



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **96-01878**

(22) Data de depozit: **29.03.1995**

(30) Prioritate: **31.03.1994 SE 9401109-5;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.02.2000 BOPI nr. **2/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **FI 95 / 00167 29.03.1995**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 95/26712 12.10.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 9317664

(71) Solicitant: **LEIRAS OY, TURKU, FI;**

(73) Titular: **SANTEN OY, TAMPERE, FI;**

(72) Inventatori: **LEHMUSAAARI KARI, TAMPERE, FI; VARTIAINEN EIJA, TAMPERE, FI; REUNAMAKI
TIMO, TAMPERE, FI; OKSALA OLLI, TAMPERE, FI; ALARANTA SAKARI, RAISIO, FI;
POHJALA ESKO, TAMPERE, FI;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **COMPOZIȚIE OFTALMICĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție oftalmică, sub formă de soluție apoasă, cu aplicare locală, pentru uz uman și veterinar, utilizată în special pentru tratamentul glaucomului și a hipertensiunii oculare. Compoziția oftalmică, conform invenției, conține grupe bazice în cantitate de 0,001 până la 5%, un polimer hidrofil cu afinitate la ioni, care conține grupe acide într-o cantitate de 0,004 până la 1,5%, cel puțin o sare aleasă din grupa sărurilor anorganice și substanțe tampon într-o cantitate totală de

0,01 până la 2%, cu sau fără un agent de umectare într-o cantitate de până la 3%, un agent de conservare într-o cantitate de până la 0,02% și apă, raportul dintre sare și componentele polimerice fiind astfel, încât soluția să prezinte o vâscozitate mai mică de 1000 mPas și un pH al soluției între 4,0 și 8,0, procente fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 10
Figuri: 6

RO 115410 B1



RO 115410 B1

Invenția se referă la o compoziție oftalmică sub formă de soluție apoasă, cu aplicare locală, pentru uz uman și veterinar, utilizată în special pentru tratamentul glaucomului și al hipertensiunii oculare.

5 Se cunoaște folosirea polimerilor ca atare sau în combinație cu alți polimeri, pentru prepararea produselor farmaceutice oftalmice și a compozițiilor pentru lacrimi artificiale. Includerea polimerului contribuie la creșterea viscozității compoziției, realizând în acest mod un contact mai de durată cu corneea și, în combinație cu medicamente oftalmice, asigură o eliberare susținută a medicamentului în ochi.

10 În brevetele **US 5075104** și **5209927** se prezintă o compoziție de gel oftalmic și, respectiv, o compoziție oftalmică lichidă. Prima compoziție menționată conține 0,25 până la 8% în greutate polimer carboxi vinil (polimer de tip carbomer), iar ultima conține 0,05 până la 0,25% în greutate viscozitățile compozițiilor variind între 15000 și 300000 și, respectiv, între 10 și 20.000.

15 În publicația **WO 93/17664** sunt prezentate compoziții oftalmice cu viscozitate înaltă, care conțin polimer, și anume o combinație de polimeri carboxi vinil de tipul carbomer și polimeri celulozici. Conform acestei descrieri, se pot folosi concentrații scăzute de polimer, obținându-se, totuși, viscozități înalte. Se prezintă un interval larg de concentrații de polimeri, și anume de la 0,05 la 3% în greutate carbomer și de la 0,05 la 5,0% în greutate polimer celulozic. În publicația **WO 91/19481** se prezintă
20 un sistem similar, format din doi polimeri, care, în condițiile de pH și de temperatură, ale ochiului, este gel. În respectiva publicație, se menționează adăugarea de sare până la 0,9% pentru ajustarea viscozității.

Există, de asemenea, un număr de publicații referitoare la compoziții oftalmice active din punct de vedere farmaceutic, care conțin diferiți polimeri, de exemplu
25 polimeri carboxi vinil în diferite concentrații. Ca agenți de reglare a tonicității, sunt sugerați poliolii neionici care nu interferează cu structura gelului (**WO 93/00887**; **WO 90/13284**). În publicația *Int.J.Pharm.*81(1992), 59-65 sunt prezentate compoziții apoase conținând timolol maleat și 0,6% acid poliactic (MW = 250.000), cât și cele cu sarea bazei timolol cu 0,6% acid poliactic, agentul de tonicitate fiind
30 manitol. Viscozitatea măsurată la viteze de forfecare mici a fost de 45 mPas.

În **DE 2839752** sunt descrise compoziții de gel oftalmic care conțin polimeri carboxi vinilici în cantitate de 0,05 până la 5,0% în greutate și care au viscozități între 1000 și 100.000 mPas. Conform acestei descrieri, adăugarea unei cantități mici de sare de sodiu, între 0,001 și 0,5% în greutate, previne ruperea gelului de pe
35 suprafața ochiului (vezi coloana 4, r.41 și următoarele).

