



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333367

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20024221	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.07.09 PCT/US2001/21552
(22)	Inng.dag	2002.09.04	(85)	Videreføringsdag	2002.09.04
(24)	Løpedag	2001.07.09	(30)	Prioritet	2000.07.14, US, 218200
(41)	Alm.tilgj	2002.10.28			
(45)	Meddelt	2013.05.13			
(73)	Innehaver	Allergan Inc, P O Box 19534, US-CA92612 IRVINE, USA			
(72)	Oppfinner	Orest Olejnik, 5 Addington Place, US-CA92679 COTO DE CAZA, USA Edward D S Kerslake, 26 Mount Vernon Street, Charlestown, MA 02129, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Blandinger inneholdende et oftalmisk preparat omfattende 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0012137 A1 EP 0426390 A2 US 3300511 A EP 0550921 A1			
(57)	Sammendrag				

Blandinger egnet for å bedre effektiviteten til alfa-2-adrenerge agonistkomponenter inkluderer bærerkomponenter, alfa-2-adrenerge agonistkomponenter og løselighetsøkende komponenter som bidrar til å løseliggjøre de alfa-2-adrenerge agonistkomponentene. I én utførelse inkluderer de alfa-2-adrenerge agonistkomponentene alfa-2-adrenerge agonister. I en annen utførelse inkluderer de løselighetsøkende komponentene karboksymetylcellulose.

Kryssreferanser til relatert søknad

Denne søknaden krever fordelen av U.S. provisorisk søknad 60/218.200 innlevert 14. juli, 2000.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen angår blandinger inneholdende 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat også kalt "Brimonidintartrat" som er en alfa-2-adrenerg agonistkomponent. Mer spesielt angår oppfinnelsen blandinger der 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat har økt løselighet ved de terapeutisk effektive konsentrasjonene.

Alfa-2-adrenerge agonistkomponenter inkluderer kjemiske enheter, slik som forbindelser, ioner, komplekser og lignende, som er effektive til å virke på eller binde til alfa-2-adrenerge reseptorer og tilveiebringe en terapeutisk effekt. Alfa-2-adrenerge agonistkomponenter betyr agonistene og enhver og alle forløpere derav, metabolitter derav og kombinasjoner derav. Én av de vedvarende utfordringene ved å formulere blandinger med alfa-2-adrenerge agonistkomponenter er å gjøre slike komponenter mer effektive. For eksempel drar alfa-2-adrenerge agonistkomponenter i flytende blandinger ofte fordel av å være løselige i de flytende bærerene i slike blandinger. Slik løselighet fremmer ensartet og nøyaktig administrering.

I tillegg bør de dispenserte eller administrerte alfa-2-adrenerge agonistkomponentene fordelaktig være løselige i biologiske systemer eller miljøer, for eksempel for effektiv eller økt *in vivo*-diffusjon gjennom cellemembraner eller lipiddobbelte lag. Noen alfa-2-adrenerge agonistkomponenter med høyere pKa'er, for eksempel høyere enn ca. 7, har en tendens til å diffundere veldig bra gjennom lipidmembraner ved pH-verdier nær deres pKa, fordi de i slike tilfeller er vesentlig uioniserte i nøytrale til alkaliske biologiske miljøer. Imidlertid blir noen av disse alfa-2-adrenerge agonistkomponentene uløselige ved nøytrale til alkaliske biologiske pH-verdier. Slik uløselighet kan redusere membrandiffusjonsegenskaper, gjøre de alfa-2-adrenerge agonistkomponentene mindre effektive og/eller deres terapeutiske effekter mer variable ved en gitt dosering. Videre har løseliggjorte alfa-2-adrenerge

agonistkomponenter andre fordeler, for eksempel redusert irritasjon i vev som interagerer med alfa-2-adrenerge agonistkomponenter.

WO 0012137 A1 beskriver en oftalmisk løsning inneholdende alfa-2-adrenerg agonistkomponenter, som brimodintartrat 0,2% (vekt/volum), løselighetensøkende komponenter som natriumkarboksymetyl cellulose 0,5% (vekt/volum) og sulfobutyleter β -cyclodextrin 1% (vekt/volum), samt en stabilisator klordioksid 50 ppm (vekt/volum).

