



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 993 T2** 2006.03.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 027 015 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 993.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/05320**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 910 483.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/041171**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/14 (2006.01)**
A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
819255 18.03.1997 US

(73) Patentinhaber:
IOLTECH, Perigny, FR

(74) Vertreter:
Meissner, Bolte & Partner, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**Galin, Miles A., New York, US; Salamone, Joseph
C., Boca Raton, US; Israel, Stanley C., Carlisle, US**

(54) Bezeichnung: **KONTROLLIERTE ABGABE VON PHARMAZEUTIKA IN DER VORDEREN AUGENKAMMER**

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

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

Beschreibung

1. Einführung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung einer Zusammensetzung, die ein viskoelastisches Polymer und eine wirksame Menge eines Anästhetikums und gegebenenfalls ein miotisches oder mydriatisches Mittel umfasst. Viskoelastische Polymere halten die strukturelle Integrität der vorderen Kammer während einer ophthalmologischen Operation aufrecht, wodurch die Gewebe, die das vordere Segment bilden und auskleiden, vor einer möglichen Beschädigung geschützt werden. Die vorliegende Erfindung bezieht sich außerdem auf Zusammensetzungen, die einen viskoelastischen Polymer-Anästhetikum-Komplex umfassen, der die Integrität der vorderen Kammer des Auges aufrecht erhält, während die anhaltende Abgabe eines nicht-infiltrierenden Anästhetikums bereitgestellt wird.

2. Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Aufrechterhaltung der Integrität der anatomischen Komponenten des Auges erleichtert die delikaten Manipulationen, die innerhalb kleiner Bereiche bei einer ophthalmologischen Operation durchgeführt werden.

[0003] Eine Komponente, die kontrolliert werden kann, ist die vordere Kammer des Auges. Wie in [Fig. 1](#) dargestellt ist, befindet sich die vordere Kammer zwischen der Cornea und der Iris. Unmittelbar hinter der Iris ist die Linse, die zwischen der vorderen Kammer und der größeren Glaskörperkammer, die mit Glaskörperflüssigkeit gefüllt ist, angeordnet ist. Die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der vorderen Kammer minimiert das Risiko, dass während einer Operation das Endothel und/oder die Iris beschädigt werden. Die Einführung von viskoelastischen Materialien, z.B. Natriumhyaluronat, Chondroitinsulfat, Hydroxypropylmethylcellulose und Methylcellulose, in die vordere Kammer verhindert, dass die Kammer während einer Operation zusammenbricht.

[0004] Eine andere Komponente, die kontrolliert werden kann, ist die Pupillengröße. Während einer Katarakt-Operation ist es wünschenswert, dass die Pupille erweitert ist, so dass der Zugang zu der Linse vereinfacht wird und der Einsatz eines Implantats für die hintere Kammer erleichtert wird. Es wurde eine Vielzahl mydriatischer Arzneimittel, z.B. Atropin (ein cholinerges Blocker), Phenylephrin (ein adrenergischer Stimulator) und Prostaglandin-Inhibitoren, diesbezüglich verwendet und wurden vornehmlich durch äußerliche Anwendung verabreicht.

[0005] Umgekehrt ist bei refraktären Implantaten und sekundären aphakischen Implantaten eine kleinere ("miotische") Pupille wünschenswert, um eine

Irisverletzung zu verringern, eine vordere Synechie zu vermeiden, eine Irisfältelung zu verhindern und eine geeignete Positionierung des Implantats zu erleichtern. Äußerlich angewendetes Pilocarpin und Carbachol (cholinergische Stimulatoren) und Phystigmin, Demecariumbromid, Echothiophatiodid und Isofluorophat (Cholinesteraseinhibitoren) wurden für diesen Zweck eingesetzt.

[0006] Während einer Operation und im offenen Auge ist allerdings die Wirksamkeit der topischen Medikation verringert. Verdünnung und Abfließen schließen eine anhaltende wirksame Medikation in hoher Dosis aus. Selbst die direkte Einführung von miotischen Mitteln, z.B. Acetylcholinchlorid oder Carbachol, liefert keine lang anhaltenden Wirkungen und erfordert oft eine häufig wiederholte Verabreichung in das offene Auge.

[0007] Frühere Anstrengungen, eine Langzeitaufrechterhaltung wirksamer Arzneimittellevel zu erreichen, umfassen eine Technologie der verzögerten Arzneimittelabgabe, wobei eine systemische oder transdermale Verabreichung verwendet wird, oder die Positionierung einer biologisch erodierbaren Arzneimittelabgabevorrichtung extern zum Auge. Solche Methoden wurden in erster Linie eingesetzt, um den intraokularen Druck bei Glaukompatienten zu kontrollieren. Die Verwendung eines Polymers, das mit einem Arzneimittel komplexiert wird, zur verzögerten Freisetzung dieses Arzneimittels ist bekannt. Polymerkomplexe, die ein Anästhetikum umfassen, sind bekannt, z.B. in US-A-5 318 780, DE-A-23 36 559, US-A-5 442 053 und GB-A-1 113 760, allerdings für eine intracamere Verwendung in einer ophthalmischen Operation.

[0008] WO-A-96 32951 offenbart eine Zusammensetzung, die ein viskoelastisches Polymer umfasst, welches sich mit einer anhaltenden mydriatischen oder miotischen Arzneimittelabgabe kombiniert, wobei die strukturelle Integrität der vorderen Kammer aufrechterhalten wird.

[0009] Lokal-Anästhetika waren die Stütze der Augenoperation. Topische Mittel wurden verwendet, um die Cornea und Conjunctiva zu anästhesieren und infiltrative Anästhetika wurden verwendet, um eine sensorische Anästhesie und eine Motoakinese zu erzeugen, die für die Augen Chirurgie notwendig sind. Bei Injektion in den Muskelkonus anästhesieren diese Mittel das ziliare Ganglion, afferente Nerven und die Motoinnervation zu den extrazellulären Muskeln.

[0010] Allerdings ist eine retrobulbäre Hämorrhagie, die durch muskuläre oder vaskuläre Verletzung verursacht wird, eine potentielle Komplikation bei dieser Form der Anästhesie, die die Durchführung des chirurgischen Verfahrens ausschließen kann. Seltener können eine Perforation des Augapfels, eine Schädigung

gung des Sehnervs und sogar ein völliger Sehverlust auftreten. Ferner kann eine systemische Absorption von Anästhetikum Krämpfe, Atemprobleme und sogar den Tod verursachen.

[0011] Um diese potentiellen Komplikationen zu vermeiden, wurde eine Infiltrationsanästhesie mit Injektionen unter die Sehnen, subkonjunktivalen Injektionen und direkte Infiltration in einen oder mehrere extraokuläre Muskel durchgeführt. Obgleich dieser Ansatz etwas mühsam ist, hat er die potentiellen mit Anästhetikum verbundenen Komplikationen verringert, trägt aber seine eigenen Risiken, z.B. Chemosis, subkonjunktivale Hämorrhagie oder Hämorrhagie unter Sehnen und unvollständige sensorische und motorische Anästhesie, insbesondere während Manipulationen des ziliaren Körpers und der Iris.

[0012] Mit dem Aufkommen der extrakapsulären Kataraktoperation als primärer Ansatz wurde ein unterschiedlicher Satz an Anästhesieanforderungen entwickelt. Die Notwendigkeit für eine Motoanästhesie wurde verringert, da während des chirurgischen Verfahrens Instrumente verwendet wurden, um den Augapfel zu fixieren. Die Notwendigkeit für Zügelnähte, deren Anbringung schmerzhaft sein kann, wurde fast völlig eliminiert. Was zurückbleibt ist die Forderung, Schmerzen zu verhindern, insbesondere die, die durch eine Irismanipulation induziert werden. Intracamerale Anästhetika, die direkt in die vordere Kammer gebracht werden, wurden in diesem Zusammenhang eingesetzt.

[0013] Die Verwendung eines intracamerale Anästhetikums kann wirksam sein, kann aber eine häufige Instillation von Anästhetikum, insbesondere zu Zeiten, wenn der Operateur mit anderen Schritten beschäftigt ist, und nicht fähig ist, mit Sicherheit zusätzliches Material zuzufügen, erfordern. Ferner verlassen konventionelle Anästhetikumlösungen typischerweise das Auge sofort durch die Operationsstelle, durch normale Ausflusskanäle und durch die Oberflächen der Iris und des ziliaren Körpers.

[0014] Wünschenswert wäre ein System mit anhaltender bzw. verzögerter Freisetzung, das das Vorliegen des Anästhetikums aufrechterhält und gleichzeitig den Welleneffekt einer intracamerale Platzierung und den unverzüglichen Verlust durch die vorstehend genannten Wege reduziert. Außerdem wäre ein Arzneimittelabgabesystem erwünscht, das eine Dauerhaftigkeit der Anästhetikumfreisetzung, eine gleichmäßigere Freisetzung des Anästhetikums über die Zeit und eine Kontrolle des osmotischen Drucks, assoziiert mit dem Gleichgewicht, das zwischen den Ionen des Anästhetikums und den in den Augenflüssigkeiten vorliegenden Ionen gebildet wird, erreicht.

3. Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen, die in der intracamerale Chirurgie zur Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der vorderen Kammer des Auges und zur Bereitstellung einer anhaltenden bzw. verzögerten Freisetzung eines Anästhetikums und gegebenenfalls eines miotischen und/oder mydriatischen Mittels verwendet werden können. In verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung umfassen Zusammensetzungen der Erfindung ein viskoelastisches Polymer, wobei eine anhaltende Freisetzung eines Anästhetikums und gegebenenfalls eines miotischen und/oder mydriatischen Mittels durch ionische Wechselwirkungen vermittelt wird. In weiteren Ausführungsformen der Erfindung wird die anhaltende Freisetzung eines Mittels und gegebenenfalls eines miotischen und/oder mydriatischen Mittels durch Mikrokapseln oder Copolymermicellen vermittelt. In besonderen Ausführungsformen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden, um sowohl eine schnelle Freisetzung eines Anästhetikums und gegebenenfalls eines miotischen und/oder mydriatischen Mittels wie auch eine langsamere anhaltende Freisetzung bereitzustellen.

4. Kurze Beschreibung der Figuren

[0016] [Fig. 1](#). Clemente, 1978, in "Anatomy", Lea und Fibiger, Philadelphia, [Fig.](#) 501.

[0017] [Fig. 2](#). Verdünnungseffekt von miotischen oder mydriatischen Mitteln in der vorderen Kammer des Auges, verursacht durch die normale Turnoverrate von Kammerwasser in Gegenwart in Abwesenheit eines viskoelastischen Polymer-Arzneimittel-Komplexes. Kurve A stellt ungebundenes Arzneimittel = 0,0500 mol/l in physiologischer Salzlösung dar; Kurve B stellt ungebundenes Arzneimittel = 0,025 mol/l plus viskoelastischen Polymer-Arzneimittel-Komplex = 0,0500 Äquivalente/l in physiologischer Salzlösung dar; und Kurve C stellt den viskoelastischen Polymer-Arzneimittel-Komplex = 0,100 Äquivalente/l in physiologischer Kochsalzlösung dar.

[0018] [Fig. 3](#). Verdünnungseffekt des Anästhetikums Lidocain in der vorderen Kammer des Auges, verursacht durch die normale Turnoverrate der Kammerflüssigkeit in Gegenwart oder Abwesenheit eines Anästhetikum-viskoelastischen Polymer-Komplexes: Kurve A stellt ungebundenes Anästhetikum = 0,0085 mol/l in physiologischer Salzlösung dar; Kurve B stellt ungebundenes Anästhetikum = 0,0049 mol/l plus Anästhetikum-viskoelastischer Komplex = 0,150 Äquivalente/l in physiologischer Salzlösung dar; und Kurve C stellt einen Anästhetikum-viskoelastischen Polymer-Komplex = 0,348 Äquivalente/l in physiologischer Salzlösung dar.

5. Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0019] Zur Darstellungsklarheit und nicht zur Beschränkung ist die detaillierte Beschreibung der Erfindung in die folgenden Abschnitte aufgeteilt:

- (1) viskoelastische Polymere;
- (2) miotische Mittel;
- (3) mydriatische Mittel;
- (4) Anästhetika;
- (5) Zusammensetzungen der Erfindung; und
- (6) Verfahren zur Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

5.1 Viskoelastische Polymere

[0020] Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die viskoelastische Polymere umfassen, einschließlich, aber nicht beschränkt, auf das anionische Salz und die freie Säureformen von viskoelastischen Polymeren Hyaluronsäure (Hyaluronat), Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Carboxymethylcellulose, Heparansulfat, Heparin, Keratansulfat, Carboxymethylhydroxypropylcellulose, Carboxymethylhydroxyethylcellulose, Cellulosesulfat, Cellulosephosphat, Carboxymethylguar, Carboxymethylhydroxypropylguar, Carboxymethylhydroxyethylguar, Xanthangummi, Gellangummi, Welangummi, Rhamsangummi, Agarose, Alginate, Furcellaran, Pektine, Gummiarabikum, Tragantgummi, Carrageenane, Stärkephosphate, Stärkesuccinate, Glycoaminoglycane, Polysaccharide, Polypeptide, anionische Polysaccharide, anionische Proteine und Polypeptide, anionisches Polyacrylamid, anionisches Poly-N-vinylpyrrolidin, anionisches Polydimethylacrylamid, Polymere und Copolymere von Acrylamid, N-Vinylpyrrolidon, Dimethylacrylamid, Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäureanhydrid, Natriumvinylsulfonat, 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, Vinylphosphonsäure und 2-Methacryloyloxyethylsulfonsäure. Die vorstehend genannten Verbindungen können in ihren nicht-ionisierten, freien Säureformen als saure Polymere fungieren; in ihren ionisierten Formen können die Verbindungen als polymere Anionen fungieren.

[0021] Die viskoelastischen Polymere der Erfindung liegen in einem Molekulargewichtsbereich von 50.000 bis 8.000.000 Dalton, und zwar in Abhängigkeit vom Polymer der Wahl, ausgewählt aus im Handel verfügbaren Polymeren, die für eine ophthalmische Verwendung zugelassen sind. Beispielsweise wird ein Molekulargewicht von 1.000.000 bis 5.000.000 Dalton üblicherweise für Natriumhyaluronat verwendet, wohingegen ein durchschnittliches Molekulargewicht von größer als 80.000 Dalton normalerweise für Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird. Beispielsweise ist ein Molekulargewicht, das üblicherweise für Natriumhyaluronat in der ophthalmologischen Chirurgie verwendet wird, 5.000.000 Dalton. Die Konzentration des viskoelasti-

schen Polymers kann von 1 mg/ml bis 60 mg/ml und vorzugsweise von 5 mg/ml bis 30 mg/ml variieren. Die Viskosität des viskoelastischen Polymers kann von 0,001 bis 0,06 m²/s (1.000 centistokes bis 60.000 centistokes) und vorzugsweise von 2.500 centistokes zu 5.500 centistokes für Hydroxypropylmethylcellulose und 0,02 bis 0,04 m²/s (20.000 centistokes bis 40.000 centistokes) für Natriumhyaluronat variieren. Solche Viskositäten erlauben nicht nur eine Einführung des Polymers durch Injektion oder Extrusion in das Auge, sondern sind auch viskos genug, um in der vorderen Kammer zu verbleiben (d.h. sie werden nicht leicht ablaufen), um ihre strukturelle Integrität aufrecht zu erhalten und ein einfaches Abziehen zu ermöglichen. Darüber hinaus sind die viskoelastischen Polymere der Erfindung wasserlöslich und können im Lauf der Zeit eluiert werden.

5.2 Miotische Mittel

[0022] Die vorliegende Erfindung sorgt für Zusammensetzungen, die miotische Mittel umfassen, welche Pilocarpin, Isopilocarpin, Pilocarpinhydrochlorid, Pilocarpinnitrat, Isopilocarpinhydrochlorid, Isopilocarpinnitrat, Carbachol, Physostigmin, Physostigminsulfat, Physostigminsulfid, Dimecariumbromid, Ecothiophatiodid und Acetylcholinchlorid umfassen, aber nicht auf diese beschränkt sind. Bevorzugte Mittel sind Glieder der Verbindungsfamilie von Pilocarpin und Isopilocarpin.

[0023] Die miotischen Mittel der Erfindung können in Abhängigkeit von der Natur der verlängerten Arzneimittelabgabe, die durch die Zusammensetzung bereitgestellt werden soll, entweder in neutraler oder geladener, kationischer Form verwendet werden. Aus der vorangehenden Liste umfassen Mittel, die als basisch angesehen werden: Pilocarpin, Isopilocarpin und Physostigmin; Mittel, die als hydrophob angesehen werden, umfassen: Pilocarpin, Isopilocarpin und Physostigmin; und Mittel, die als kationisch angesehen werden, umfassen Demecariumbromid, Ecothiophatiodid, Pilocarpinhydrochlorid, Pilocarpinnitrat, Isopilocarpinhydrochlorid, Isopilocarpinnitrat, Carbachol, Physostigminsulfat, Acetylcholinchlorid und Physostigminsulfid.

5.3 Mydriatische Mittel

[0024] Die vorliegende Erfindung sorgt für Zusammensetzungen, die mydriatische Mittel umfassen; diese umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Atropin, Atropinsulfat, Atropinhydrochlorid, Atropinmethylbromid, Atropinmethylnitrat, Atropinhyperduric, Atropin-N-oxid, Phenylephrin, Phenylephrinhydrochlorid, Hydroxyamphetamin, Hydroxyamphetaminhydrobromid, Hydroxyamphetaminhydrochlorid, Hydroxyamphetaminiodid, Cyclopentolat, Cyclopentolathydrochlorid, Homatropin, Homatropinhydrobromid, Homatropinhydrochlorid, Homatropinmethylbromid,

Scopolamin, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminmethylbromid, Scopolaminmethylnitrat, Scopolamin-N-oxid, Tropicamid, Tropicamidhydrobromid und Tropicamidhydrochlorid. Bevorzugte Mittel sind Mitglieder der Atropin-Verbindungsfamilie und Phenylephrin-Verbindungsfamilie.