Compoziția oftalmică conform invenției este constituită din: 0,001 până la 5%, un polimer hidrofil cu afinitate la ioni, care conține grupe acide într-o cantitate de 0,004 până la 1,5%, cel puțin o sare aleasă din grupa sărurilor anorganice și substanțe tampon într-o cantitate totală de 0,01 până la 2%, cu sau fără un agent
40 de umectare, într-o cantitate de până la 3%, un agent de conservare într-o cantitate de până la 0,02% și apă, raportul dintre sare și componentele polimerice fiind astfel, încât soluția să prezinte o viscozitate mai mică de 1000 mPas și un pH al soluției între 4,0 și 8,0, procente fiind exprimate în greutate; polimerul este prezent în cantitate cuprinsă între 0,01 până la 0,8%, de preferință între 0,01 până la 0,4%, în mod
45 avantajos de la 0,04 până la 0,4% și este ales din grupa formată din carbopol 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 și 981, procente fiind exprimate în greutate; agentul de umectare este glicerina; glicerina este în cantitate de la 0,5 până la 2,5%, procente fiind exprimate în greutate; sarea aleasă este grupa care cuprinde clorură de potasiu, clorură de sodiu, fosfați de sodiu, borat de

RO 115410 B1

sodiu, acetat de sodiu, citrat de sodiu echivalenți și amestecuri ale acestora, și este, de preferință, în cantitate cuprinsă între 0,01% până la 1,5%, procente fiind exprimate în greutate; viscozitatea este mai mică de 800 mPas; are un pH cuprins între 5,0 și 8,0, de preferință între 6,5 și 8,0; agentul activ farmaceutic este ales din grupa formată din agenți antiglaucom, agenți simpatomimetici, agenți simpatolitici, cum ar fi beta-blocanții, inhibitori ai anhidrazei carbonice, antibiotice, antiinflamatoare, agenți antialergici și combinații ale acestora; agentul activ oftalmologic este ales dintre betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, pindolol, propanolol, timolol și amestecurile acestora cu pilocarpină, în special S-timolol hemihidrat; este constituită din timolol hemihidrat, în special S-timolol hemihidrat într-o cantitate de 0,1 până la 5%, acid poliacrilic într-o cantitate de 0,04 până la 0,4%, glicerină într-o cantitate de 0,5 până la 2,5%, fosfați de sodiu într-o cantitate de 0,01 până la 1,5%, cu sau fără agent de conservare într-o cantitate de până la 0,02%, și apă, viscozitatea soluției fiind mai mică de 800 mPas și pH-ul soluției fiind cuprins între 6,5 și 8, procente fiind exprimate în greutate.	50
Prezenta invenție se bazează pe descoperirea că efectul benefic al compozițiilor oftalmice de tipul prezentat anterior, care conțin agenți de mărire a viscozității, se datorează concentrației de polimer prezent și nu viscozității acesteia. Astfel, problema pe care o rezolvă invenția este aceea de a realiza o compoziție oftalmică cu o concentrație de polimer suficient de înaltă pentru a forma un film polimeric pe corneea ochiului, dar care să fie suficient de fluidă pentru a se aplica local, în ochi. O altă problemă este aceea a realizării unei formulări de picături de ochi ușor de utilizat și cu toleranță îmbunătățită.	55
Conform prezentei invenții, s-a dovedit că, prin creșterea concentrației de polimer peste valoarea la care compoziția este, în mod normal, gel și nu lichid și prin micșorarea simultană a viscozității, este posibil să se obțină un efect benefic dorit al agentului activ în ochi, cu reducerea simultană a oricărui disconfort comparativ cu administrarea unei compoziții sub formă de gel. Filmul continuu de polimer care se formează pe ochi facilitează legarea și reținerea apei pe suprafața ochiului, asigurând un efect de umectare suplimentar și un contact mai bun, ceea ce contribuie la absorbția controlată a agentului activ în ochi.	60
Un efect benefic important se obține prin folosirea, conform invenției, a unui agent oftalmologic, care conține grupe bazice, cum ar fi grupele amino. Asemenea agenți bazici participă în reacții de schimb ionic sau de formare a unei sări cu polimerul care conține grupe acide, cum ar fi polimerul acidului poliacrilic. Forțele ionice crescute între polimer și agentul activ asigură, în continuare, o eliberare îmbunătățită a agentului activ. Datorită faptului că medicamentul bazic este reținut bine de către polimer, se poate micșora dozajul și/sau se poate reduce numărul de administrări, dacă se dorește, fără pierderi ale activității. În acest fel, se pot reduce, prin urmare, și efectele secundare.	65
Prezenta invenție se referă la o compoziție oftalmologică lichidă, ușor de utilizat, care asigură o absorbție mărită și prelungită a agentului activ, în ochi. Invenția dă posibilitatea tratării, de exemplu, a glaucomului și a hipertensiunii oculare printr-un regim de administrare, o dată pe zi sau mai rar, a agentului activ oftalmologic și de a reduce dozele sub cele folosite în mod curent.	70
Prezenta invenție se referă, în special, la o compoziție oftalmologică sub formă de soluție apoasă, cu aplicare locală, formată, în principal, din [% se raportează la compoziția totală]:	75
	80
	85
	90
	95

