Zusammensetzung. Die bevorzugte Zusammensetzung wurde in die Augen einer ersten Gruppe von Kaninchen verabreicht, und dann erfolgte eine

separate Verabreichung der Kontrollzusammensetzung in die Augen einer zweiten Gruppe von Kaninchen. Nach der Verabreichung der bevorzugten Zusammensetzung und nach der Verabreichung der Kontrollzusammensetzung wurden die Konzentrationen in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) an therapeutischem Mittel (d. h. Travoprost, freie Säure) für das Kammerwasser und Iris/Ziliarkörper der Augen zu verschiedenen Zeiten bestimmt. Die Ergebnisse sind jeweils nachstehend in TABELLE C und TABELLE D gezeigt.

Zeit	Kontrolle	Standardabweichung	Bevorzugte Zusammensetzung	Standardabweichung
0,25	1,13	0,37	2,01	0,87
0,5	3,82	1,31	9,17	2,72
1	6,87	2,40	20,78	4,35
2	5,90	1,17	18,40	6,08
4	5,05	2,78	10,24	3,69
6	0,57	0,15	1,20	0,77

TABELLE C

Zeit	Kontrolle	Standardabweichung	Bevorzugte Zusammensetzung	Standardabweichung
0,25	1,40	0,29	1,71	0,42
0,5	2,43	0,94	5,86	1,88
1	3,33	0,76	9,32	2,68
2	2,79	0,39	7,59	3,25
4	1,98	1,14	4,69	1,59
6	BLQ*	-	0,75	0,26

*BLQ = unterhalb der Nachweisgrenze

TABELLE D

[0072] Wie aus den Tabellen B bis D erkennbar ist, war die Menge an therapeutischem Mittel in dem untersuchten Abschnitt der Augen in der bevorzugten Zusammensetzung in Bezug auf die Kontrollzusammensetzung wesentlich höher.

[0073] Die nachstehende Tabelle E zeigt weitere bevorzugte Zusammensetzungen A, B und C der vorliegenden Erfindung. Nach der Verabreichung dieser bevorzugten Zusammensetzungen in die Augen von Kaninchen wurden die Konzentrationen (in Nanogramm pro Milliliter) (ng/ml) an therapeutischem Mittel (d. h. Travoprost, freie Säure) für das Kammerwasser der Augen zu verschiedenen Zeiten bestimmt.

Inhaltsstoffe	Zusammensetzung A	Zusammensetzung B	Zusammensetzung C
Travoprost	0,004	0,004	0,002
Polyoxyethylen-40-hydriertes Rizinusöl (HCO-40)	0,1	0,03	0,1
Borsäure	0,3	0,3	0,3
Mannitol	0,3	0,3	0,3
Propylenglycol	0,75	0,75	0,75
Natriumchlorid	0,35	0,35	0,35
Polyquatemium-1	0,001	0,001	0,001

Salzsäure und/oder Natrium-HCl	pH-Einstellg. auf 6,8	pH-Einstellg. auf 6,8	pH-Einstellg. auf 6,8
Gereinigtes Wasser	QS auf 100%	QS auf 100%	QS auf 100%

TABELLE E

[0074] Die nachstehende Tabelle F zeigt die Konzentrationen in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) des therapeutischen Mittels der Zusammensetzungen A, B und C im Kammerwasser der Augen von Kaninchen zu verschiedenen Zeiten nach der Verabreichung der Zusammensetzungen.

Zeit der Probennahme (n)	Zusammensetzung A	Zusammensetzung B	Zusammensetzung C
60 Minuten (9–10)	22,79 ± 7,62	25,64 ± 9,34	13,21 ± 7,79
120 Minuten (10)	15,46 ± 6,73	23,86 ± 4,67	9,23 ± 4,02
240 Minuten (10)	4,73 ± 1,23	12,68 ± 9,81	2,59 ± 1,46

TABELLE F

[0075] Wie erkennbar ist, sind die Konzentrationen des therapeutischen Mittels aus den Zusammensetzungen A bis C im Kammerwasser der Kaninchen wünschenswerterweise hoch.

[0076] Die nachstehende Tabelle G zeigt eine weitere bevorzugte Zusammensetzung D der vorliegenden Erfindung.

INHALTSSTOFF	ZUSAMMENSETZUNG D
Travoprost	0,004
Timololmaleat	0,68
Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl (HCO-40)	0,1
Borsäure	0,3
Mannitol	0,3
Propylenglycol	0,75
Natriumchlorid	0,25
Polyquaternium-1	0,001
Natriumhydroxid	pH-Einstellg. 6,8
Salzsäure	pH-Einstellg. 6,8
Gereinigtes Wasser	QS 100%

TABELLE G

[0077] Wie oben erörtert, kann die Menge an oberflächenaktivem Mittel die Stabilität der Zusammensetzungen beeinflussen. Tabelle H zeigt Ergebnisse der Stabilitätsprüfung von Zusammensetzung B bis E in Bezug auf Zusammensetzung A, die eine höhere Konzentration an oberflächenaktivem Mittel aufweist. Alle Formulierungen A bis E wurden wie die Zusammensetzungen von Tabelle E formuliert und enthielten 0,3% Borsäure, 0,3% Mannitol, 0,001% Polyquaternium-1 und wurden mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure auf pH 6,8 eingestellt. Zusammensetzung A und Zusammensetzung B enthielten jeweils 0,66% Natriumchlorid, während die Zusammensetzungen C bis D stattdessen 0,75% Propylenglycol und 0,35% Natriumchlorid umfassten.

[0078] Jede der Zusammensetzungen A–E wurde unter Verwendung eines Behälters aus syndiotaktischem Polypropylen, Polypropylenstopfens und einer Polypropylenkappe verpackt. Sie wurden bei einem Belastungs-

zustand von 55°C für 8 Wochen gelagert. Kontrollproben wurden in einem Kühlschrank bei 4°C gelagert. Diese Proben wurden hinsichtlich des Travoprostgehalts und des Travoprostabbauproduktes (Travoprost, freie Säure) analysiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle gezeigt. Die Formulierungen verloren bei 8 Wochen Lagerung bei 55°C etwa 6 bis 8% Feuchtigkeit. Im Ergebnis zeigen sie eine Zunahme des Travoprostgehalts bei 8 Wochen, 55°C.