[0025] Die mydriatischen Mittel der Erfindung können entweder in neutraler oder geladener, kationischer Form verwendet werden, was von der Natur der verlängerten Arzneimittelabgabe, die durch die Zusammensetzung bereitgestellt werden soll, abhängt. Aus der vorstehenden Liste sind Mittel, die als basisch angesehen werden: Atropin, Phenylephrin, Hydroxyamphetamin, Cyclopentolat, Homatropin, Scopolamin und Tropicamid; Mittel, die hydrophob sind, umfassen Atropin, Phenylephrin, Hydroxyamphetamin, Cyclopentolat, Homatropin, Scopolamin und Tropicamid; und Mittel, die als kationisch angesehen werden, umfassen Atropinsulfat, Atropinhydrochlorid, Atropinmethylbromid, Atropinmethylnitrat, Atropinhyperduric, Atropin-N-oxid, Phenylephrinhydrochlorid, Hydroxyamphetaminiodid, Hydroxyamphetaminiodid, Hydroxyamphetaminhydrobromid, Cyclopentolathydrochlorid, Homatropinhydrobromid, Homatropinhydrochlorid, Homatropinmethylbromid, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminmethylbromid, Scopolaminmethylnitrat, Scopolamin-N-oxid, Tropicamid und Tropicamidhydrobromid.

5.4 Anästhetika

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die Anästhetika umfassen, welche eine kationische Ladung haben (kationische Aminsalze) oder eine potenziell kationische Ladung haben (ungeladene Aminogruppen), z.B. Mittel, die Lidocain, Proparacain, Tetracain, Phenacain, Naepain, Cocain, Butoxycain, Bupivacain, Butacain, Butanilicain, Butoxycain, Carticain, Cyclomethylcain, Dibucain, Dimethocain, Etidocain, Formcain, Hexylcain, Hydroxytetracain, Leucinocain, Mepivacain, Meprylcain, Metabutoxycain, Myrtecain, Octacain, Orthocain, Oxethazin, Parethoxycain, Piperocain, Piridocain, Pfilocain, Procain, Propanocain, Propipocain, Propoxycain, Pseudocain, Pyrrocain, Ropivacain, Tollylcain, Tricain und Trimecain umfassen. Bevorzugte Mittel sind Lidocain, Proparacain und Tetracain.

[0027] Die Anästhetika der Erfindung können in ihrer neutralen ungeladenen Form oder ihrer geladenen kationischen Form verwendet werden, was vom Verfahren zur verzögerten Arzneimittelabgabe, das durch die Zusammensetzung bereitgestellt werden soll, abhängt. Aus der vorstehenden Liste enthalten alle neutralen Verbindungen primäre Aminogruppen, sekundäre Aminogruppen und/oder tertiäre Aminogruppen, während die geladenen kationischen Gruppen Hydrochloridsalze, Nitratsalze, Sulfatsalze, Mes-

ilatsalze, Butyratsalze, Acetatsalze, Tartratsalze, Citratsalze oder Phosphatsalze dieser Aminogruppen durch die Protonierung der primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen mit den entsprechenden Säuren umfassen. Neutrale Aminoanästhetika umfassen Lidocain, Tetracain, Proparacain, Naepain, Cocain, Phenacain, Butoxycain, Bupivacain, Butacain, Butanilicain, Butoxycain, Carticain, Cyclomethylcain, Dibucain, Dimethocain, Etidocain, Formcain, Hexylcain, Hydroxytetracain, Leucinocain, Mepivacain, Meprylcain, Metabutoxycain, Myrtecain, Octacain, Orthocalne, Oxethazin, Parethoxycain, Piperocain, Piridocain, Prilocain, Procain, Propanocain, Propipocain, Propoxycain, Pseudocain, Pyrrocain, Ropivacain, Tollylcain, Tricain und Trimecain. Geladene kationische Anästhetika werden aus den obigen durch Protonierung mit Säuren, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Methylsulfonsäure, Buttersäure, Essigsäure, Citronensäure und Weinsäure, hergestellt.

5.5 Erfindungsgemäße Zusammensetzungen

[0028] Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die eine verzögerte Freisetzung von miotischen, mydriatischen Mitteln und/oder Anästhetika, wie sie oben beschrieben wurden, bereitstellen, wobei die Freisetzung des Mittels durch (1) ionische Wechselwirkungen (einschließlich Säure-Base-Wechselwirkungen); (2) Mikrokapseln oder (3) Copolymermicellen vermittelt werden. Die Zusammensetzungen stellen auch ein Mittel zur Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der vorderen Kammer des Auges bereit.

[0029] In einem ersten Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, in denen die verzögerte Freisetzung eines miotischen oder mydriatischen Mittels durch ionische Wechselwirkungen zwischen dem Mittel und einem viskoelastischen Polymer erreicht wird. In besonderen Ausführungsformen kann eine Zusammensetzung ein anionisches viskoelastisches Polymer und ein kationisches miotisches oder mydriatisches Mittel umfassen, wobei in diesem Fall das kationische Mittel der Zusammensetzung, wenn es in das Auge gegeben wird, durch Verdrängung mit endogenen Natrium- oder Kaliumionen oder anderen natürlich vorkommenden Kationen freigesetzt wird. In einer spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform kann die anionische viskoelastische Polymersäure Natriumhyaluronat sein und das kationische Mittel kann das mydriatische Mittel Atropinsulfat sein, wobei bei der Herstellung der Zusammensetzung Natriumsulfat (und -bisulfat) durch Verwendung eines Überschusses des Atropinsulfats in Gegenwart einer geringeren Menge an Natriumhyaluronat, gefolgt von einer Dialyse, entfernt werden. Dieses Verfahren kann mehrmals wiederholt werden, um Atropinhyaluronat hoher Reinheit herzustellen. In einer

spezifischen, nichtbeschränkenden Ausführungsform kann das anionische viskoelastische Polymer Chondroitinsulfat sein. Das kationische Mittel kann auch das miotische Mittel Pilocarpin sein, das durch Wechselwirkung von Natriumchondroitinsulfat mit Pilocarpinhydrochlorid kombiniert werden kann. In einer anderen spezifischen nicht-beschränkenden Ausführungsform kann eine Ionenaustausch-Wechselwirkung zwischen Natriumhyaluronat und Phenylephrinhydrochlorid erfolgen, was zu Phenylephrinhyaluronat führt.

[0030] In einem zweiten verwandten Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, in denen die verzögerte Freisetzung von miotischem oder mydriatischem Mittel durch ionische Säure-Base-Wechselwirkungen zwischen dem Mittel und einem viskoelastischen Polymer bereit. In besonderen Ausführungsformen kann eine Zusammensetzung ein saures viskoelastisches Polymer und ein basisches miotisches oder mydriatisches Mittel umfassen, wobei in diesem Fall die Zusammensetzung eine relativ langsame Freisetzung des miotischen oder mydriatischen Mittels durch ionische Verdrängung des Arzneimittels aus existierenden Kationen bereitstellen wird, wenn die Zusammensetzung in die Umgebung des Auges mit annähernd neutralem pH gegeben wird. In einer spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform kann die saure viskoelastische Polymersäure Hyaluronsäure sein und das basische Mittel kann das mydriatische Mittel Atropin sein. Wenn diese zwei Verbindungen in der Zusammensetzung kombiniert werden, kann das polymere Salz Atropinhyaluronat gebildet werden. In einer anderen spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform kann Hyaluronsäure mit dem basischen miotischen Arzneimittel Pilocarpin in Wasser bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 50°C wechselwirken (wobei das Pilocarpin durch die Polysäure protoniert wird und ein Salz des viskoelastischen Polymers hergestellt wird), worauf sich eine Dialyse oder Ultrafiltration zur Entfernung von nicht-umgesetztem Pilocarpin anschließt. Die resultierende Pilocarpin-Hyaluronat-Zusammensetzung kann dann alternativ entweder sterilisiert oder auf den genannten pH und die geeignete Osmolalität zur Verwendung eingestellt werden (z.B. und nicht beschränkend, ist der pH-Bereich zwischen etwa 6,8 und 7,8, vorzugsweise zwischen 7,2 und 7,4 und ist die Osmolalität 285 ± 55 mMol/kg (285 ± 55 mOsm/kg) und vorzugsweise zwischen 290 und mMol/kg (290 und 320 mOsm/kg) oder sie kann durch Trocknung im Vakuum oder durch Lyophilisierung isoliert werden. In noch einer anderen spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform der Erfindung kann Hyaluronsäure mit dem mydriatischen Mittel Phenylephrin in wässriger Lösung in Wechselwirkung gebracht werden, wobei ein Überschuss an Phenylephrin verwendet wird, gefolgt von einer Dialyse, wodurch Phenyle-

phrinhyaluronat erhalten wird.