RO 115410 B1

- un agent oftalmologic conținând grupe bazice;
 - un polimer hidrofil cu afinitate ionică, care conține grupe acide, în cantitate de 0,005 până la 1,5% în greutate;
 - cel puțin o sare aleasă din grupul format din săruri anorganice și tampon în cantitate totală de la 0,01 la 2,0% în greutate;
 - un agent de umectare în cantitate de 0 la 3,0% în greutate;
 - un agent de conservare în cantitate de 0 la 0,02% în greutate
- 105 și apă;
- raportul dintre sare și componentele polimere trebuie să fie astfel încât soluția să prezinte o viscozitate mai mică de 1000 mPas și pH-ul soluției să fie între 4,0 și 8,0.
- Polimerul hidrofil cu afinitate ionică, care se folosește în prezenta invenție, conține grupe acid și este, în general, un polimer carboxi vinil sau acid hialuronic.
- 110 Reprezentanți tipici ai polimerilor carboxi vinil sunt polimerii acidului poliacrilic, cunoscuți și drept carbomeri. Carbomerii sunt accesibili la diferite mase moleculare, în general, de la 450.000 la 4.000.000, și sunt comercializați sub denumirea de Carbopol, de exemplu Carbopol 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 și 981, de preferință Carbopol 941 și 981.
- 115 Polimerul este folosit, de preferință, într-o cantitate cuprinsă între 0,01 și 0,8, mai preferat, între 0,01 și 0,4, și avantajos între 0,04 și 0,4% în greutate.
- Conform prezentei invenții, s-a stabilit că este avantajos atât din punct de vedere al eficacității produsului în poziția țintă, cât și din cel al ușurinței de aplicare, să se reducă viscozitatea compoziției sub 1000 mPas, mai adecvat sub 800 mPas,
- 120 atunci când se măsoară cu un viscosimetru tip Brookfield LVDV-III, la 25°C și la o viteză de forfecare de $D\ 1,1s^{-1}$. Acest obiectiv se realizează prin adăugarea în compoziție a unei sări și/sau a unui tampon, în cantitatea menționată, de preferință între 0,01 și 1,5% în greutate. Ca săruri și agenți tampon care scad viscozitatea, se pot menționa: clorura de sodiu, clorura de potasiu, fosfații de sodiu (monobazici și bibazici),
- 125 boratul de sodiu, acetatul de sodiu, citratul de sodiu, echivalenți sau amestecuri ale acestora. Când nu se adaugă sare, se obține o formulare cu o viscozitate inacceptabil de ridicată. Trebuie menționat că, compoziția conform invenției prezintă proprietăți newtoniene atunci când este aplicată pe ochi, în ciuda adăugării sărurilor.
- Pentru anumite scopuri, de exemplu pentru aspect și stocare, se preferă
- 130 folosirea unei sări tampon, de exemplu clorura de sodiu sau de potasiu, ca agent de reducere a viscozității.
- pH-ul compoziției este de la 5,0 la 8, de preferință de la 6,5 la 8,0. Conform invenției, pH-ul compoziției este ajustat numai din cantitățile de polimer acid și de agent activ bazic, fără să mai fie necesară adăugarea unui agent de reglare a pH-ului.
- 135 Acest fapt prezintă avantajul că se simplifică procedeul de obținere a compoziției.
- Agentul activ oftalmologic este în mod avantajos un agent antiglaucom, un agent simpaticomimetic, un agent simpatolitic, cum ar fi un β -blocant, inhibitor al anhidrazei carbonice sau un antibiotic, un agent antiinflamator, un agent antialergic etc. conținând o grupă bazică sau o combinație a acestora. Astfel, conform invenției,
- 140 medicamentele pentru ochi pot conține o grupă amino primară, secundară sau terțiară sau organoamoniu sau amidină atașată la o catenă sau un ciclu, sau un atom(i) de azot poate fi parte a diferiților heterociclici bazici, cum ar fi imidazol, imidazolină, piridină, piperidină sau piperazină. De preferință, se folosește un agent activ împotriva glaucomului sau eficient în tratamentul presiunii intraoculare crescute.
- 145 Un grup de compuși preferat în mod deosebit este cel care cuprinde agenți β -blocați cu funcție aminică secundară, cum ar fi betaxolol, carteolol, levobunolol, metilpranolol,

RO 115410 B1

pindolol, propranolol și timolol în formă bazică. Se preferă în mod deosebit timololul sub formă de S-timolol hemihidrat ușor cristalizabil.

Alte exemple tipice de molecule bazice de medicament folosit în terapia ochiului includ tobramicina și norfloxacină (antimicrobian, antibacterian), ciclopentolat, tropicamida, atropina, fenilefrina, metaxedina (anticolinergic, midriatic), pilocarpina, carbacol, ecotiopat (colinergic), adrenalina, dipivefrin, dopamina (adrenergic), nafazolina, tetrizolina (vasoconstrictor), verapamil, nifedipin (vasodilatator), apraclonidină, clonidină, medetomidină (agonist- α_2), sezolamida (inhibitor al anhidrazei carbonice), cetirizina (antihistaminic), ca atare sau sub formă de ester sau de promedicamente. 150 155

Se utilizează, în mod special, un agent β -bloccant, cum ar fi S-timolol, în special sub formă de hemihidrat, ca singurul medicament sau sub formă de combinație, de exemplu cu forma bazică a pilocarpinei.

Cantitatea de agent activ în compoziția finală poate varia, în mod uzual, între 0,001 și 5% în greutate, de preferință între 0,01 și 0,5% în greutate și, în special, între 0,1 și 0,5% în greutate, mai ales în cazul S-timolol hemihidratului. 160

Conform unei realizări avantajoase a prezentei invenții, compoziția conține în plus, în scopul accentuării efectului de umectare, un agent de umectare, de preferință un alcool polihidric, cum ar fi glicerina. Cantitatea de agent de umectare este de maximum 3,0%, în general între 0,5 și 3,0% în greutate. 165

Ca agenți de conservare se folosesc, de exemplu clorura de benzalconiu, alcoolul benzilic, tiomersal, clorhexidină și altele, ca atare sau în combinație. Cantitatea de agent de conservare este, în mod uzual, între 0 și 0,02% în greutate.