	Travoprost-konzentration Gew./Vol	HCO-40-Konzentration % Gew./Vol.	Travoprostgehalt bei 4°C (% Angabe)	Travoprostgehalt bei 8 Wochen/55°C (% Angabe)	Gehalt Travoprost freie Säure, bei 4°C (% an Travoprost)	Travoprost, freie Säure (% an Travoprost)
A	0,004	0,5	96 96	102 101	0,0 0,0	0,7 0,7
B	0,004	0,1	99 99	104 103	0,0 0,0	2,4 2,4
C	0,004	0,1	97 97	101 102	NT	2,7 2,7
D	0,004	0,05	93 95	100 100	0,3 0,3	3,1 3,1
E	0,004	0,03	91 92	93 96	0,0 0,0	3,4 3,4

TABELLE H

[0079] Wie erkennbar ist, nimmt die Menge des Abbauproduktes mit sinkender HCO-40-Konzentration zu. Eine solche Zunahme ist für die Gesamtzusammensetzungen jedoch vergleichsweise unerheblich, da die Menge des Abbauproduktes im Vergleich zu der Gesamtmenge an Travoprost, das in der Lösung verbleibt, noch immer ziemlich klein ist.

Bioverfügbarkeitsbeispiele

[0080] Polyoxyl-hydriertes Rizinusöl 40 (HCO-40) ist ein oberflächenaktives Mittel, das Travoprost solubilisiert und Travoprost in seine Mizellen aufnimmt. HCO-40 kann erhalten werden, indem 40 bis 45 Mol Ethylenoxid mit 1 Mol hydriertem Rizinusöl umgesetzt werden. Folglich weist es üblicherweise ein ausreichend hohes Molekulargewicht auf, dass es nicht durch einen Filter mit einer Molekulargewichtsausschlussgrenze von 3000 filtriert wird. Ein Schätzwert der freien Fraktion von Travoprost (d. h. die Travoprostfraktion außerhalb der HCO-40-Mizelle) kann erhalten werden, indem die Lösung durch einen Filter mit einer Molekulargewichtsausschlussgrenze von 3000 filtriert wird.

[0081] Die folgende Verfahrensweise wurde zur Bestimmung der freien Fraktion von Travoprost verwendet. Etwa 2 ml der Formulierung wurden in einem Zentrifugenglas, ausgestattet mit einem Regeneratcellulose-Filter mit einer Molekulargewichtsausschlussgrenze von 3000, platziert. Die Probe wurde für ungefähr 90 Minuten bei 2000 U/min. zentrifugiert, so dass ungefähr 1 bis 1,2 ml der Formulierung durch den Filter laufen. Das Filtrat und der Filtrerrückstand wurden dann gesammelt und in Bezug auf Travoprost unter Verwendung eines HPLC-Verfahrens untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle I bereitgestellt. Es ist festzuhalten, dass die Zusammensetzungen 1 bis 15 alle wie die in Tabelle E formuliert wurden und jede Zusammensetzung 0,3% Borsäure, 0,3% Mannitol, 0,001% Polyquaternium-1 enthielt und mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure auf pH 6,8 eingestellt wurde.

[0082] Die Untersuchungswerte des Filtrats stellen die freie Fraktion von Travoprost dar. Die Ergebnisse zeigen, dass die freie Fraktion von Travoprost mit sinkender HCO-40-Konzentration zunimmt. Wünschenswerterweise ist die freie Fraktion von Travoprost größer als 1%, vorzugsweise größer als 2% und am stärksten bevorzugt größer als 4%. Es wird erwartet, dass sich die topische Okulare Bioverfügbarkeit mit zunehmender Travoprostkonzentration und freier Fraktion von Travoprost erhöht.

#	Andere Hilfsstoffe	Travoprost- konzentration	HCO-40- Konzentration	Travoprostge- halt an Filtrat, % Angabe	Travoprostgehalt an Filtrerrück- stand, % Angabe	Gewicht des Filtrats	Gewicht des Filter- rückstandes
1	0,66 % NaCl	0,004	0,5	0,8	176	1,00	1,00
2	0,66 % NaCl	0,004	0,25	1,7	188	1,01	0,99
3	0,66 % NaCl	0,004	0,25	1,6	210	1,12	0,86
4	0,66 % NaCl	0,002	0,1	3,6	222	1,19	0,80
5	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,002	0,1	3,7	199	1,11	0,89
6	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,1	5,2	226	1,18	0,81
7	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,1	4,8	197	1,00	0,99
8	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,1	5,0	205	1,13	0,88
9	0,66 % NaCl	0,004	0,1	4,4	216	1,13	0,87
10	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,001	0,05	8,7	187	1,03	0,99
11	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,002	0,05	9,0	214	1,18	0,81
12	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,05	9,8	196	1,14	0,85
13	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,05	12,5	217	1,25	0,76
14	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,001	0,03	13,1	219	1,28	0,73
15	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,03	15,6	166	1,15	0,86
16	0,75 % Propylengly- col, 0,35 % NaCl	0,004	0,03	15,4	201	1,26	0,75

TABELLE I

[0083] Folglich wurde, allgemein für die vorliegende Erfindung, die Hälfte (1 ml) einer volumetrischen Menge (2 ml) der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung durch einen Filter mit einer Molekulargewichtsausschlussgrenze gedrückt, wodurch aus der Hälfte der Zusammensetzung ein Filtrat und der Hälfte ein Filtrerrückstand gebildet wurde. Bei einer solchen Zusammensetzung ist die Konzentration an oberflächenaktivem Mittel in der Zusammensetzung üblicherweise derart, dass die Konzentration an therapeutischem Mittel in dem Filtrat vergleichsweise hoch ist. Dies kann als ein Filtrat/Filtrerrückstand-Verhältnis quantifiziert werden, welches gleich der Gewicht/Volumen-Konzentration an therapeutischem Mittel in dem Filtrat, geteilt durch die Gewicht/Volumen-Konzentration an therapeutischem Mittel in dem Filtrerrückstand, ist. Dieses Verhältnis wird für die vorliegende Erfindung bestimmt, wenn die Hälfte (1 ml) einer Menge (2 ml) der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung durch einen Filter mit einer Molekulargewichtsausschlussgrenze gedrückt wird, wodurch ein Filtrat und ein Filtrerrückstand gebildet werden, wo der Filter mit Molekulargewichtsausschlussgrenze nicht zulässt, dass jegliches oder jeglicher wesentliche Anteil des oberflächenaktiven Mittels durch den Filter mit

Molekulargewichtsausschlussgrenze fließt. Für die vorliegende Erfindung ist dieses Verhältnis üblicherweise größer als 0,0060, üblicher größer als 0,014 und möglicherweise sogar größer als 0,035.