[0031] In einem nicht-beschränkenden Beispiel, das sich auf die verzögerte Freisetzung eines miotischen oder mydriatischen Mittels aus der vorderen Kammer des Auges bezieht, zeigt [Fig. 2](#) drei repräsentative Bedingungen unter Verwendung eines Kammerwasservolumens von 310 μ l und einer Kammerwasser-Turnoverrate von 1,5 μ l/min (Schoenwald 1993, "Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (Kapitel 10) in Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.). Ein Einheiten für ungebundenes Arzneimittel werden im mol/l angegeben, und die Einheiten für viskoelastische Polymere sind in Einheiten von Äquivalenten/Liter angegeben, was ein beliebiges viskoelastisches Polymer mit einem miotischen oder mydriatischen Arzneimittel beschreiben würde.

[0032] In [Fig. 2](#) stellt die Kurve A nicht-gebundenes Arzneimittel dar, wobei die Anfangskonzentration von 0,0500 mol/l nach 6 h Verdünnung im Auge, verursacht durch die Turnoverrate von Kammerwasser auf 0,0084 mol/l verringert ist. Kurve B von [Fig. 2](#) stellt eine Kombination von ungebundenem Arzneimittel (kein viskoelastisches Polymer vorhanden) und ionenkomplexiertem (gebundenem) Arzneimittel-viskoelastischen Polymer dar. In dieser Kurve hat der viskoelastische Polymer-Arzneimittel-Komplex eine vorausgesagte kooperative Bindungskonstante von 5×10^{-2} (Hayakawa et al., 1983, Macromolecules 16: 1642). Dieser Wert wurde für Carboxymethylcellulose (als ein Modell für ein anionisches viskoelastisches Polymer) mit Dodecyltrimethylammoniumion als hydrophiles Kation bestimmt. Aus Kurve B ist zu sehen, dass bei einer Anfangskonzentration an ungebundenem Arzneimittel von 0,0500 mol/l, 6 h Kammerwasser-Turnover, 0,0340 mol/l Medikament in der vorderen Kammer zurückbleiben. Diese Endkonzentration ist mehr als 4 Mal größer als die Endkonzentration von ungebundenem Arzneimittel, die nach 6 h beobachtet wird.

[0033] Kurve C von [Fig. 2](#) stellt ein ionenkomplexiertes (gebundenes) Arzneimittel-viskoelastisches Polymer dar, in dem die Anfangskonzentration 0,100 Äquivalente/Liter (Herstellung einer Anfangsgleichgewichtskonzentration von 0,500 mol/l an ungebundenem Arzneimittel) auf 0,0354 mol/l nach einem Zeitraum von 6 h im Auge ist, was durch den Turnover von Kammerwasser verursacht wird. Diese Endkonzentration ist mehr als 4 Mal größer als die Endkonzentration an ungebundenem Arzneimittel und etwa größer als die von Kurve B. In dieser Kurve hat der viskoelastische Polymer-Arzneimittel-Komplex eine vorausgesagte kooperative Bindungskonstante von 5×10^{-2} (Hayakawa et al 1983, Macromolecules 16: 1642).

[0034] Somit kann aus [Fig. 2](#) erkannt werden, dass

zwei Bedingungen des ionenkomplexierten miotischen oder mydriatischen Arzneimittel/Polymer-Komplexes den Effekt der verzögerten Arzneimittelfreisetzung mit der Zeit im Vergleich zu ungebundenem Arzneimittel in der vorderen Kammer des Auges zeigen.

[0035] In einem dritten Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, die Mikrokapseln umfassen, welche in wässrigen Medien löslich oder quellbar sind und vorzugsweise biologisch abbaubar sind, welche selbst ein miotisches oder mydriatisches Mittel umfassen, wobei das Mittel mit der Zeit eluiert werden kann, wenn sich die Mikrokapsel langsam auflöst, zerfällt oder aufquillt. Typischerweise können solche Mikrokapseln wünschenswerterweise kleiner sein als die Wellenlänge von Licht, um so eine Lichtstreuung und eine Sehbeeinträchtigung zu verhindern. In diesem Verfahren wird das Mittel der Wahl während der Bildung der Mikrokapsel in die Mikrokapsel eingearbeitet. Da die Viskosität von Mikrokapseln typischerweise niedrig ist, kann ein viskoelastisches Polymer zugesetzt werden, um die vordere Kammer aufrechtzuerhalten.

[0036] Lösliche Mikrokapseln können von inhärent biologisch abbaubaren Polymeren, z.B. Poly-DL-lactid oder Poly-DL-lactid-co-glycolid, abgeleitet sein, welche in trockener Form zu Mikrokapseln, die ein geeignetes Mittel enthalten, verarbeitet werden können (Clarke et al., 1994, Polymer Preprints 35 (2): 73). Alternativ können lösliche Mikrokapseln von pH-empfindlichen Polymeren abgeleitet sein, wo eine Änderung im pH eine Ausdehnung der Mikrokapsel bewirken kann, was zu einem Arzneimittelabgabesystem mit verzögerter Freisetzung führt. Ein Beispiel für ein solches pH-empfindliches Polymer ist Poly(L)-lysin-alt-terephthalsäure, das bei pH-Werten von über 6 expandiert (Makino et al. 1994, Polymer Preprints 35: 54). Biologisch abbaubare Mikrokapseln, die miotisches oder mydriatisches Mittel enthalten, können unter Verwendung von Polymeren, z.B. Polylactid oder Polylactid-co-glycolid, die sich nach einem Zeitraum zersetzen, hergestellt werden.

[0037] In einem vierten Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, die lösliche Copolymermicellen umfassen, welche ein miotisches oder mydriatisches Mittel umfassen, wobei die Micellen einen hydrophilen und einen hydrophoben Teil umfassen und das Mittel (in seiner ungeladenen Form) in den hydrophoben Teil der Copolymermicelle absorbiert wird (Arca et al., 1994, Polymer Preprints 35: 71). Es kann erwartet werden, dass beim Gleichgewicht ein hydrophobes Arzneimittel, z.B. Phenylephrin, sich sowohl im Inneren als auch außerhalb der Copolymermicelle befindet. Wenn die Präparation in die vordere Kammer des Auges gebracht wird, kann das in-

nere Mittel, wenn das äußere Mittel entfernt ist, langsam freigesetzt werden. Solche Copolymermicellen können vorzugsweise hydrophil-hydrophob oder hydrophil-hydrophob-hydrophil im Charakter sein. Vorzugsweise sind die hydrophilen Blöcke von Ethylenoxid abgeleitet und die hydrophoben Blöcke sind von Propylenoxid abgeleitet (Ethylenoxid-Propylenoxid-Ethylenoxid-Blockcopolymeren werden unter den Namen Pluronic oder Ploxamer verkauft). Zusammensetzung, die Copolymermicellen umfassen, können mit viskoelastischen Polymer, z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, vermischt werden, um die strukturelle Integrität der vorderen Kammer aufrecht zu erhalten.

[0038] Die Menge an miotischem oder mydriatischem Mittel, die in der Zusammensetzung vorliegt, kann die Menge sein, die den gewünschten therapeutischen Effekt erzeugt; d.h., die gewünschte Pupillengröße für den gewünschten Zeitraum. Solche Mengen werden zwischen Mitteln variieren, können aber leicht unter Verwendung der Dosis-Antwort-Beziehung, die dem Fachmann bekannt ist, bestimmt werden. Die Konzentration an miotischem oder mydriatischem Mittel kann von 0,001 mg/ml bis 20 mg/ml und vorzugsweise von 0,025 mg/ml bis 10 mg/ml variieren. Als ein spezifisches, nicht-beschränkendes Beispiel kann, wenn das miotische Arzneimittel Acetylcholinchlorid ist, eine Polymer/Arzneimittel-Komplex-Formulierung unter Verwendung einer Lösung von Acetylcholinchlorid mit Acetylcholinhyaluronat hergestellt werden, wobei die Acetylcholinkonzentration 10 mg/ml sein kann und die Osmolalität auf 305 mMol/kg (305 mOsm/kg) mittels Mannit eingestellt werden kann. Als anderes nicht-beschränkendes Beispiel kann, wenn das miotische Mittel Pilocarpinhydrochlorid ist, eine Polymer/Arzneimittel-Komplex-Formulierung unter Verwendung einer Lösung von Pilocarpinhydrochlorid mit Pilocarpinhyaluronat hergestellt werden, wobei die Pilocarpinkonzentration 1 mg/ml sein kann und die Osmolalität mit Mannit auf 305 mMol/kg (305 mOsm/kg) eingestellt werden kann. Als noch ein anderes spezifisches, nicht-beschränkendes Beispiel kann unter Verwendung des mydriatischen Arzneimittels Atropinsulfat eine Lösung von Atropinhyaluronat, die Atropinsulfat enthält, hergestellt werden, wobei die Atropinkonzentration 0,3 mg/ml sein kann und die Osmolalität durch Mannit auf 305 mMol/kg (305 mOsm/kg) eingestellt werden kann. In jedem der vorangehenden Beispiele dieses Abschnitts kann das kationische Arzneimittel mit dem Polymer-Arzneimittel-Komplex in sterilem Wasser vermischt werden und dann kann die Osmolalität unter Verwendung des neutralen Mittels Mannit eingestellt werden.