EP 0426390 A2 beskriver en oftalmisk løsning inneholdende alfa-2-adrenerg agonistkomponenter, som brimodintartrat, en bærer og vann med pH på 4,5 til 7,4. Bæreren kan være karboxymetyl cellulose, en løselighets økende komponent, eller poloksamer som er et oppløselighetøkende middel.

US 3300511 A beskriver en topisk sammensetning inneholdende 2-(2',4',6'-trimetylbenzyl)imidazolin 0,3% (vekt/volum), hydroksyetylstivelse cellulose 0,7% (vekt/volum) og vann.

EP 0550921 A1 beskriver en oftalmiske løsning inneholdende alfa-2-adrenerg agonistkomponenter som tramazolin, tetrahydrazolin, apraclonidin, naphazolin eller xylometazolin og poloksamer 407 og polysorbat 20 i vann som.

Det er fortsatt et behov for nye blandinger inneholdende alfa-2-adrenerge agonistkomponenter.

Oppsummering av oppfinnelsen

Nye alfa-2-adrenerge agonistkomponent-inneholdende blandinger har blitt oppdaget. De foreliggende blandinger inneholder bestemte stoffer som i hvert fall er effektive til å hjelpe eller assistere med å løseliggjøre 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat i sammensetningene, og fortrinnsvis i miljøer som blandinger administreres eller introduseres til, for eksempel biologiske miljøer slik som menneskeøyet. Fortrinnsvis gjør løseliggjøring av 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen transport av slike komponenter over lipidmembraner enklere. I tillegg muliggjør slik løseliggjøring

fortrinnsvis tilveiebringelse av mer troverdige og reproduerbare doseringsformer av legemidlet. Dessuten har det blitt oppdaget 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartratinneholdende blandinger som inkluderer preservativer som tilveiebringer vesentlige fordeler, for eksempel reduserte, ugunstige interaksjoner med 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat og/eller med pasientene som blandingene administreres til, samtidig som preserverende effektivitet blir opprettholdt.

De foreliggende blandinger øker fortrinnsvis effektiviteten til 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat ved å øke vannløseligheten, fortrinnsvis ved basiske pH-verdier høyere enn pH 7. De foreliggende blandinger inkluderer, i tillegg til 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat, en løselighetsøkende komponent, natriumkarboksymetylcellulose i mengder som er effektive for å øke løseligheten til 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat. Fortrinnsvis er 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat mer løselige i de foreliggende blandinger som har pH-verdier for eksempel på ca. 7 eller mer, i forhold til lignende blandinger uten natriumkarboksymetylcellulose.

Karboksymetylcellulosen er tilstrekkelig anionisk for å interagere med eller på annen måte affisere, spesielt øke, løseligheten til de 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat. Denne interaksjonen er fortrinnsvis tilstrekkelig for å gjøre 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat hovedsakelig helt løselig ved terapeutisk effektive konsentrasjoner. Mengden av karboksymetylcellulose i blandingen er i området 0,2 % (vekt/volum) til 0,6 % (vekt/volum).

Blandingene inkluderer bærerkomponenter, for eksempel vandige, flytende bærerkomponenter. I én utførelse har blandingene pH-verdier på ca. 7 eller høyere, fortrinnsvis ca. 7 til ca. 9, og er oftalmisk akseptable.

En foretrukket utførelse er en blanding tilveiebragt som inkluderer 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat i en mengde som er effektiv for å tilveiebringe minst én terapeutisk gevinst hos en pasient som blandingen administreres til, karboksymetylcellulos i en konsentrasjon på 0,2 % (vekt/volum) til 0,6 % (vekt/volum) for å øke løseligheten til den 5-brom-6-(2-imidazolin-2-

ylamino)kinoksalintartrat og en vandig, flytende bærerkomponent.

I en foretrukket utførelse er de foreliggende blandingerne oftalmisk akseptable, f.eks. har ikke blandingerne skadelige eller toksiske egenskaper som kan skade øyet til mennesket eller dyret som blandingerne administreres til.