Konzentrationsprüfprotokoll

[0084] Das folgende Protokoll ist zumindest ein Verfahren zur Bestimmung der Konzentration an therapeutischem Mittel bei einem biologischen Ziel. Weiße Neuseelandkaninchen erhielten jeweils eine einzelne toxische Okulare 30- μ l-Dosis in jedes Auge. Augenkammerwasserproben wurden direkt nach der Euthanasie zu den Zeitpunkten genommen, die in den Ergebnissen der Tabelle C bereitgestellt sind. Die Konzentration an Travoprost, freie Säure, wurde dann unter Verwendung von Tandem-Massenspektrometrie-(LC-MS/MS)-Analyse bestimmt. Travoprost, freie Säure, wurde aus den Kammerwasserproben extrahiert und in einem Wasser-Ethanol-Gemisch zur ursprünglichen Konzentration gelöst. Die LC-MS/MS-Analyse zur Bestimmung der Konzentrationen an Travoprost, freie Säure, wurde unter Verwendung eines Perkin Elmer Sciex AP 3, Atmosphärendruck-Ionisations-Massenspektrometers mit einem Elektrospray-Einlass und Turbo-Ionenspray, im Negativ-Ionen-Modus, durchgeführt. Es wurde eine Phenomenex ODS C18 (2) HPLC-Säule verwendet. 5 mM Ammoniumformiatpuffer, pH 6,3:Methanol (30:70) wurde als mobile Phase verwendet.

BEISPIELE DER KOMBINATIONSZUSAMMENSETZUNG

[0085] Die nachstehende Tabelle I liefert zwei exemplarische bevorzugte Formulierungen (Formulierungen R und S) von Kombinationszusammensetzungen, welche wässrige Suspensionen sind. Die Suspensionen umfassen zwei therapeutische Mittel, den Carboanhydraseinhibitor Brinzolamid und das Prostaglandin Travoprost. Die Zusammensetzungen umfassen auch geringe Konzentrationen eines exemplarischen bevorzugten oberflächenaktiven Mittels, HCO-40.

Zusammensetzung Gew./Vol.	Zusammensetzung R	Zusammensetzung S
Brinzolamid	1,0 g	1,0 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCO-40	0,2 g	0,2 g
Carbomer 974 P	0,4 g	0,4 g
Mannitol	3,5 g	2,6 g
Edetatdinatrium	0,01 g	0,01 g
Benzalkoniumchlorid	0,01 g	0,015 g
Natriumchlorid	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	q. s. auf 6,5	q. s. auf 6,5
Gereinigtes Wasser	q. s. 100 ml	q. s. 100 ml

TABELLE J

[0086] Für Vergleichszwecke liefert die nachstehende Tabelle K zwei Formulierungen (Formulierungen T und U) von Kombinationszusammensetzungen, welche auch wässrige Suspensionen sind. Die Suspensionen umfassen zwei therapeutische Mittel, den Carboanhydrase-Hemmer Brinzolamid und das Prostaglandin Travoprost. Die Zusammensetzungen umfassen auch vergleichsweise höhere Konzentrationen des oberflächenaktiven Mittels HCO-40 und umfassen Tyloxapol als ein weiteres oberflächenaktives Mittel.

Zusammensetzung Gew./Vol.	Zusammensetzung T	Zusammensetzung U
Brinzolamid	1,0 g + 3% Überschuss	1,0 g + 3% Überschuss
Tyloxapol	0,025 g	0,025 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCO-40	0,5 g	0,5 g
Carbomer 974 P	0,4 g	0,4 g
Povidon K29-32	0,2 g	0,2 g

Mannitol	3,5 g	2,6 g
Edetatdinatrium	0,01 g	0,01 g
Benzalkoniumchlorid	0,01 g	0,015 g
Natriumchlorid	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	q. s. auf 6,5	q. s. auf 6,5
Gereinigtes Wasser	q. s. 100 ml	q. s. 100 ml

TABELLE K

[0087] Unter Bezug auf **Fig. 3** ist erkennbar, dass die Konzentration von Travoprost im Kammerwasser von Kaninchen für die Zusammensetzung R wesentlich größer war, als für die Zusammensetzung T oder für eine Zusammensetzung, die denselben oder einen ähnlichen Gehalt eines einzelnen therapeutischen Mittels, Travoprost, in Kombination mit HCO-40 bei einer Konzentration von 0,5% Gew./Vol. umfasst. Unter Bezug auf **Fig. 4** ist erkennbar, dass die Konzentration von Travoprost im Kammerwasser von Kaninchen für die Zusammensetzung S wesentlich größer war, als für die Zusammensetzung U oder die Zusammensetzung, die denselben oder einen ähnlichen Gehalt eines einzelnen therapeutischen Mittels (Travoprost) in Kombination mit HCO-40 bei einer Konzentration von 0,5% Gew./Vol. umfasst.