[0039] Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die eine verzögerte Freisetzung von Anästhetika, wie sie oben beschrieben wurden, bereitstellen, wobei eine Freisetzung des Mittels

durch ionische Wechselwirkungen zwischen dem viskoelastischen Polymer und dem Anästhetikum vermittelt wird. Die Zusammensetzung können ein Mittel zur Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der vorderen Kammer des Auges bereitstellen.

[0040] In einem fünften Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, in denen die verzögerte Freisetzung eines Anästhetikums durch ionische Wechselwirkungen zwischen dem Anästhetikum und dem viskoelastischen Polymer erreicht wird. In besonderen Ausführungsformen kann eine Zusammensetzung ein anionisches viskoelastisches Polymer und ein kationisches Anästhetikum umfassen, wobei das kationische Mittel der Zusammensetzung, wenn es in das Auge gegeben wird, durch Verdrängung mit endogenen Natrium- oder Kaliumionen oder anderen natürlich vorkommenden Kationen freigesetzt werden kann. In einer spezifischen, nichtbeschränkenden Ausführungsform kann das anionische viskoelastische Polymer Natriumhyaluronat sein und das kationische Mittel kann Lidocainhydrochlorid sein, wobei bei der Herstellung der Zusammensetzung Natriumchlorid durch Verwendung eines Überschusses des Lidocainhydrochlorids in Gegenwart einer geringeren Menge an Natriumhyaluronat, gefolgt von Dialyse, entfernt wird. Dieser Prozess kann mehrmals wiederholt werden, um einen ionischen Lidocain-Hyaluronat-Komplex hoher Reinheit herzustellen. In einer anderen spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform kann das anionische viskoelastische Polymer Natriumchondroitinsulfat sein und das kationische Mittel kann das Anästhetikum Tetracainhydrochlorid sein, das durch Wechselwirkung von Natriumchondroitinsulfat mit Tetracainhydrochlorid kombiniert werden kann, wodurch der ionische Tetracain-Chondroitinsulfat-Komplex erhalten wird. In noch einer anderen spezifischen, nicht beschränkenden Ausführungsform kann eine Ionenaustauschwechselwirkung zwischen Natriumhyaluronat und Proparacainhydrochlorid erfolgen, was zu einem ionischen Proparacain-Hyaluronat-Komplex führt.

[0041] In einem sechsten verwandten Satz nicht-beschränkender Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, in denen die verzögerte Freisetzung von Anästhetika durch ionische Säure-Base-Wechselwirkungen zwischen dem Mittel und viskoelastischen Polymer erreicht wird. In besonderen Ausführungsformen kann eine Zusammensetzung ein saures viskoelastisches Polymer (in seiner freien Säureform) und ein basisches Anästhetikum (in seiner neutralen Aminosäureform) umfassen, wobei in diesem Fall die Zusammensetzung, wenn sie in das Auge gegeben wird, eine relativ langsame Freisetzung des Anästhetikums durch ionische Verdrängung des Arzneimittels aus existierenden Kationen bereitstellen wird. In einer spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungs-

form kann die saure viskoelastische Polymer-säure Hyaluronsäure sein, und das basische Mittel kann das neutrale Anästhetikum Lidocain sein. Wenn diese zwei Verbindungen durch eine Säure-Base-Wechselwirkung in der Zusammensetzung kombiniert werden, kann der polymere Komplex Lidocain-Hyaluronat gebildet werden. In einer anderen spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform kann Hyaluronsäure mit dem basischen Anästhetikum Proparacain in Wasser bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 50°C in Wechselwirkung gebracht werden (wobei das Proparacain durch die Polysäure protoniert wird und ein Salz des viskoelastischen Polymers gebildet wird), worauf sich Dialyse, Filtration oder Ultrafiltration zur Entfernung von nicht-umgesetztem Lidocain anschließt. Die resultierende Lidocain-Hyaluronat-Zusammensetzung kann dann alternativ entweder sterilisiert werden und auf den geeigneten pH und die geeignete Osmolalität zur Verwendung eingestellt werden (z.B. – aber nicht beschränkend – liegt der pH-Bereich zwischen etwa 6,8 und 7,8, vorzugsweise zwischen 7,2 und 7,4, und die Osmolalität ist 285 ± 55 mOsm/kg und vorzugsweise zwischen 290 und 320 mOsm/kg) oder kann durch Trocknung im Vakuum oder durch Lyophilisierung isoliert werden. In noch einer anderen spezifischen, nicht-beschränkenden Ausführungsform der Erfindung kann Hyaluronsäure mit dem Anästhetikum Proparacain in wässriger Lösung in Wechselwirkung gebracht werden, wobei ein Überschuss an Proparacain verwendet wird, sich eine Filtration und Dialyse anschließen, wodurch der ionische Polymerkomplex Proparacainhyaluronat erhalten wird.

[0042] In einem nicht-beschränkenden Beispiel, das sich auf die verzögerte Freisetzung des Anästhetikums bezieht, zeigt [Fig. 3](#) drei repräsentative Bedingungen unter Verwendung einer Kammerwasser-Turnoverrate von 1,5 µl/min (Schoenwald 1993, "Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (Kapitel 10) in Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton FL). Die Einheiten für nicht-gebundenes Anästhetikum sind in Mol pro Liter angegeben und die Einheiten für viskoelastische Polymere sind in den Einheiten Äquivalente pro Liter angegeben, die Kombinationen eines beliebigen viskoelastischen Polymers mit einem beliebigen Anästhetikum beschreiben würden. Die Anfangs-Gesamtkonzentration an Anästhetikum unter Verwendung von Lidocain als Beispiel ist 0,0085 mol/l.

[0043] Es wurde beschrieben, dass Lidocain Plasma in Konzentrationen zwischen 1 und 4 µg/ml bindet, wobei 60 bis 80% Lidocain an Protein gebunden ist (ASTRA Pharmaceutical Co.-Produktinformationsbroschüre, Xylocain (Lidocainhydrochlorid)). Unter der Annahme, dass diese Bindung ionischer Natur zwischen dem kationischen Lidocain und anionischen Gruppen im Plasma ist, wäre die erreichte Gleichgewichtskonstante für die Bindung von Lido-

cain an ein anionisches Polymer 0,433.

[0044] In [Fig. 3](#) stellt Kurve A nicht-gebundenes Anästhetikum dar, für das die Anfangskonzentration 0,00850 mol/l nach 6 h Verdünnung in der vorderen Kammer des Auges (mit einem Gesamtvolumen von 0,8 ml) auf 0,00143 mol/l reduziert ist, was durch die Turnoverrate der Kammerflüssigkeit verursacht wird. Dies ist eine Abnahme bei der Lidocainkonzentration von 83%.

[0045] Kurve B von [Fig. 3](#) stellt eine Kombination von ungebundenem Lidocain (kein viskoelastisches Polymer vorhanden) und ionenkomplexiertem (gebundenem) Anästhetikum-viskoelastisches Polymer-Komplex dar. In dieser Kurve hat der Anästhetikum-viskoelastische Polymer-Komplex eine errechnete Gleichgewichtskonstante von 0,433. Aus Kurve B ist zu ersehen, dass bei einer Anfangskonzentration von ungebundenem Anästhetikum von 0,0490 mol/l und einer Konzentration an gebundenem Anästhetikum von 0,150 Äquivalenten/Liter (produziert eine Anfangskonzentration von 0,00850 mol/l ungebundenes Lidocain) bei einem 6-stündigem Kammerwasser-Turnover, 0,00512 mol/l Lidocain in der vorderen Kammer zurückbleiben. Dies ist eine Abnahme bei der Lidocainkonzentration von 40%. Allerdings ist diese Endkonzentration mehr als 3,6 Mal höher als die Endkonzentration an ungebundenem Arzneimittel, die nach 6 Tagen beobachtet wird.

[0046] Kurve C von [Fig. 3](#) stellt ionenkomplexiertes (gebundenes) Anästhetikum-viskoelastisches Polymer unter Verwendung einer Gleichgewichtskonstante von 0,433 dar, wobei die Anfangskonzentration von 0,348 Äquivalenten pro Liter (produziert eine Anfangskonzentration von 0,0085 mol/l ungebundenes Lidocain) nach einem Zeitraum von 6 h im Auge auf 0,00621 mol/l Lidocain reduziert ist, verursacht durch den Turnover von Kammerwasser. Die Endkonzentration stellt eine moderate Reduktion der Lidocainkonzentration um 27% ab der Anfangskonzentration dar. Zusätzlich ist die letztliche Lidocainkonzentration aus dem Anästhetikum-Polymer-Komplex mehr als 4,3 Mal größer als die Endkonzentration an ungebundenem Anästhetikum und etwa 17% höher als die des ungebundenen Anästhetikums in Gegenwart des Anästhetikum-Polymer-Komplexes (Kurve B).