I et annet bredt aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebragt blandinger som innbefatter en 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat og en preserverende komponent i en effektiv mengde som i hvert fall hjelper til med å preservere blandingerne. Fortrinnsvis inkluderer de preserverende komponentene oksy-klor komponenter, slik som forbindelser, ioner, komplekser og lignende som er egnet biologisk, kjemisk stabile og som ikke vesentlig eller signifikant affiserer 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat i blandingerne eller pasientene som blandingerne administreres til ugunstig. Slike blandinger er fortrinnsvis vesentlig frie for syklodekstriner i blandingerne eller pasientene som blandingerne administreres til.

Ytterligere fordeler og aspekter i den foreliggende oppfinnelsen synliggjøres i den følgende detaljerte beskrivelsen og kravene.

Kort beskrivelse av figuren

Figur 1 er en graf av løselig Brimonidintartrat versus pH ved ulike konsentrasjoner av karboksymetylcellulose.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnelsen angår en terapeutisk effektivt vandig oftalmisk preparat omfattende:

opptil 0,1451% (vekt/volum) 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat, og

0,2 – 0,6 % (vekt/volum) natriumkarboksymetylcellulose,

Kjennetegnet ved at preparatet har en pH på 7,0 eller høyere, og at 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartratet er løselig i blandingen ved 21 °C.

Foretrukket er preparatet over som omfatter 0,10% (vekt/volum) 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat.

Preparatet over kan videre omfatter et konserveringsmiddel valgt fra gruppen bestående av en oksy-klor-komponent som for eksempel en klorittkomponent og en kvaternær ammoniumforbindelse som for eksempel et benzalkoniumklorid i en mengde effektiv til minst å bidra til konservering av preparatet.

Foretrukket er preparat som beskrevet over som ikke inneholder cyclodekstriner.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en oppløselighetsforbedrende komponent i et vandig preparat omfattende:

et tartrat av 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalin;

en kloritt forbindelse i en effektiv mengde til i det minste å assistere i konservering av preparatet;

en væskebasert bærerkomponent og

nevnte oppløselighetsforbedrende komponent for å øke oppløseligheten av nevnte tartrat i nevnte væskebaserte bærekomponent,

hvor nevnte oppløselighetsforbedrende komponent ikke er cyclodextrin og videre omfatter karboksymetylcellulose.

Foretrukket er anvendelsen som beskrevet over hvor den oppløselighetsforbedrende komponenten er til stede i en mengde på fra 0,2% (vekt/volum) til 0,6% (vekt/volum).

Foretrukket er også anvendelsen over hvor kloritt-komponenten er til stede i en mengde på 500 ppm (vekt/volum) eller mindre, som for eksempel 10 ppm (vekt/volum) til 200 ppm (vekt/volum)..

Foretrukket er også anvendelsen over hvor preparatet videre omfatter en annen konserveringsmiddelkomponent enn kloritt-komponenten i en mengde effektiv til i det minste å bidra til konservering av preparatet, som for eksempel valgt fra gruppen bestående av sorbinsyre, benzalkoniumklorid, klorbutol, alkylestere av p-hydroksybenzosyre og blandinger derav..

Foretrukket er også anvendelsen over hvor den væskebaserte bæreren har en pH på 7 eller høyere, som for eksempel en pH i et område på 7 til 9.

Foretrukket er også anvendelsen over hvor preparatet er oftalmisk akseptabelt.

For å sikre at pH til den vandige, flytende bærerkomponenten, og derfor pH til blandingen, opprettholdes innenfor det ønskede området, kan den vandige, flytende bærerkomponenten inkludere minst én bufferkomponent. Selv om enhver egnet bufferkomponent kan bli anvendt, er det foretrukket å selektere en komponent slik at det ikke produseres en signifikant mengde av klordioksid eller utvikles signifikante mengder av gass, slik som CO₂. Det er foretrukket at bufferkomponenten er uorganisk. Alkalimetall og alkaliske jordmetallbufferkomponenter anvendes fordelaktig i den foreliggende oppfinnelsen.