[0088] Unter Bezug auf **Fig. 5** ist erkennbar, dass die Konzentrationen von Brinzolamid im Kammerwasser von Kaninchen eine Differenz zeigten, die für die Zusammensetzung R als kleiner angesehen wird, als für die Zusammensetzung T oder eine Zusammensetzung gezeigt ist, die denselben oder einen ähnlichen Gehalt eines einzelnen therapeutischen Mittels, Brinzolamid, in Kombination mit HCO-40 bei einer Konzentration von 0,5% Gew./Vol. umfasst. Unter Bezug auf **Fig. 6** ist erkennbar, dass die Konzentrationen von Brinzolamid im Kammerwasser von Kaninchen eine Differenz zeigten, die für die Zusammensetzung S als kleiner angesehen wird, als für die Zusammensetzung U oder eine Zusammensetzung gezeigt ist, die denselben oder einen ähnlichen Gehalt eines einzelnen therapeutischen Mittels, Brinzolamid, in Kombination mit HCO-40 bei einer Konzentration von 0,5% Gew./Vol. umfasst.

[0089] Die Erfindung betrifft auch die folgenden Ausführungsformen:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
 - ein pharmazeutisches Vehikel, das für die topische Verabreichung an ein biologisches Ziel geeignet ist;
 - eine Menge eines therapeutischen Mittels; und
 - eine wirksam geringe Menge eines oberflächenaktiven Mittels, das in einer Weise vorgesehen ist, dass eine Fläche unter einer Konzentrations-/Zeit-Kurve, bei Bestimmung für die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wie sie auf ein biologisches Ziel angewandt wird, mindestens 130% üblicher mindestens 200% und möglicherweise sogar mindestens 250% in Bezug auf eine Fläche unter einer Konzentrations-/Zeit-Kurve bei Bestimmung für eine Kontrollzusammensetzung, wie sie auf das biologische Ziel angewandt wird, beträgt, wobei die Kontrollzusammensetzung in Bezug auf die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens die doppelte Menge an oberflächenaktivem Mittel aufweist.
2. Zusammensetzung nach dem obigen Punkt 1, wobei
 - i. das pharmazeutische Vehikel für die topische Verabreichung in das Auge eines Menschen geeignet ist,
 - ii. das therapeutische Mittel geeignet ist, um das Auge zu behandeln;
 - iii. die Menge des oberflächenaktiven Mittels unter etwa 0.4% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht;
 - iv. das oberflächenaktive Mittel ethoxyliertes und/oder hydriertes pflanzliches Öl umfasst;
 - v. das therapeutische Mittel ein Prostaglandin umfasst; und
 - vi. das pharmazeutische Vehikel Wasser umfasst.
3. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–2, wobei das therapeutische Mittel gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich Prostaglandin ist.
4. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–3, wobei das therapeutische Mittel, das oberflächenaktive Mittel oder beide nicht-ionisch sind.
5. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–4, wobei das therapeutische Mittel Travoprost ist.
6. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–5, wobei das oberflächenaktive Mittel gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ethoxyliertes und/oder hydriertes pflanzliches Öl ist.
7. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–6, wobei das oberflächenaktive Mittel Rizinusöl umfasst oder dieses gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ist.
8. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–7, wobei das oberflächenaktive Mittel Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl umfasst oder dieses gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ist.

9. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–8, wobei das oberflächenaktive Mittel weniger als 0,3, 0,2 oder 0,15 Gew.-% der Zusammensetzung ausmacht.
10. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–9, wobei die Zusammensetzung Ph. Eur. A, Ph. Eur. B oder beiden genügt.
11. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–10, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von chlorhaltigen Mitteln ist.
12. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–11, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Benzalkoniumchlorid ist.
13. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–12, wobei das therapeutische Mittel weniger als 0,01% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.
14. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–13, wobei das therapeutische Mittel weniger als 0,006% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.
15. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–14, wobei das therapeutische Mittel nicht-ionisch und/oder vergleichsweise unlöslich in wässriger Lösung ist.
16. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–15, wobei das therapeutische Mittel in wässriger Lösung mit Hilfe des oberflächenaktiven Mittels gelöst wird.
17. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–16, wobei das oberflächenaktive Mittel und das therapeutische Mittel nicht-ionisch sind.
18. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–17, wobei das oberflächenaktive Mittel ein pflanzliches Öl umfasst.
19. Eine Methode, umfassend: das Einbringen der Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 1–18 in das Auge eines Menschen.
20. Methode nach dem obigen Punkt 19, wobei die Zusammensetzung als Tropfen aus einem Augentropfer zur Verfügung gestellt wird.
21. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
 - ein pharmazeutisches Vehikel, das für die topische Verabreichung an ein biologisches Ziel geeignet ist;
 - eine Kombination eines ersten therapeutischen Mittels und eines zweiten therapeutischen Mittels, wobei das erste therapeutische Mittel ein Carboanhydrase-Hemmer ist;
 - ein oberflächenaktives Mittel, welches als Befeuchtungsmittel für den Carboanhydrase-Hemmer dient und in ausreichend geringem Maße vorhanden ist, um die Bioverfügbarkeit des zweiten therapeutischen Mittels zu fördern, wobei das oberflächenaktive Mittel bei einer Konzentration von 0,4% Gew./Vol liegt.
22. Zusammensetzung nach dem obigen Punkt 21, wobei die Zusammensetzung eine wässrige Suspension ist und das zweite therapeutische Mittel zu mindestens 90% in der Zusammensetzung gelöst ist und das erste therapeutische Mittel in der Zusammensetzung suspendiert ist.
23. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21 oder 22, wobei das oberflächenaktive Mittel das einzige und alleinige oberflächenaktive Mittel in der Zusammensetzung ist.
24. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21, 22 oder 23, wobei eine wirksam geringe Menge eines oberflächenaktiven Mittels in einer Weise vorgesehen ist, dass eine Fläche unter einer Konzentrations-/Zeit-Kurve, bei Bestimmung für die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, wie sie auf ein biologisches Ziel angewandt wird, mindestens 130%, typischer mindestens 200% und möglicherweise sogar mindestens 250% in Bezug auf eine Fläche unter einer Konzentrations-/Zeit-Kurve, bei Bestimmung für eine Kontrollzusammensetzung, wie sie auf das biologische Ziel angewandt wird, beträgt, wobei die Kontrollzusammensetzung in Bezug auf die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens die doppelte Menge an oberflächenaktivem Mittel aufweist.
25. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21 bis 24, wobei:
 - i. das pharmazeutische Vehikel für die topische Verabreichung in das Auge eines Menschen geeignet ist;
 - ii. die Menge des oberflächenaktiven Mittels unter etwa 0,4% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht;
 - iii. das oberflächenaktive Mittel ethoxyliertes und/oder hydriertes pflanzliches Öl umfasst;
 - iv. das zweite therapeutische Mittel ein Prostaglandin ist; und/oder
 - v. das pharmazeutische Vehikel Wasser umfasst.
26. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–25, wobei das zweite therapeutische Mittel Travoprost ist.
27. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–26, wobei das oberflächenaktive Mittel ethoxyliertes und/oder hydriertes pflanzliches Öl ist.
28. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–27, wobei das oberflächenaktive Mittel Rizinusöl ist.
29. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–28, wobei das oberflächenaktive Mittel Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl ist.
30. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–29, wobei das oberflächenaktive Mittel weniger als 0,3, 0,2 oder 0,15 Gew.-% der Zusammensetzung beträgt.

31. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–30, wobei die Zusammensetzung Ph. Eur. A, Ph. Eur. B oder beiden genügt.
32. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–31, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von chlorhaltigen Mitteln ist.
33. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–32, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Benzalkoniumchlorid ist.
34. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–33, wobei das zweite therapeutische Mittel weniger als 0,01% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.
35. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–34, wobei das therapeutische Mittel weniger als 0,006% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.
36. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–34, wobei das zweite therapeutische Mittel nicht-ionisch und/oder vergleichsweise unlöslich in wässriger Lösung ist.
37. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–36, wobei das therapeutische Mittel in wässriger Lösung mit Hilfe des oberflächenaktiven Mittels gelöst wird.
38. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–37, wobei das oberflächenaktive Mittel nicht-ionisch ist.
39. Zusammensetzung nach einem der obigen Punkte 21–38, wobei das oberflächenaktive Mittel ein pflanzliches Öl umfasst.
40. Eine Methode, umfassend:
das Einbringen der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 21–39 in das Auge eines Menschen.
41. Methode nach Punkt 40, wobei die Zusammensetzung vor der Einbringung in das Auge mit einer zweiten Zusammensetzung gemischt wird.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 3931319 [0045, 0052]
- US 4027020 [0045, 0052]
- US 4407791 [0045, 0052]
- US 4525346 [0045, 0052]
- US 4836986 [0045, 0052]
- US 5037647 [0045, 0052]
- US 5300287 [0045, 0052]
- US 5817277 [0045]
- US 6503497 [0045]
- US 5741817 [0045]
- US 6319464 [0045]
- US 6348190 [0045, 0045]
- US 6482799 [0045]
- US 5320843 [0045]
- US 5221664 [0045]
- US 6034043 [0045]
- US 4522806 [0045]
- US 6017861 [0045]
- US 2002/0122831 [0045]
- WO 91/09523 [0045, 0052]
- JP 2003-104870 [0045]

Schutzansprüche

1. Wässrige ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
ein pharmazeutisches Vehikel, das für die topische Verabreichung in das Auge eines Menschen geeignet ist;
ein Prostaglandin;
eine polymere quartäre Ammoniumverbindung als Konservierungsmittel;
ein oder mehrere Polyole, welches oder welche aus Mannitol, Glycerin, Xylitol, Sorbitol und Propylenglycol ausgewählt wird oder werden; und
ein oberflächenaktives Mittel, wobei das oberflächenaktive Mittel ethoxyliertes und hydriertes Rizinusöl in einer Konzentration von weniger als 0,3% Gew./Vol. in der Zusammensetzung ist, wobei
 - i. das ethoxylierte und hydrierte Rizinusöl gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich das einzige oberflächenaktive Mittel in der Zusammensetzung ist; und
 - ii. die Zusammensetzung frei von Benzalkoniumchlorid ist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das therapeutische Mittel gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich Prostaglandin ist.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–2, wobei das therapeutische Mittel, das oberflächenaktive Mittel oder beide nicht-ionisch sind.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei das therapeutische Mittel Travoprost ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–4, wobei das oberflächenaktive Mittel Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl umfasst oder dieses gänzlich oder im Wesentlichen gänzlich ist.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–5, wobei das oberflächenaktive Mittel weniger als 0,2 oder 0,15 Gew.-% der Zusammensetzung ausmacht.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–6, wobei die Zusammensetzung Ph. Eur. A, Ph. Eur. B oder beiden genügt.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8, wobei das Konservierungsmittel Polyquaternium-1 ist.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8, wobei das therapeutische Mittel weniger als 0,01% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8, wobei das therapeutische Mittel weniger als 0,006% Gew./Vol. der Zusammensetzung ausmacht.