[0047] Somit kann aus [Fig. 3](#) gesehen werden, dass zwei Bedingungen des ionenkomplexierten Anästhetikums mit viskoelastischem Polymer den Effekt der verzögerten Freisetzung von Anästhetikum mit der Zeit im Vergleich zu ungebundenem Anästhetikum in der vorderen Kammer des Auges beweisen.

[0048] Die Menge an Anästhetikum, die in der Zusammensetzung vorliegt, kann die Menge sein, die die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt, d.h. den gewünschten Grad der Anästhesie. Solche Men-

gen werden zwischen den Mitteln variieren, können aber leicht unter Verwendung der Dosis-Antwort-Beziehung, die dem Fachmann bekannt ist, bestimmt werden. Die Konzentration an Anästhetikum kann vom 1 mg/ml bis 50 mg/ml und vorzugsweise von 5 mg/ml bis 20 mg/ml variieren. Als ein spezifisches, nicht-beschränkendes Beispiel, bei dem das Anästhetikum Lidocainhydrochlorid ist, kann eine Anästhetikum-Polymer-Komplex-Formulierung unter Verwendung einer Lösung von Lidocainhydrochlorid mit Lidocainhyaluronat hergestellt werden, worin die Lidocainkonzentration 20 mg/ml sein kann und die Osmolalität durch Mannit auf 305 mOsm/kg (305 mOsm/kg) eingestellt werden kann. Als ein anderes spezifisches, nicht-beschränkendes Beispiel, das das Anästhetikum Tetracainhydrochlorid verwendet, kann eine Anästhetikum-Polymer-Komplex-Formulierung hergestellt werden, indem eine Lösung von Tetracainhyaluronat, die Tetracainhydrochlorid enthält, hergestellt werden, wobei die Tetracainkonzentration 5 bis 20 mg/ml sein kann und die Osmolalität durch Mannit auf 305 mOsm/kg (305 mOsm/kg) eingestellt werden kann. Als noch ein anderes spezifisches, nicht-beschränkendes Beispiel, das das Anästhetikum Proparacain verwendet, kann eine Lösung von Proparacainhyaluronat, die Proparacainhydrochlorid enthält, hergestellt werden, wobei die Proparacainkonzentration 5 bis 20 mg/ml sein kann und die Osmolalität mit Mannit auf 305 mOsm/kg (305 mOsm/kg) eingestellt werden kann.

[0049] In jedem der vorangehenden Beispiele dieses Abschnitts kann das kationische Anästhetikum mit dem Polymer-Anästhetikum-Komplex in sterilem Wasser vermischt werden und die Osmolalität kann dann unter Verwendung des neutralen Mittels Mannit eingestellt werden. In noch einem weiteren spezifischen, nicht-beschränkenden Beispiel kann der Anästhetikum-Polymer-Komplex mit zusätzlicher viskoelastischer Polymerlösung vermischt werden und die Osmolalität kann unter Verwendung des neutralen Agens Mannit eingestellt werden.

[0050] Die vorliegende Erfindung stellt ferner Zusammensetzungen bereit, die für eine verzögerte Freisetzung von Anästhetika in Kombination mit miotischen oder mydriatischen Mitteln bereitstellt. Spezifischerweise umfasst die vorliegende Erfindung einen viskoelastischen Polymer-Anästhetikum-miotisches Arzneimittel-Komplex und einen viskoelastisches Polymer-Anästhetikum-mydriatisches Arzneimittel-Komplex, in dem die Freisetzung der Anästhetika und der Arzneimittel durch ionische Wechselwirkungen zwischen dem viskoelastischen Polymer und dem Anästhetika und dem miotischen oder mydriatischen Mittel vermittelt werden. Solche Zusammensetzungen stellen ein Mittel zur Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der vorderen Kammer des Auges bereit.

[0051] Da es wichtig ist, während einer ophthalmologischen Operation die Osmolalität der vorderen Kammer des Auges aufrechtzuerhalten, weisen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine solche Osmolalität auf, die ihre Einführung in das Auge die Osmolalität der vorderen Kammer nicht in nachteiliger Weise verändern kann. Die Osmolalität der natürlichen Gehalte der vorderen Kammer wurden mit 301 bis 305 mOsm/kg (301–305 mOsm/kg) beschrieben (Geigy Scientific Tables, Band 1, Herausg. C. Lentner, 8. Auflage, 1981, Basel, Schweiz). Die Osmolalität eines viskoelastischen Polymer-Arzneimittel-Ionenkomplexes könnte durch einen Überschuss an Arzneimittel in seiner Salzform (z.B. eine 3,0% Lösung von Phenylephrinchlorid ist im Vergleich zu einer 0,9 Gew.-%igen NaCl-Lösung isotonisch) oder durch eine Lösung von oder in Kombination mit einem neutralen Mittel, z.B. Glycerin (wobei eine 2,6 Gew.-%ige Lösung bezüglich einer 0,9 Gew.-%igen NaCl-Lösung isotonisch ist) oder Mannit (wobei eine 5,07% Lösung bezüglich einer 0,9 Gew.-%igen NaCl-Lösung isotonisch ist), aufrecht erhalten werden. Wenn traditionelle isotonische Lösungen verwendet werden, die Natriumionen, Kaliumionen, Calciumionen usw. enthalten, können solche Ionen frühzeitig das ionenkomplexierte Arzneimittel verdrängen, es in die Lösung freisetzen und es kann ein Überschuss des kationischen Arzneimittels zugesetzt werden müssen, um das Polymer-Arzneimittel-Gleichgewicht wieder einzustellen. In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung kann die Osmolalität der Zusammensetzungen zwischen etwa 280 und 340 mOsm/kg (280 und 340 mOsm/kg) liegen.

[0052] Um die strukturelle Integrität der vorderen Kammer des Auges aufrecht zu erhalten, müssen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ausreichend viskos sein, so dass sie verhindern, dass die Kammer während einer chirurgischen Manipulation kollabiert. Die Zusammensetzungen sollten allerdings ausreichend flüssig sein, um ihre Einführung in die vordere Kammer durch Injektion oder Extrudieren sowie ihre Entfernung (z.B. durch Ausspülen) am Ende des chirurgischen Verfahrens zu ermöglichen. Folglich ist die Viskosität einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zwischen 0,001 und 0,6 m²/s (1.000 und 60.000 centistokes) und vorzugsweise zwischen 0,0025 und 0,04 m²/s (2.500 und 40.000 centistokes). Wenn die viskoelastischen Polymeren verwendet werden, liegen die Konzentrationen an viskoelastischem Polymer vorzugsweise zwischen etwa 10 mg/ml und 30 mg/ml in wässriger (vorzugsweise isotonischer) Lösung.

5.6 Verfahren der Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen

[0053] Die Zusammensetzungen der Erfindung sind besonders nützlich, wenn sie während einer Vielzahl

von ophthalmologischen chirurgischen Verfahren eingesetzt werden, z.B. bei Verfahren, die wünschenswerter Weise durchgeführt werden, während die Pupille erweitert ist, einschließlich intrakapsulärer und extrakapsulärer Chirurgie und Fistel-bildender Verfahren, und Verfahren, die wünschenswerter Weise durchgeführt werden, während die Pupille miotisch ist, einschließlich Operation im vorderen Segment wie z.B. chirurgische Trennung von Glaskörper/Cornea-Adhäsionen, Trennung von Iris/Cornea-Adhäsionen und das Einsetzen phakischer refraktiver Implantate und sekundärer aphakischer Implantate.

[0054] Beispielsweise – und ohne Beschränkung – können erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die ein mydriatisches Mittel umfassen, in einer extrakapsulären Katarakt-Standardoperation verwendet werden, die unter topischer oder retrobulbärer Anästhesie durchgeführt wird.

[0055] Es sollte betont werden, dass eine retrobulbäre Anästhesie dazu tendiert, die Iris für erweiternde oder verkleinernde Tropfen empfindlicher zu machen (Starling Gesetz). Die mydriatische Zusammensetzung der Erfindung kann dann vor und/oder nach geeigneter Kapsulotomie in die vordere Kammer injiziert werden. Danach kann ein Ausspülen, Absaugen, eine Expression oder Phacoemulgierung des Katarakts durchgeführt werden. Dann kann das Implantat eingesetzt werden und das restliche mydriatische viskose Material kann aus dem Auge gespült werden. In solchen Verfahren kann die Zusammensetzung der Erfindung die Extraktion der Linse und eine Implantatanordnung unterstützen.

[0056] In einem anderen nicht-beschränkenden Beispiel können miotische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung in myopischen refraktären Standard-Implantatanordnungsverfahren verwendet werden. Nach Durchführung einer Paracentese kann die miotische Zusammensetzung in die vordere Kammer injiziert werden. Dann kann ein Eingangsschnitt gemacht werden, das Implantat kann positioniert werden und die Wunde kann genäht werden, und die viskose miotische Zusammensetzung kann aus dem Auge gespült werden.