En hvilken som helst egnet oftalmisk akseptabel tonisitettskomponent eller -komponenter kan bli anvendt, gitt at slik komponent eller komponenter er kompatible med de andre bestanddelene av den flytende, vandige bærerkomponenten og ikke har skadelige eller toksiske egenskaper som kan skade mennesket eller dyret som de foreliggende blandingene administreres til. Eksempler på egnede tonisitettskomponenter inkluderer natriumklorid, kaliumklorid, mannitol, dekstrose, glyserin, propylenglykol og blandinger derav. I én utførelse velges tonisitettskomponenten fra uorganiske salter og blandinger derav.

De foreliggende blandingene kan passende bli presentert som løsninger eller suspensjoner i vandige væsker eller ikke-vandige væsker, eller som olje-i-vann eller vann-i-olje flytende emulsjoner. De foreliggende blandingene kan inkludere én eller flere ekstra ingredienser slik som fortynningsmidler, smaksstoffer, overflateaktive agenser, fortykkingsmidler, smøremidler og lignende, for eksempel slike ekstra ingredienser som anvendes konvensjonelt i blandinger av den samme generelle typen.

De foreliggende blandingene i form av oljeaktige suspensjoner kan bli formulert i en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje slik som flytende parafin. Slike suspensjoner kan inneholde et fortykkingsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsstoffer, slik som de som er nevnt ovenfor, og smaksstoffer kan bli tilsatt for

å tilveiebringe en tiltalende oral fremstilling.

De foreliggende blandinger kan også være i form av olje-i-vann emulsjoner. Den oljeaktige fasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel Olivenolje eller Arakisolje, eller en mineralolje, for eksempel flytende parafin, og lignende og blandinger derav. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummi, for eksempel gummi arabicum eller tragantgummi, naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soyabønnelecitin, og estere eller delestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, for eksempel sorbitan mono-oleat, og kondensasjonsprodukter av de nevnte delestene med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylsorbitan mono-oleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings- og smaksstoffer.

De foreliggende blandinger i form av siruper og eliksirer kan bli formulert med søtningsstoffer, for eksempel som beskrevet annensteds heri. Slike formuleringer kan også inneholde et beroligende middel og smaks- og fargestoffer.

Det spesifikke dosenivået for ethvert menneske eller dyr er avhengig av mange faktorer inkludert aktiviteten til den aktive komponenten som er anvendt, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, kur, administreringstidspunktet, administreringsveien, utskilleleshastigheten, legemiddelkombinasjonen og alvorlighetsgraden av den bestemte tilstanden som gjennomgår terapi.

Eksempel 1

Brimonidintartrat har en pKa på ca. 7,78. pH-løselighetsprofilen til 0,5 % (vekt/volum) Brimonidintartrat i en formulering, oftalmisk løsning, ble bestemt i pH-område fra ca. 5 til ca. 8 ved 23 °C. Tabell 1. Det skal bli forstått at andre konsentrasjoner av adrenerge agonister enn 0,5 % kan bli anvendt, så lenge som de har terapeutisk aktivitet. Likeledes kan temperaturen bli variert, for eksempel kan løselighetskurver bli utført ved 37 °C (98,6 °F). Formuleringebæreren ble fremstilt ved å først løse opp polyvinylalkohol (PVA) i vann. PVA ble satt til ca. 1/3 av den nødvendige totalmengden av rensert vann med konstant røring. Slurryen ble rørt i 20-30 minutter og deretter oppvarmet til 80-95 °C med konstant røring. Blandingen ble fjernet fra varmekilden i løpet av 1 time etter å ha nådd temperaturen på 80-90 °C og rørt i ytterligere 10 minutter for å sikre homogenitet (Del I). De andre ingrediensene i den

oftalmiske løsningen, bortsett fra Brimonidintartrat, ble løst opp i en separat beholder med ytterligere 1/3 av den nødvendige totalmengden av rensset vann (Del II). PVA-blandingen (Del I) ble deretter overført kvantitativt til Del II ved anvendelse av flere skyllevolumer med rensset vann. Løsningen ble justert til sluttvolumet med rensset vann uten pH-justering.