Es folgen 6 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

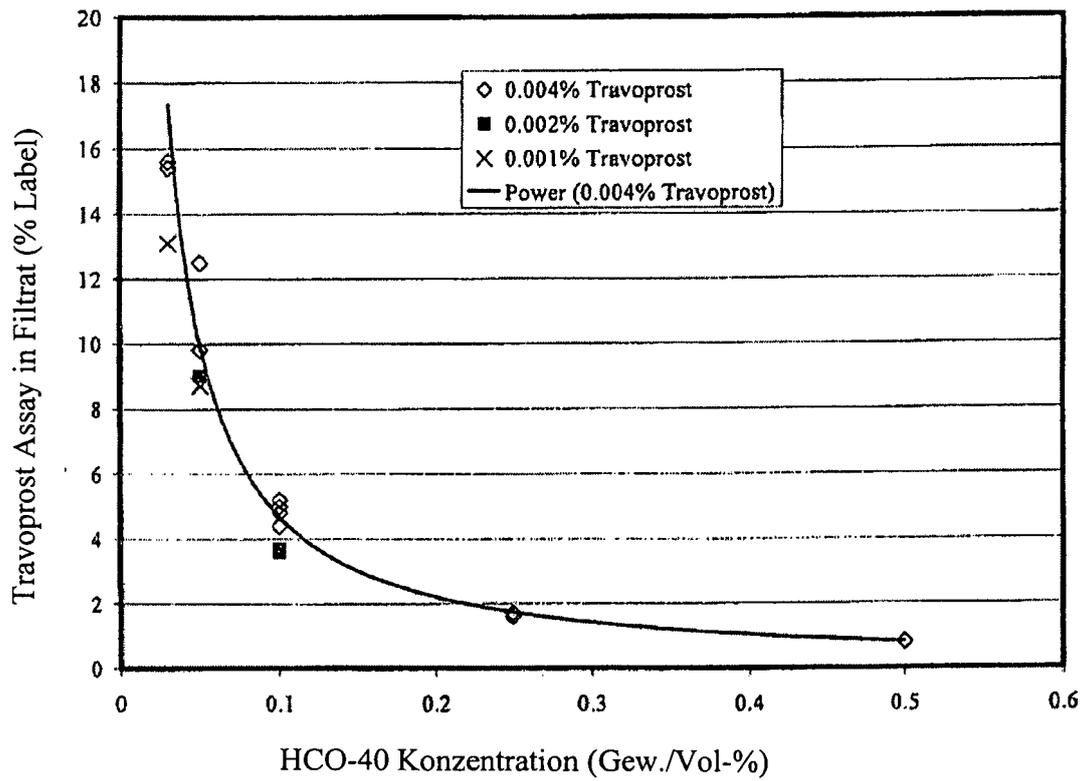


FIG. 1