[0057] Die Verwendung von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bietet eine Reihe von Vorzügen. Erstens, die vorliegende Erfindung stellt eine Zusammensetzung bereit, die gleichzeitig mechanische und pharmazeutische Aktivitäten bietet, welche in der ophthalmologischen Chirurgie einsetzbar sind. Zweitens, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können verwendet werden, um einen seit langem bestehenden Bedarf für ein Mittel zur Bereitstellung einer verzögerten Freisetzung von miotischen oder mydriatischen Mitteln während einer Operation zu befriedigen. Drittens, die Zusammensetzungen

der Erfindung können einen Anstieg beim intraokularen Druck verhindern oder reduzieren, welcher mit der Verwendung einer viskoelastischen Lösung assoziiert sein kann, die kein miotisches Mittel enthält. Viertens, die Verwendung von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann eingesetzt werden, um eine vordere oder hintere Synechie zu verhindern, indem die Pupille während der unmittelbar auf die Operation folgenden Phase erweitert gehalten wird.

[0058] Darüber hinaus gibt es während einer herkömmlichen Operation mit dem Verlust der Kammer und der Hypotonie einen Verlust des Iristonus und -funktion. Da die viskosen Zusammensetzungen der Erfindung die Kammer und zu einem gewissen Grad den intraokularen Druck aufrechterhalten und über eine längere Zeit mit der Iris in Kontakt stehen, wird ein Speichereffekt entwickelt, so dass die Kameraufrechterhaltung, ein verstärkter Iristonus und eine verstärkte Reaktion und Arzneimittelabgabe gleichzeitig erreicht werden. Insbesondere wenn eine Miose gewünscht ist, kann der Langzeiteffekt von Miotika das druckerhöhende Potential des viskoelastischen Mittels glätten.

[0059] In einer weiteren nicht-beschränkenden Ausführungsform sind viskoelastisches Polymer-Anästhetikum umfassende Zusammensetzungen der Erfindung besonders einsetzbar, wenn sie in der Kataraktchirurgie, Glaukomchirurgie und anderen intraokularen Verfahren eingesetzt werden. Beispielsweise wird eine topische Anästhesie verwendet, um die Cornea- und Conjunctiva-Oberfläche zu anästhesieren. Dann wird eine Paracentese durchgeführt, um eine langsame Drainage der vorderen Kammer zu ermöglichen, die durch die viskoelastische Polymer-Anästhetikum-Komplex-Kombination an der Paracentesestelle ersetzt ist. Die Kammer wird zu dem gewünschten Level vertieft und das chirurgische Verfahren begonnen.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung, die ein viskoelastisches Polymer und eine wirksame Menge eines Anästhetikums umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur intracameralen Verwendung in einer Ophthalmologische Operation.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das viskoelastische Polymer sauer und das Anästhetikum basisch ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das viskoelastische Polymer anionisch und das Anästhetikum kationisch ist.

4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei das viskoelastische Polymer und das Anästhetikum einen viskoelastischen Polymer-Anästheti-

kum-Komplex bilden.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung des viskoelastischen Polymers und des Anästhetikums außerdem ein Arzneimittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus miotischen und mydriatischen Mitteln, umfasst.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die miotischen und mydriatischen Mittel aus der Gruppe, bestehend aus Atropin, Pilocarpin, Phenylephrin, Isopilocarpin, Acetylcholin, Atropinsulfat, Pilocarpinhydrochlorid, Phenylephrinhydrochlorid, Acetylcholinchlorid, Pilocarpinhydrochlorid und Isopilocarpinhydrochlorid, ausgewählt werden.

7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das viskoelastische Polymer aus der Gruppe, bestehend aus einem oder mehreren der Folgenden: Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatan-sulfat, Carboxymethylcellulose, Heparansulfat, Heparin, Keratansulfat, Carboxymethylhydroxyethylcellulose, Cellulosesulfat, Cellulosephosphat, Carboxymethylguar, Carboxymethylhydroxypropylguar, Xanthangummi, Gellangummi, Welangummi, Rhamsangummi, Agarose, Furcellaranpektinen, Gummiarabikum, Tragakanthgummi, Carrageenanen, Stärkephosphaten, Glycoaminoglycanen, Polysacchariden, Polypeptiden und Polymeren von Acrylamid, N-Vinylpyrrolidon, Dimethylacrylamid, Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäureanhydrid, Vinylsulfonsäure, Vinylphosphonsäure, 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, Vinylphosphonsäure und 2-Methacryloyloxyethylsulfonsäure, ausgewählt wird.

8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Anästhetikum aus der Gruppe, bestehend aus Lidocain, Proparacain, Tetracain, Phenacain, Naepain, Kokain, Butoxycain, Bupivacain, Butacain, Butanilicain, Butoxycain, Carticain, Cyclomethylcain, Dibucain, Dimethocain, Etidocain, Formcain, Hexylcain, Hydroxytetracain, Leucinocain, Mepivacain, Meprylcain, Metabutoxycain, Myrtecain, Octacain, Orthocain, Oxethazin, Parethoxycain, Piperocain, Piridocain, Pirllocain, Procain, Propanocain, Propipocain, Propoxycain, Pseudocain, Pyrrocain, Ropivacain, Tolylcain, Tricain und Trimecain, ausgewählt wird.

9. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das viskoelastische Polymer viskoelastische Hyaluronsäure ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Hyaluronsäure ein Molekulargewicht zwischen 1.000.000 und 5.000.000 Dalton hat.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, wobei die Hyaluronsäure in ihrer freien Säureform vorliegt.

12. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, wobei die Hyaluronsäure in Form ihres Natriumsalzes vorliegt.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Lidocain oder ein Salz davon ist.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei Lidocain in seiner neutralen basischen Form vorliegt.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei Lidocain in Form seines Hydrochloridsalzes vorliegt.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die Hyaluronsäure und Lidocain als Lidocain-Hyaluronat-Ionenkomplex bereitgestellt werden.

17. Verwendung nach Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Tetracain oder ein Salz davon ist.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das viskoelastische Polymer und das Anästhetikum als Tetracain-Chondroitinsulfat-Ionenkomplex bereitgestellt werden.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Proparacain oder ein Salz davon ist.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Hyaluronsäure and Proparacain als Proparacain-Hyaluronat-Ionenkomplex bereitgestellt werden.

21. Verwendung nach Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Phenacain oder ein Salz davon ist.

22. Verwendung nach Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Cocain oder ein Salz davon ist.

23. Verwendung nach Ansprüche 9 bis 12, wobei das Anästhetikum Naepain oder ein Salz davon ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