Brimonidintartrat ble veid og overført til et 10 ml testrør inneholdende 5 ml av formuleringsbæreren beskrevet ovenfor. pH til hver prøve ble deretter justert til en ønsket verdi ved å anvende fortynnet natriumhydroksid og/eller fortynnet saltsyre. Prøvene ble plassert i et stativ på en røreplate og rørt ved høy hastighet for å oppnå jevn blanding i 2 dager; et skille ble plassert mellom stativet og røreplaten for å hindre varmediffusjon fra røreplaten til prøvene. Temperaturen i laboratoriet ble monitorert i løpet av studien og ble funnet å være 23 ± 1 °C.

På slutten av to dager med røring ble pH-verdien i hver prøve målt, og deretter ble ca. 1 ml av hver prøve plassert i et mikrosentrifugerør (polypropylen) og sentrifugert ved 4.000 rpm i 10 minutter. Supernatanten ble filtrert gjennom en 1 µm filterenhet (Whatman, 13 mm, PTFE). De første 3-4 dråpene av filtratet ble kastet; resten av filtratet ble samlet opp og fortynnet kvantitativt med HPLC mobil fase. Den fortyndede prøven ble deretter injisert direkte på HPLC-kolonnen (Dupont Zorbax, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm) for Brimonidintartrattest for å kvantifisere mengden av Brimonidintartrat. En kontroll av 10,05 % Brimonidintartrat ble fremstilt i formuleringsbæreren ved pH 6,3-6,5 og undersøkt før (ubehandlet) og etter (behandlet) sentrifugering og filtrering. Dette ble gjort for å evaluere det potensielle tapet av Brimonidintartrat i disse to trinnene av prøvefremstillingen. For å sikre reproduserbarhet ble studien repetert på påfølgende dager.

Tabell I. 0,5 % Brimonidintartrat i oftalmisk løsning.

Ingrediens	Prosent (vekt/volum)
Brimonidintartrat	0,50
Benzalkoniumklorid, NF	0,0050
Polyvinylalkohol, USP	1,4

Natriumklorid, USP	0,66
Natriumsitrat, dihydrat, USP	0,45
Saltsyre, NF eller natriumhydroksid, NF for pH-justering	5-8
Renset vann, USP	QS

Løselighetsdataene for Brimonidintartrat i formuleringsbærerene er presentert i Tabell II. Resultatene viser at løseligheten til Brimonidintartrat er svært pH-avhengig og spenner over mer enn to logaritmer over pH-området på 5-8. Løseligheten avtar raskt etter som pH øker. Resultatene for de behandlede og ubehandlede kontrollene er veldig like, som indikerer at sentrifugering og filtrering ikke forårsaker noe signifikant tap av Brimonidintartrat. De to løselighetsprofilene fremskaffet på påfølgende dager stemmer overens med hverandre.

Tabell II. Løselighet av Brimonidintartrat i den oftalmiske løsningen over pH-område på 5 til 8.

Prøve	STUDIE 1		STUDIE 2	
	pH ^a	Løselighet ^e	pH ^a	Løselighet ^e
1	5,55	≥ 164,4 ^b	5,50	≥ 200,6 ^b
2	5,92	132,6	5,92	160,8
3	6,14	30,4	6,06	50,1
4	6,57	7,55	6,90	3,19
5	7,00	2,69	7,40	1,19
6	7,45	1,17	7,77	0,63
7	7,83	0,62	7,86	0,58
8	-	-	7,88	0,54
Kontroll/(ubehandlet)	-	0,486 ^c	-	-
Kontroll/(behandlet)	-	0,484 ^d	-	-

^a Målt etter omrøring i to dager før uttak av prøve for sentrifugering og filtrering.

^b Representerer teoretisk konsentrasjon basert på prøvevekt. Prøveløsningen var klar, hvilket indikerte at alt Brimonidintartratet hadde blitt løst opp.

^c Konsentrasjon av Brimonidintartrat i kontroll før sentrifugerings- og filtreringstrinn.

- ^d Konsentrasjon av Brimonidintartrat i kontroll etter sentrifugerings- og filtreringstrinn.
^e % vekt/volum.