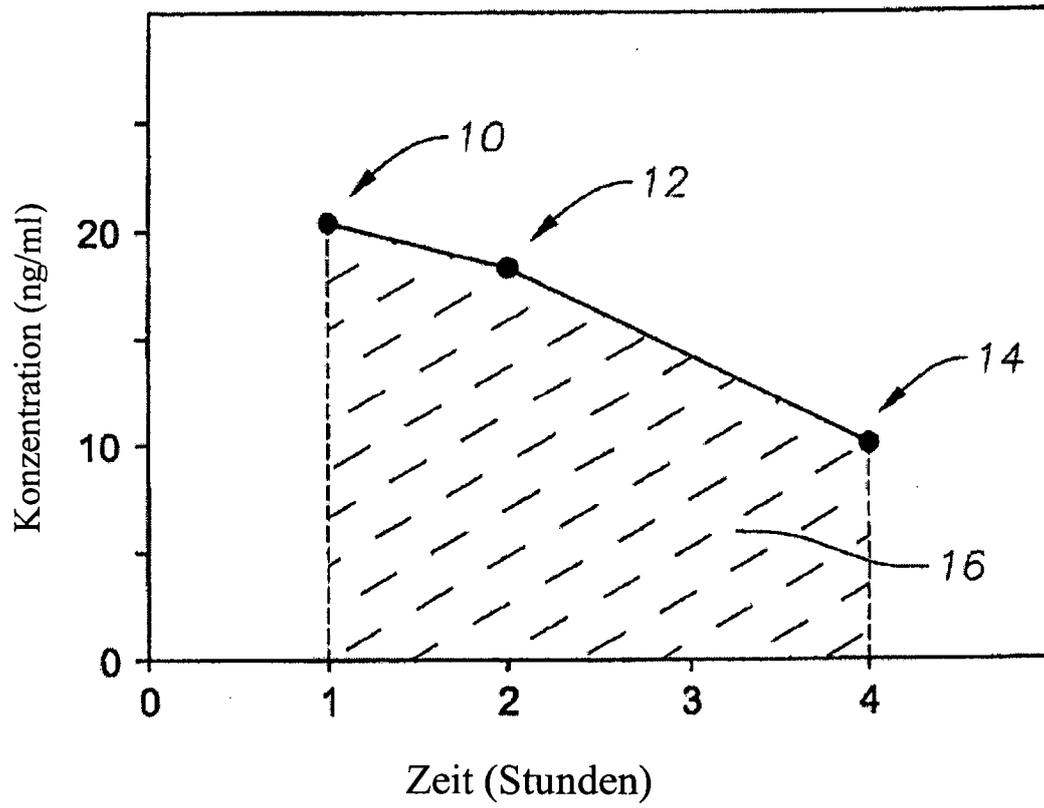


FIG. 2

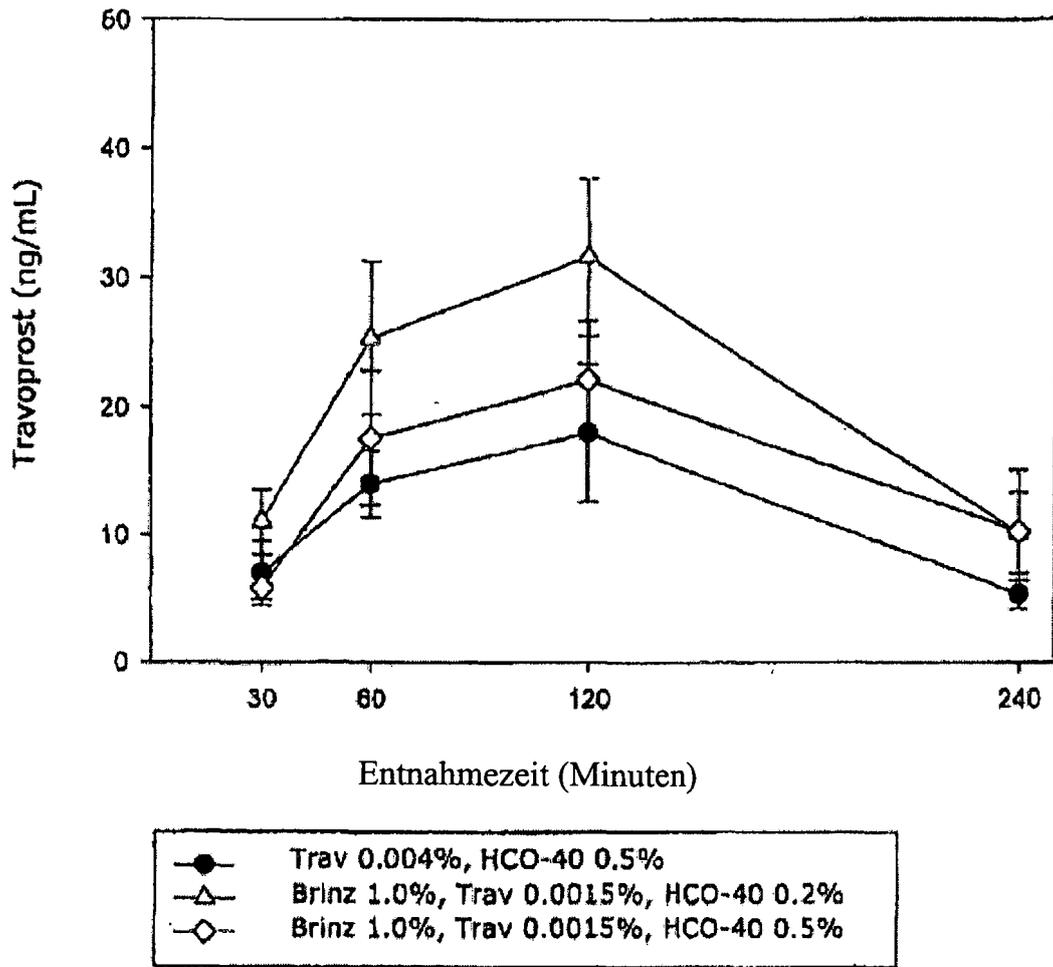


FIG. 3

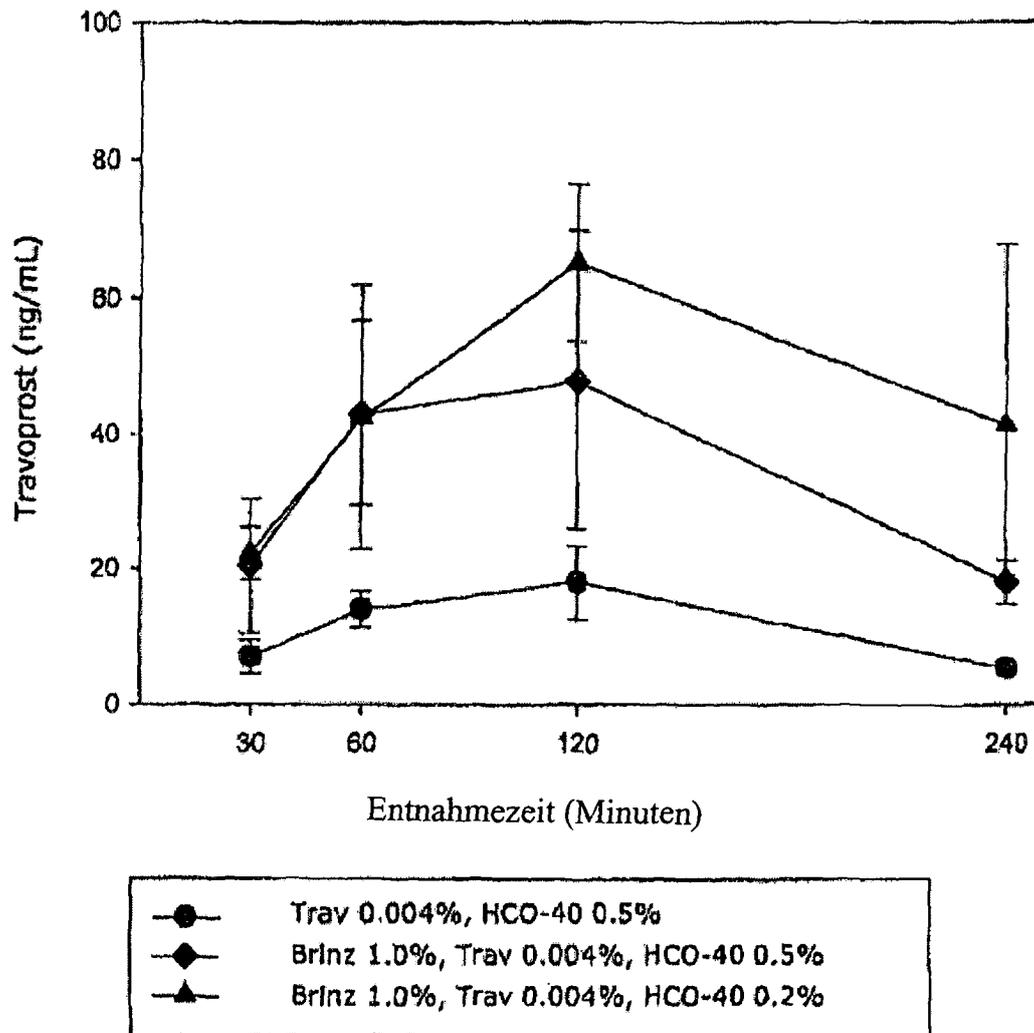