O compoziție avantajoasă sub formă de soluție apoasă este formată, în principal, din următoarele componente (% reprezintă % în greutate raportate la întreaga compoziție): 170

- timolol sub formă de hemihidrat în cantitate de 0,1 la 0,5% în greutate, calculată ca bază liberă;

- acid poliacrilic în cantitate de 0,04... 0,4% în greutate, 175

- glicerină în cantitate de 0,5... 2,5% în greutate,

- fosfați de sodiu în cantitate de 0,01... 1,5% în greutate,

- un agent de conservare în cantitate de 0... 0,02% în greutate, și

- apă, viscozitatea compoziției fiind mai mică de 800 mPas și pH-ul compoziției fiind între 6,5 și 8. 180

Conform invenției, termenul de "formată în principal din" se referă la faptul că această compoziție conține numai sau în principal numai componentele menționate. Compozițiile mai pot conține, totuși, substanțe cum ar fi adjuvanți acceptabili oftalmologic, în cantități și de tip astfel încât să nu influențeze în mod esențial caracteristicile compoziției. 185

Compoziția conform invenției, este, în mod tipic, preparată în trei etape. În prima etapă polimerul se dispersează în apă sterilă și se sterilizează prin autoclavare. În a doua etapă, celelalte ingrediente, și anume ingredientul activ, sarea anorganică, agentul de reglare a tonicității, conservantul și alți aditivi se dizolvă în apă sterilă și se sterilizează prin filtrare pe un filtru (mărimea porilor, de exemplu, 0,2 μ m). În a treia și ultima etapă, soluția preparată în cele două etape se combină aseptice și se amestecă până se formează o soluție omogenă cu viscozitate joasă. pH-ul soluției se ajustează din cantitățile relative de agent activ și polimer. Apoi, compoziția se ambalează în doze unitare sau multi-doze. 190

195 Conform prezentei invenții, s-a dovedit că prin creșterea concentrației de polimer peste valoarea la care compoziția este, în mod normal, gel și nu lichid și prin micșorarea simultană a viscozității, este posibil să se obțină un efect benefic dorit al agentului activ, în ochi, cu reducerea simultană a oricărui disconfort comparativ cu administrarea unei compoziții sub formă de gel. Filmul continuu de polimer care se
200 formează pe ochi facilitează legarea și reținerea apei pe suprafața ochiului, asigurând un efect de umectare suplimentar și un contact mai bun, ceea ce contribuie la absorbția controlată a agentului activ în ochi.

Conform prezentei invenții, s-a dovedit că, mai degrabă cantitatea de polimer din compoziție, decât viscozitatea compoziției, este importantă din punct de vedere
205 al obținerii unei absorbții bune a medicamentului în ochi. Acest fapt este evident din testele prezentate în continuare. În fig.3 se prezintă, de exemplu, că prin folosirea aceleiași cantități de polimer, în compoziții care au viscozități diferite, compozițiile prezintă practic aceeași absorbție. Conform stadiului cunoscut al tehnicii, ar fi fost de așteptat, totuși, ca compoziția cu viscozitate mai mare să prezinte absorbție mai
210 înaltă. Aceste rezultate sunt susținute și de rezultatele prezentate în fig.4, care arată că compoziții cu conținuturi diferite de polimer, dar cu aceleași valori ale viscozității și pH-ului, prezintă absorbția cea mai puternică la valorile cele mai înalte ale concentrației de polimer.

Se dau mai jos exemplele de realizare a invenției:

215 **Exemplul 1.** S-a obținut următoarea compoziție:

Compoziție	(g)
S-timolol hemihidrat	2,56
Carbopol 941	0,95
Fosfat monobazic de sodiu	0,08
220 Fosfat bibazic de sodiu	1,80
Glicerină	23,0
Clorură de benzalconiu	0,06
Apă pentru injecții	până la 1000 ml

Modul de preparare este următorul:

225 Se dispersează Carbopol 941 în 300 ml apă sterilă la temperatura camerei. Soluția se sterilizează în autoclavă. Soluția autoclavată se răcește la temperatura camerei (Soluția 1). Se dizolvă în 700 ml apă sterilă, la temperatura camerei, clorura de benzalconiu, glicerina, fosfatul monobazic de sodiu și fosfatul bibazic de sodiu și timolol hemihidratul și se sterilizează prin filtrare pe un filtru cu mărimea porilor de
230 0,2 μm (Soluția 2). În etapa finală, soluțiile preparate în etapele anterioare, (Soluția 1 și 2) se combină aseptice și se amestecă până se formează o soluție omogenă cu viscozitate joasă. pH-ul soluției obținute este de 7,4 și viscozitatea de 400 mPas ($D=1,1 \text{ s}^{-1}$). Soluția se ambalează în sticle clasice de picături de ochi.

În fig. 1 este prezentată curba vitezei viscozitate funcție de forfecare. Trebuie
235 remarcat că, curba prezintă încă reologie ne-newtoniană deși s-au adăugat săruri.

Exemplul 2. S-a obținut următoarea compoziție:

Compoziție	(g)
S-timolol hemihidrat	2,56
Carbopol 941	0,85
240 Clorură de sodiu	0,9
Glicerină	20,0
Apă pentru injecție	până la 1000 ml

RO 115410 B1

Soluția s-a preparat conform exemplului 1. pH -ul soluției obținute este de 6,9 și viscozitatea soluției 380 mPas ($D=1,1 \text{ s}^{-1}$).

În fig. 1 este prezentată viscozitatea funcție de viteza de forfecare.

245

Exemplul 3. S-a preparat următoarea compoziție:

Compoziție	(g)	
S-timolol hemihidrat	2,56	
Carbopol 981	3,4	
Fosfat monobazic de sodiu	0,62	250
Fosfat bibazic de sodiu	2,85	
Glicerină	23,0	
Clorură de benزالconiu	0,06	
Apă pentru injecții	până la 1000 ml	

Soluția se prepară ca în exemplul 1. pH -ul obținut este 6,9 și viscozitatea soluției 70 mPas ($D=1,1 \text{ s}^{-1}$).

255

În fig. 1 este prezentată curba viscozitate funcție de viteza de forfecare.