Eksempel 2

pH-løselighetsprofilene av Brimonidintartrat ble bestemt i blandinger (løsninger) inneholdende SEC'er og oksy-klor komponenter. Spesielt ble effektene av natriumkarboksymetylcellulose (CMC), en SEC, på løseligheten til Brimonidintartrat bestemt ved ulike pH-betingelser. De ulike konsentrasjonene av CMC som ble testet med Brimonidintartrat var 0 %, 0,056 %, 0,17 %, 0,5 %, 1,5 % (vekt/volum), Tabell III.

Prøvene som ble testet inneholdt også isotoniske komponenter, bufferkomponenter og stabilisert klordioksid (Purite™), Tabell III. Natriumkarboksymetylcellulose, natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumkloriddihydrat og magnesiumkloridheksahydrat hadde USP-kvalitet. Borsyre og natriumboratdekahydrat var av NF-kvalitet.

Tabell III

	Prøve 1	Prøve 2	Prøve 3	Prøve 4	Prøve 5
Brimonidintartrat	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 % (vekt/volum)
CMC	0,0 %	0,056 %	0,17 %	0,5 %	1,5 % (vekt/volum)
Stabilisert klordioksid ^a	0,005 %	0,005 %	0,005 %	0,005 %	0,005 % (vekt/volum)
Natriumklorid	0,58 %	0,58 %	0,58 %	0,58 %	0,58 % (vekt/volum)
Kaliumklorid	0,14 %	0,14 %	0,14 %	0,14 %	0,14 % (vekt/volum)
Kalsiumklorid, dihydrat	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 % (vekt/volum)
Magnesiumklorid, heksahydrat	0,006 %	0,006 %	0,006 %	0,006 %	0,006 % (vekt/volum)
Borsyre	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 % (vekt/volum)
Natriumtetraborat, dekahydrat	0,14 %	0,14 %	0,14 %	0,14 %	0,14 % (vekt/volum)

^a Solgt under varemerket Purite™ av Allergan, Inc.

Hver prøve (1 til og med 5) ble utsatt for forskjellige pH-verdier fra ca. 7 til ca. 10. Rørene inneholdende prøveløsningene ble plassert på en laboratorierotator og fikk ekvilibrere i 15 dager ved romtemperatur (~21 °C). Prøveløsningene ble filtrert ved å anvende et 25 mm diameter sprøytefilter av polysulfoncelluloseacetat med 0,45 µm porestørrelse. De filtrerte løsningene ble undersøkt for Brimonidin.

Konvensjonelle HPLC- og deteksjonsteknikker ble anvendt for å detektere og bestemme konsentrasjonene av løselig Brimonidintartrat. Tabell IV. Løseligheten er plottet mot pH for hver CMC-konsentrasjon. De eksperimentelle datapunktene ble tilpasset en modifisert Henderson-Hasselbalch likning ved å anvende en ikke-lineær minste kvadraters metode (Deltagraf versjon 4,0 DeltaPoint, Inc.), Figur 1. R²-verdiene viser at fortrefeligheten av tilpasningen mellom de eksperimentelle verdiene og den teoretiske likningen er bedre enn 0,991.

Tabell IV

pH	Løselighet av Brimonidintartrat (%)				
	0 % CMC	0,056 % CMC	0,17 % CMC	0,5 % CMC	1,5 % CMC
6,67		0,9302		1,4464	
6,68	1,4256		1,4200		
6,93			0,7302		
7,10				0,3693	
7,11	0,2064	0,2828			
7,35					0,1904
7,56				0,1451	
7,68	0,0786				
7,77		0,0721			
7,81			0,0735		
8,10					0,0498
8,46				0,0313	
8,50	0,0286				
8,55			0,0328		
8,67					0,0311
9,93		0,0234			
9,94				0,0250	
10,05			0,0241		
10,09	0,0218				
10,11					0,0222

Figur 1 viser tydelig at løseligheten til Brimonidintartrat har en tendens til å øke med økende CMC-konsentrasjoner. Ved pH 7,5 resulterte for eksempel prøven med 0 % CMC i 1000 ppm av Brimonidintartrat; 0,056 % CMC, 1300 ppm; 0,17 % CMC, 1300 ppm; og 0,5 %, 1600 ppm. Ved pH 7,5 resulterte prøven med 1,5 % CMC i ca. 1400 ppm, som er lavere enn den til en lignende løsning med CMC på 0,5 %. Det er på dette punktet ukjent hva som kan være årsaken til denne observasjonen. Uansett er Brimonidintartrat mer løselig i løsning med en 1,5 % CMC enn med ingen CMC.