FIG. 4

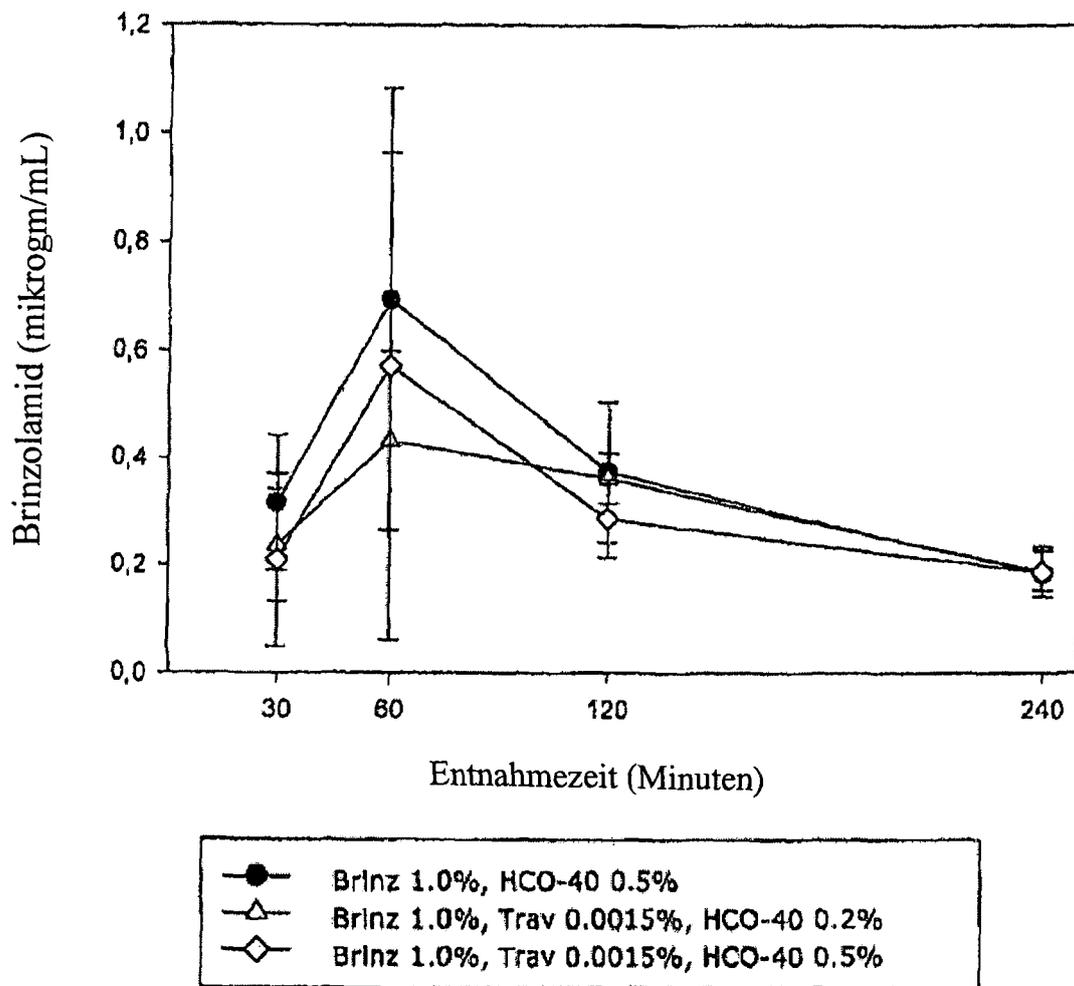


FIG. 5

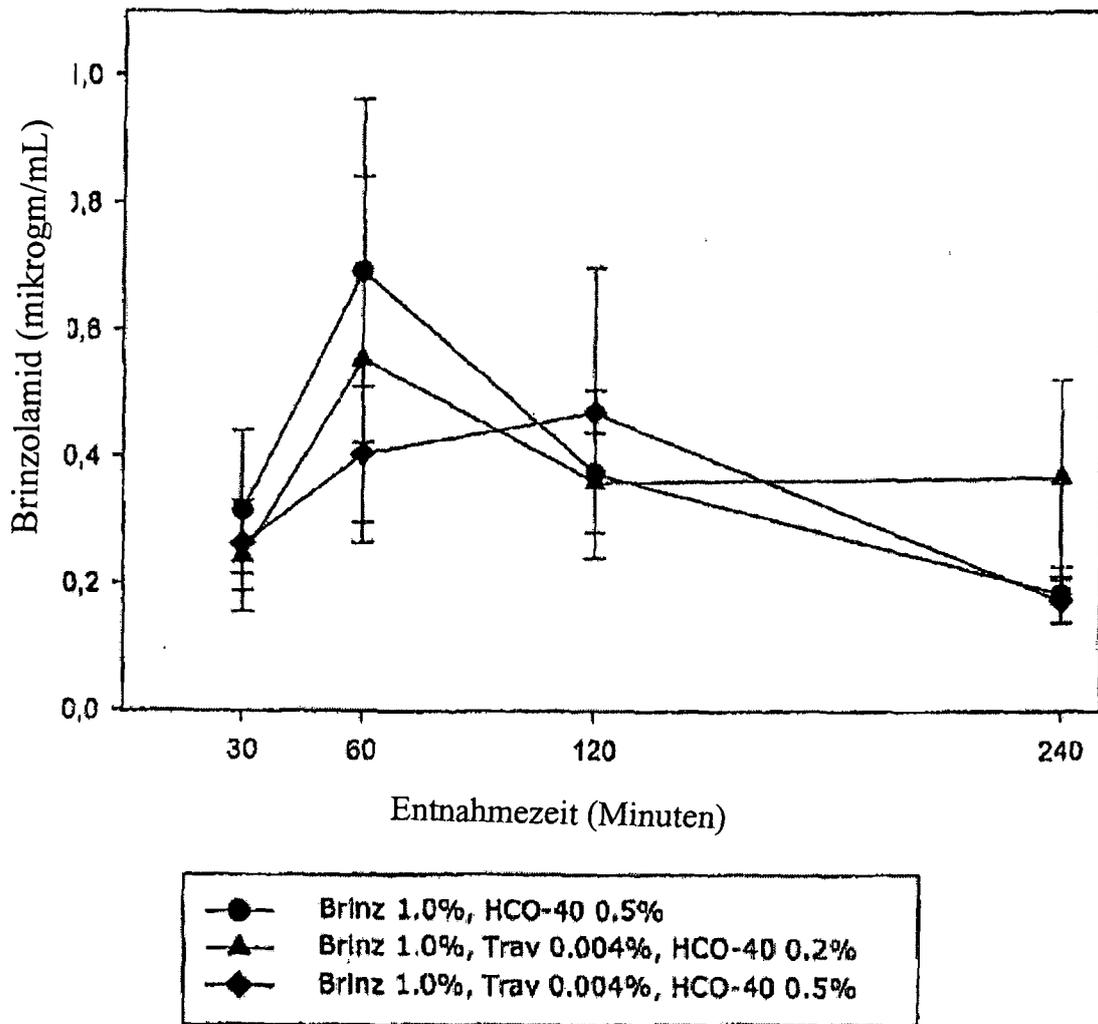


FIG. 6