Exemplul 4. S-a preparat următoarea compoziție:

Compoziție	(g)	
S-timolol hemihidrat	1,0	260
Carbopol 981	0,65	
Fosfat monobazic de sodiu	0,016	
Fosfat bibazic de sodiu	0,32	
Glicerină	23,0	
Clorură de benزالconiu	0,06	265
Apă pentru injecții	până la 1000 ml	

Soluția se prepară ca în exemplul 1. pH -ul soluției obținute este 6,6 și viscozitatea 540 mPas ($D=1,1 \text{ s}^{-1}$).

Exemplul 5. S-a preparat următoarea compoziție:

Compoziție	(g)	270
S-timolol hemihidrat	2,56	
Carbopol 941	2,0	
Fosfatmonobazic de sodiu	1,40	
Fosfat bibazic de sodiu	7,42	
Glicerină	16,0	275
Clorură de benزالconiu	0,06	
Apă pentru injecții	până la 1000 ml	

Soluția se prepară conform exemplului 1. pH -ul soluției obținute este 6,9 și viscozitatea 600 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

Exemplul 6. S-a preparat următoarea compoziție:

280

Compoziție	(g)	
S-timolol hemihidrat	5,12	
Carbopol 981	3,0	
Fosfat monobazic de sodiu	2,0	
Fosfat bibazic de sodiu	10,0	285
Glicerină	5,0	
Clorură de benزالconiu	0,07	
Apă pentru injecții	până la 1000 ml	

Soluția se prepară conform exemplului 1. pH -ul soluției obținute este 6,9 și viscozitatea 670 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).

290

RO 115410 B1

Exemplul 7. S-a preparat următoarea compoziție:

	Compoziție:	(g)
	Clonidină (bază)	1,25
	Carbopol 981	0,70
295	Fosfat monobazic de sodiu	0,04
	Fosfat bibazic de sodiu	0,6
	Glicerină	23,0
	Clorură de benzalconiu	0,06
	Apă pentru injecții	până la 1000 ml
300	Soluția se prepară conform exemplului 1. pH-ul soluției obținute este 7,0 și viscozitatea 540 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).	

Exemplul 8. S-a preparat următoarea compoziție:

	Compoziție	(g)
	Pilocarpină (bază)	20,0
305	Carbopol 981	3,0
	Fosfat monobazic de sodiu	10,6
	Fosfat bibazic de sodiu	0,53
	Glicerină	5,0
	Clorură de benzalconiu	0,10
310	Apă pentru injecții	până la 1000 ml
	Soluția se prepară conform exemplului 1. pH-ul soluției obținute a fost de 6,8 și viscozitatea de 900 mPas ($D = 1,1 \text{ s}^{-1}$).	

Prin eliminarea din formulări (exemplele 1-8) a clorurii de benzalconiu se obțin formulările corespunzătoare, cu doze unitare.

315 În laborator s-au efectuat testări ale compoziției.

Absorbția timololului în ochiul de iepure (Studiul 1)

320 O formulare oftalmică (exemplul 1) mare este un exemplu tipic al prezentei invenții. S-a instilat în ochiul iepurelui ($n=6$). După 1/2 h și 1 h s-a măsurat prin HPLC concentrația de timolol în umoarea apoasă. Produsul de referință a conținut aceeași cantitate de carbopol, timolol, și conservant, clorură de benzalconiu, dar nu a conținut sare(ri) anorganice. Viscositatea produsului de referință a fost mult mai înaltă (7300 mPas, $D=1,1 \text{ s}^{-1}$). Curbele de viscozitate ale produșilor sunt prezentate în fig.2.

325 În fig.3 sunt prezentate concentrațiile de timolol în umoarea apoasă la iepuri. Conform fig.3, absorbția timololului în ochiul iepurilor a fost egală, deși viscozitățile au fost diferite.

Absorbția timololului în ochiul de iepure (Studiul 2 și 3)

330 S-au instilat în ochiul iepurelui soluții de timolol. Soluțiile de timolol administrate au avut aceeași valoare pH și viscozitate, dar soluțiile au avut conținuturi diferite de acid poliactic (Carbopol 941). S-a măsurat după 1/2 h și 1 h concentrația de timolol în umoarea apoasă în HPLC. În fig.4 și 5 sunt prezentate concentrațiile de timolol în umoarea apoasă, la iepuri. Conform fig.4 și 5, absorbția timololului în ochiul iepurelui depinde de concentrația de polimer folosită.

Stabilitatea soluției timolol-acid poliactic

335 O formulare oftalmică (exemplul 1), care este o formulare tipică a prezentei invenții, s-a stocat la temperatura camerei timp de 12 luni. La diferite intervale de timp s-a măsurat viscozitatea soluției de timolol-acid poliactic cu un viscosimetru tip Brookfield LVDV-III, la temperatura camerei. În fig. 6 sunt prezentate curbele viscozitate funcție de viteza de forfecare. Rezultatele indică faptul că viscozitatea soluției timolol-acid poliactic rămâne stabilă și la un an de stocare.

1. Compoziție oftalmică, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-un agent activ oftalmologic care conține grupe bazice în cantitate de 0,001 până la 5%, un polimer hidrofil cu afinitate la ioni, care conține grupe acide într-o cantitate de 0,004 până la 1,5%, cel puțin o sare aleasă din grupa sărurilor anorganice și substanțe tampon într-o cantitate totală de 0,01 până la 2%, cu sau fără un agent de umectare într-o cantitate de până la 3%, un agent de conservare într-o cantitate de până la 0,02% și apă, raportul dintre sare și componentele polimerice fiind astfel, încât soluția să prezinte o viscozitate mai mică de 1000 mPas și un pH al soluției între 4,0 și 8,0, procente fiind exprimate în greutate. 345 350

2. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** polimerul este prezent în cantitate cuprinsă între 0,01 până la 0,8%, de preferință între 0,01 până la 0,4%, în mod avantajos de la 0,04 până la 0,4% și este ales din grupa formată din carbopol 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 și 981, procente fiind exprimate în greutate. 355

3. Compoziție oftalmică conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizată prin aceea că** agentul de umectare este glicerina.

4. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** glicerina este în cantitate de la 0,5 până la 2,5%, procente fiind exprimate în greutate. 360

5. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** sarea este aleasă din grupa care cuprinde clorură de potasiu, clorură de sodiu, fosfați de sodiu, borat de sodiu, acetat de sodiu, citrat de sodiu, echivalenți și amestecuri ale acestora, și este, de preferință, în cantitate cuprinsă între 0,01% până la 1,5%, procente fiind exprimate în greutate. 365

6. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** viscozitatea este mai mică de 800 mPas.

7. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** are un pH cuprins între 5,0 și 8,0, de preferință între 6,5 și 8,0.

8. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** agentul activ oftalmologic este ales din grupa formată din agenți antiglaucom, agenți simpatomimetici, agenți simpatolitici, cum ar fi beta-blocanți, inhibitori ai anhidrazei carbonice, antibiotice, antiinflamatoare, agenți antialergici și combinații ale acestora. 370

9. Compoziție oftalmică conform revendicărilor 1 și 8, **caracterizată prin aceea că** agentul activ oftalmologic este ales din grupa formată din betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, pindolol, propanolol, timolol, precum și amestecurile acestora cu pilocarpină, în special S-timolol hemihidrat. 375

10. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită din timolol hemihidrat, în special S-timolol hemihidrat, într-o cantitate de 0,1 până la 0,5%, acid poliolic în cantitate de 0,04 până la 0,4%, glicerina într-o cantitate de 0,5 până la 2,5%, fosfați de sodiu într-o cantitate de 0,01 până la 1,5%, cu sau fără agent de conservare într-o cantitate de până la 0,02%, și apă, viscozitatea soluției fiind mai mică de 800 mPas și pH-ul soluției fiind cuprins între 6,5 și 8, procente fiind exprimate în greutate. 380

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Angela**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;

A 61 K 9/08;

A 61 K 47/34;

A 61 K 47/36;

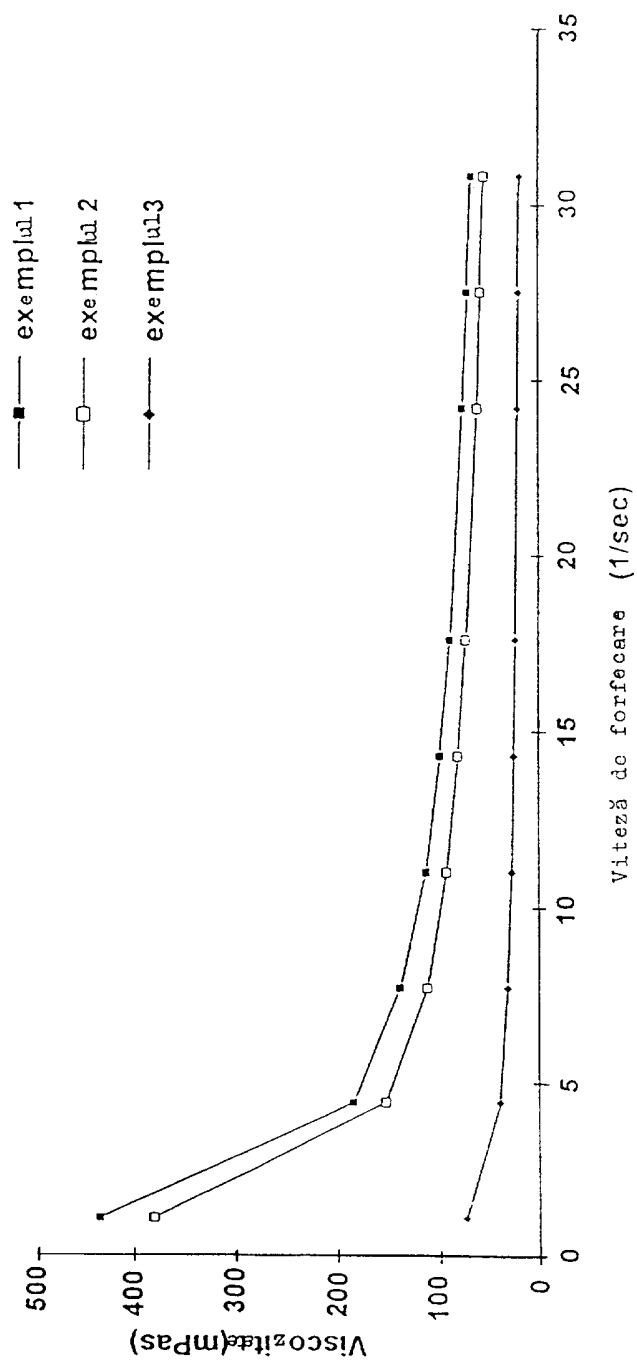


Fig. 1

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;
A 61 K 9/08;
A 61 K 47/34;
A 61 K 47/36;