CMC er også effektiv for å løseliggjøre Brimonidintartrat i et biologisk miljø, for eksempel det biologiske miljøet i hornhinnen.

Eksempel 3

Brimonidintartratedimerer

Brimonidintartrat ble tilsatt et testrør inneholdende en blanding inkludert kloritt. Testrøret fikk ekvilibrere i ti dager. Prøver fremskaffet fra testrøret ble analysert. Det ble observert at en del av Brimonidintartratmonomerenhetene konjugerte for å danne dimerer.

Selv om denne oppfinnelsen har blitt beskrevet med hensyn på ulike spesifikke eksempler og utførelser, skal det bli forstått at oppfinnelsen ikke er begrenset dertil, og at den kan bli praktisert på ulike måter med omfanget av følgende krav.

PATENTKRAV

1. Terapeutisk effektivt vandig oftalmisk preparat omfattende:
opptil 0,1451% (vekt/volum) 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat, og
0,2 – 0,6 % (vekt/volum) natriumkarboksymetylcellulose,
karakterisert ved at preparatet har en pH på 7,0 eller høyere, og at 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartratet er løselig i blandingen ved 21 °C.
2. Preparat ifølge krav 1 som omfatter 0,10% (vekt/volum) 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalintartrat.
3. Preparat ifølge krav 1 som videre omfatter et konserveringsmiddel valgt fra gruppen bestående av en oksy-klor-komponent og en kvaternær ammoniumforbindelse i en mengde effektiv til minst å bidra til konservering av preparatet.
4. Preparat ifølge krav 3 hvor oksy-klor-komponenten omfatter en klorittkomponent.
5. Preparat ifølge krav 3 hvor konserveringsmidlet omfatter benzalkoniumklorid.
6. Preparat ifølge krav 1 som ikke inneholder cyclodekstriner.
7. Anvendelse av en oppløselighetsforbedrende komponent i et vandig preparat omfattende:
et tartrat av 5-brom-6-(2-imidazolin-2-ylamino)kinoksalin;
en kloritt forbindelse i en effektiv mengde til i det minste å assistere i konservering av preparatet;
en væskebasert bærerkomponent og
nevnte oppløselighetsforbedrende komponent for å øke oppløseligheten av nevnte tartrat i nevnte væskebaserte bærekomponent,
hvor nevnte oppløselighetsforbedrende komponent ikke er

cyklodextrin og videre omfatter karboksymetylcellulose.

8. Anvendelse ifølge krav 7 hvor den oppløselighetsforbedrende komponenten er til stede i en mengde på fra 0,2% (vekt/volum) til 0,6% (vekt/volum).
9. Anvendelse ifølge krav 7 hvor kloritt-komponenten er til stede i en mengde på 500 ppm (vekt/volum) eller mindre.
10. Anvendelse ifølge krav 9 hvor kloritt-komponenten er til stede i en mengde på 10 ppm (vekt/volum) til 200 ppm (vekt/volum).
11. Anvendelse ifølge krav 7 hvor preparatet videre omfatter en annen konserveringsmiddelkomponent enn kloritt-komponenten i en mengde effektiv til i det minste å bidra til konservering av preparatet.
12. Anvendelse ifølge krav 11 hvor den ytterligere tilsatte konserveringsmiddelkomponent er valgt fra gruppen bestående av sorbinsyre, benzalkoniumklorid, klorbutol, alkylestere av p-hydroksybenzosyre og blandinger derav.
13. Anvendelse ifølge krav 7 hvor den væskebaserte bæreren har en pH på 7 eller høyere.
14. Anvendelse ifølge krav 13, hvor den væskebaserte bæreren har en pH i et område på 7 til 9.
15. Anvendelse ifølge krav 7 hvor preparatet er oftalmisk akseptabelt.

1/1