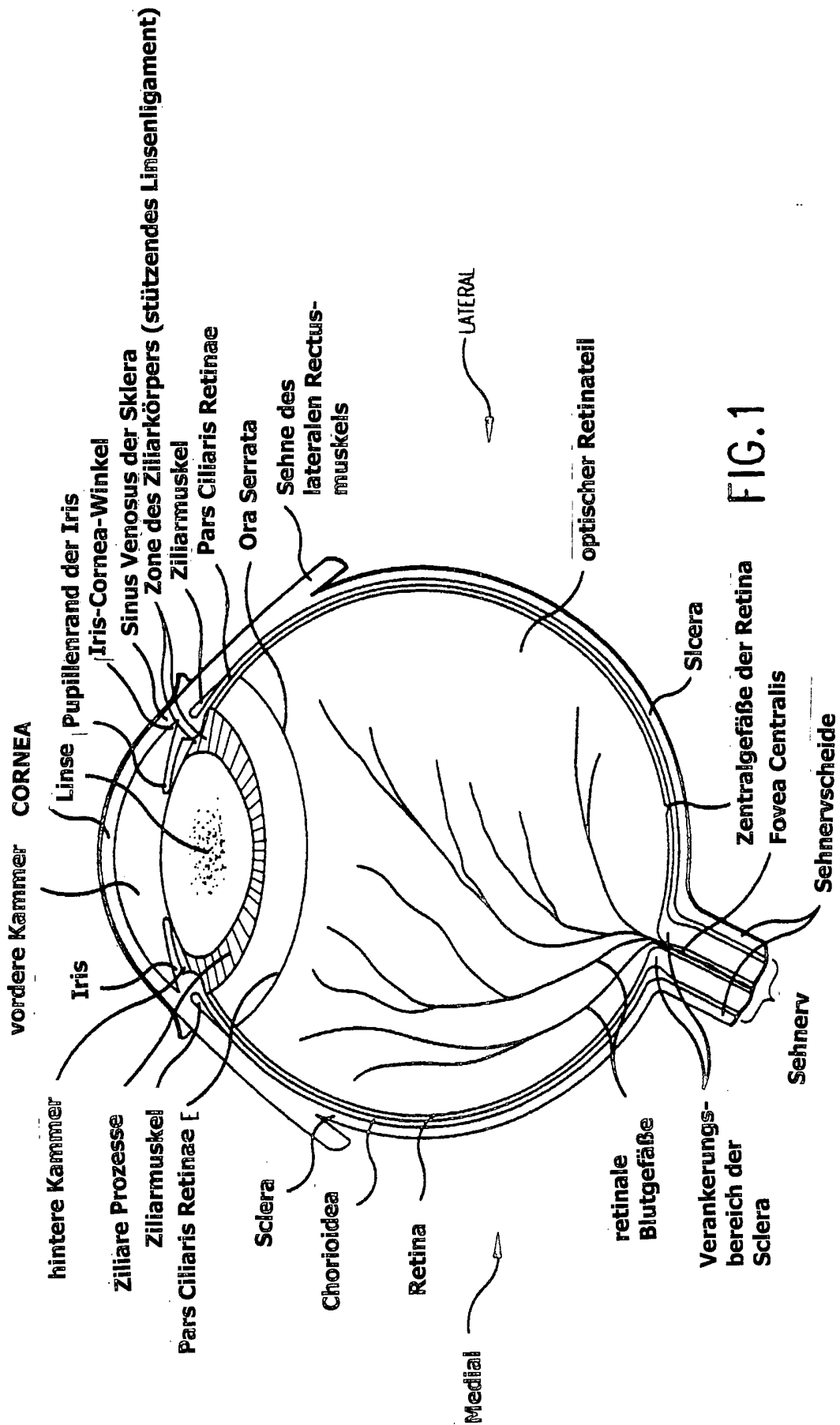


FIG.1

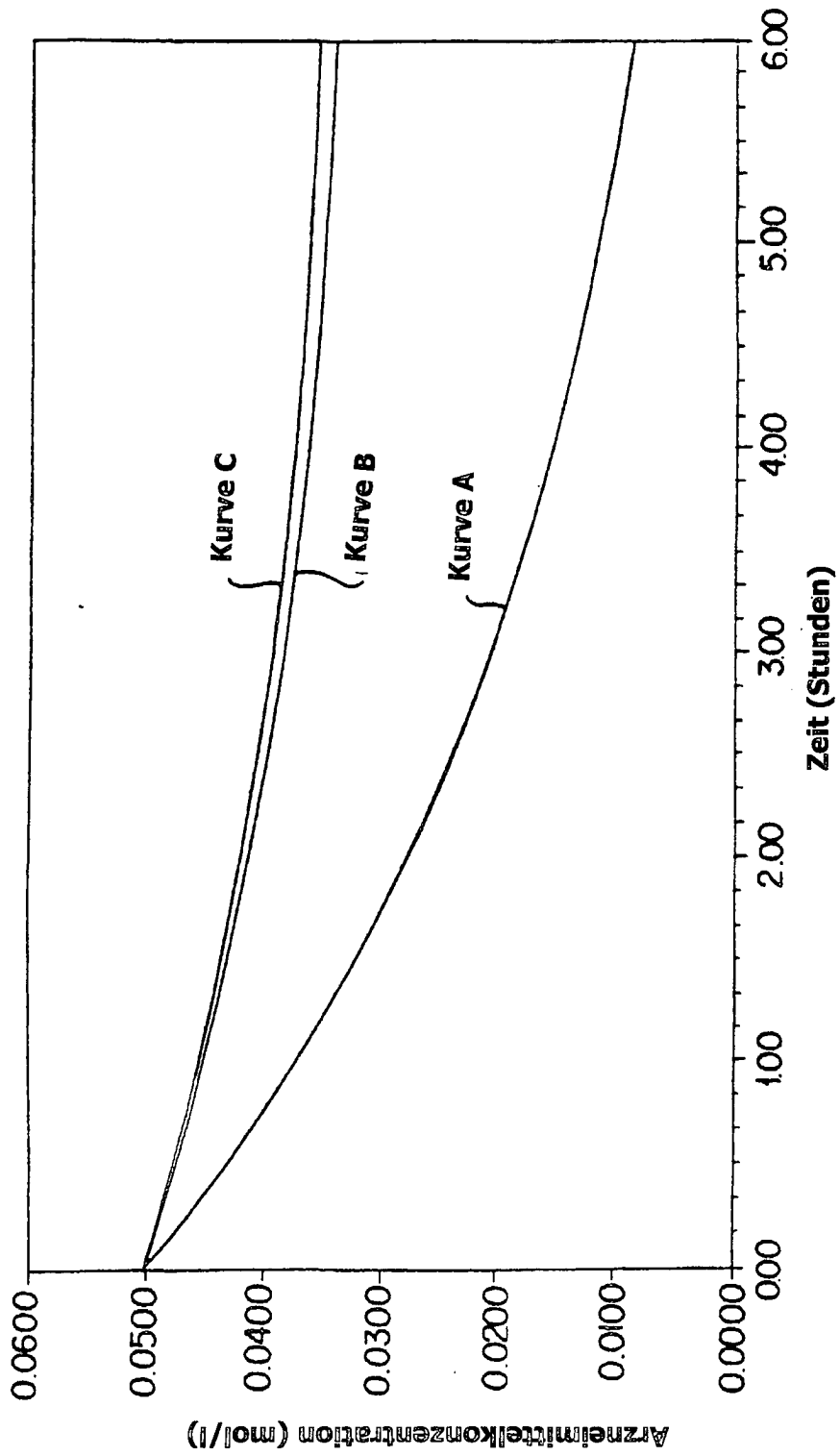


FIG. 2

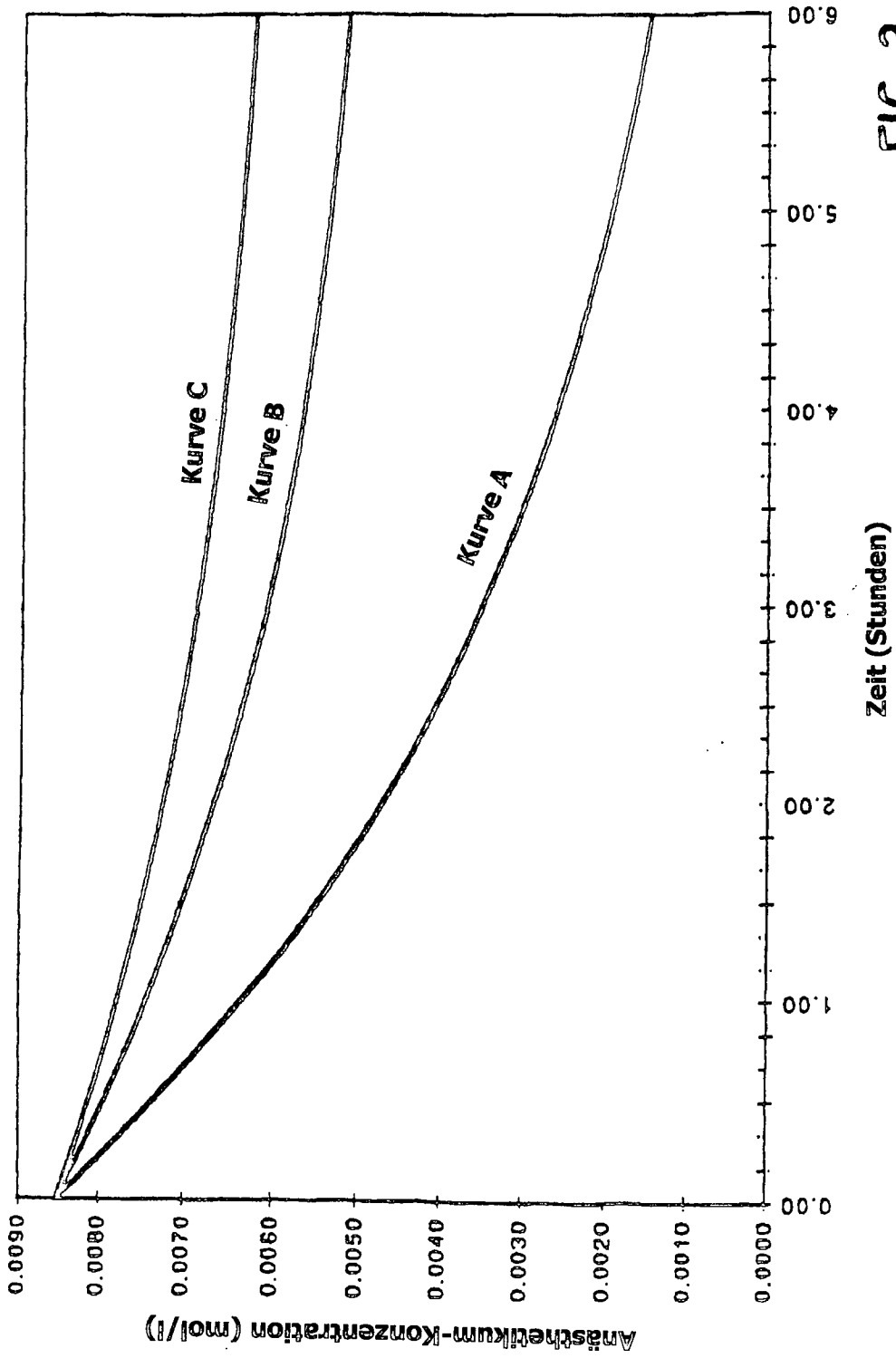


FIG. 3