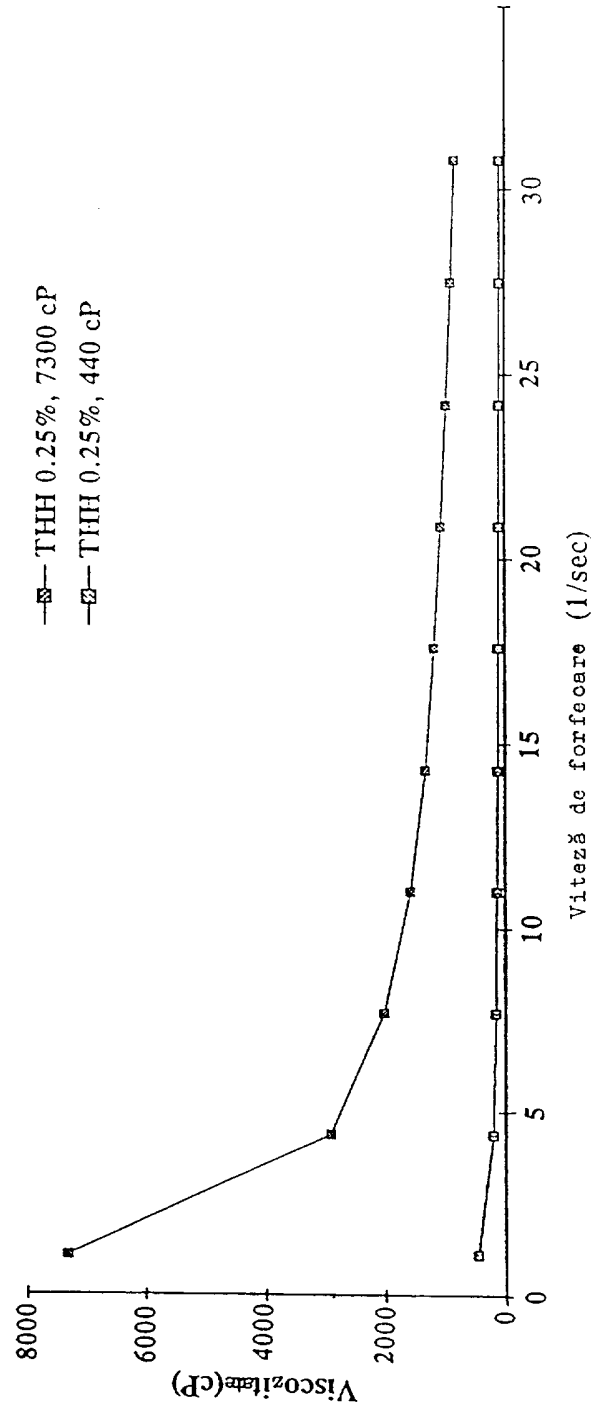
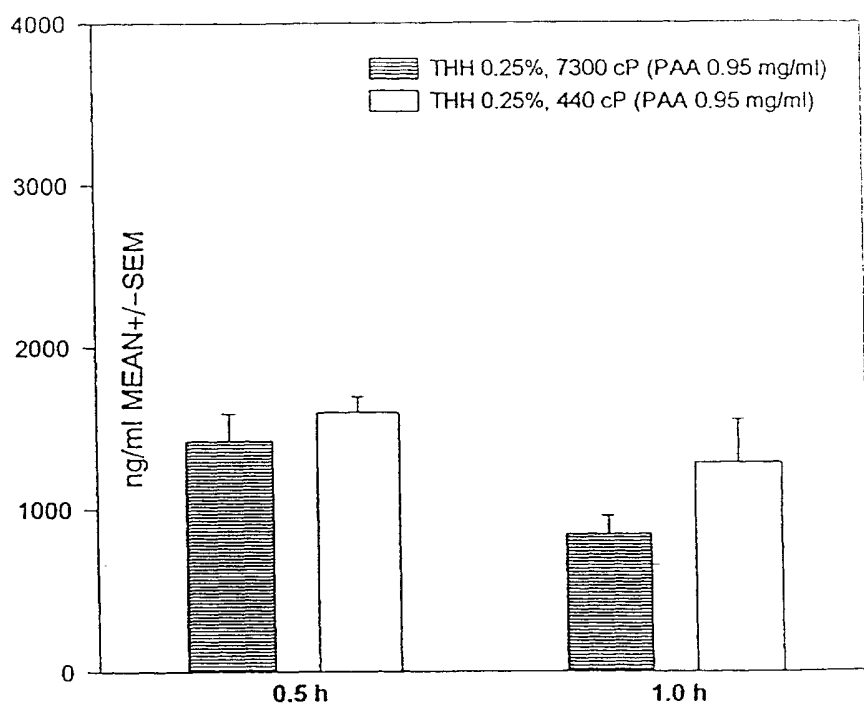


Fig. 2

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;
A 61 K 9/08;
A 61 K 47/34;
A 61 K 47/36;



THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

Fig. 3

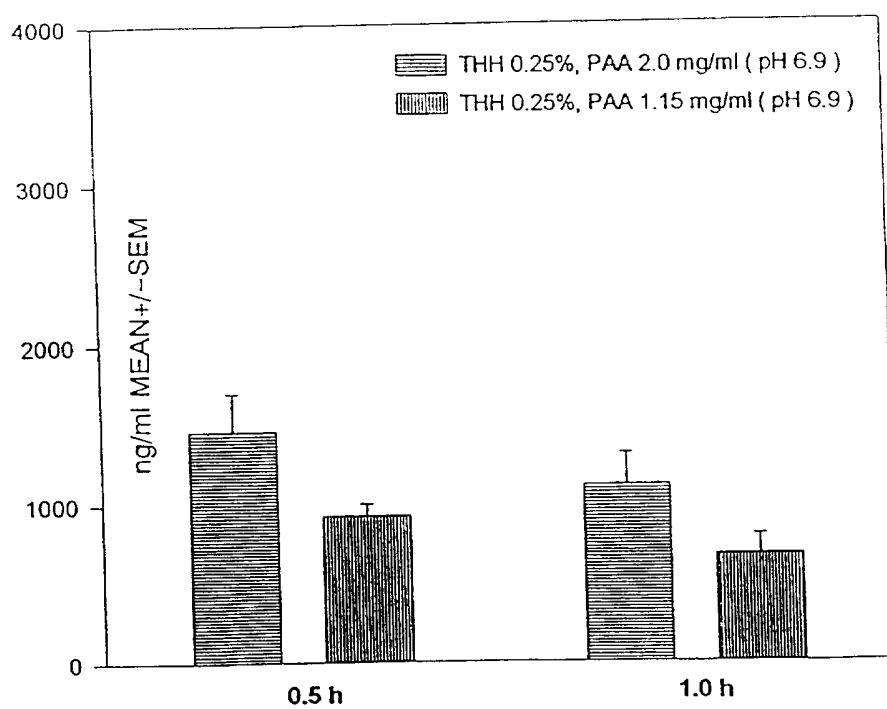
RO 115410 B1

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;

A 61 K 9/08;

A 61 K 47/34;

A 61 K 47/36;

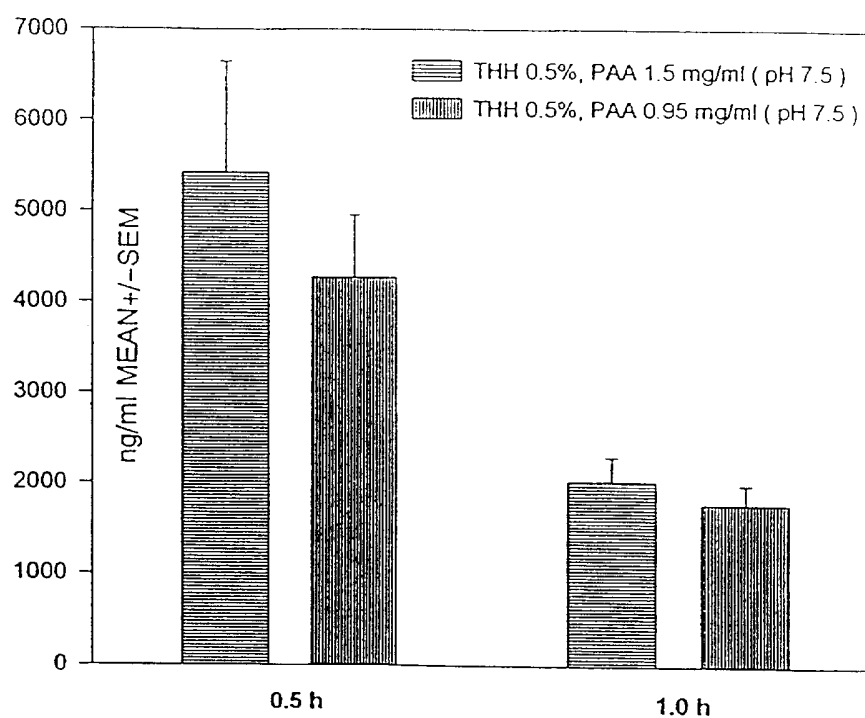


THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

Fig. 4

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;
A 61 K 9/08;
A 61 K 47/34;
A 61 K 47/36;



THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

Fig. 5

(51) Int.Cl.⁷ A 61 K 9/00;
A 61 K 9/08;
A 61 K 47/34;
A 61 K 47/36;

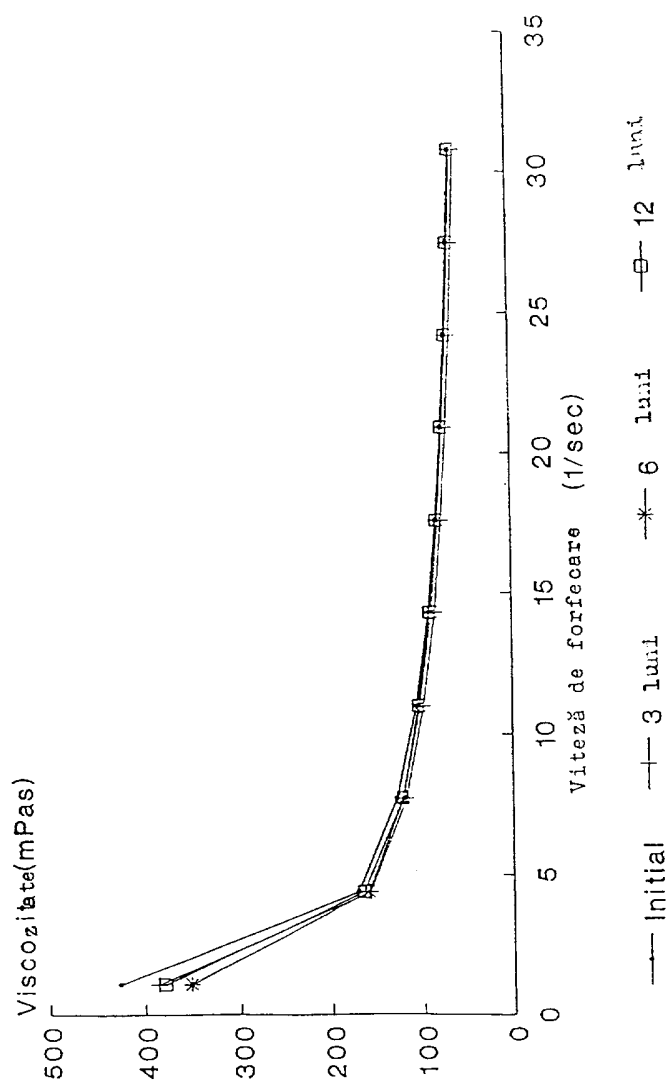


Fig. 6

