

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63144 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) A 61 K 9/00
A 61 K 9/08
A 61 K 9/107
A 61 K 47/34
A 61 K 47/36
A 61 K 31/395
A 61 K 31/415

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 100914
(22) Заявено на 16.10.96
(24) Начало на действие
на патента от: 29.03.95

Приоритетни данни

(31) 9401109 (32) 31.03.94 (33) SE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.97
(45) Отпечатано на 31.05.2001
(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.2001
(56) Информационни източници:
US 5075104; US 5209927
WO93/17664; WO91/19481
WO93/00887; WO90/13284
DE 2839752

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
SANTEN OY, TAMPERE (FI)

(72) Изобретател(и):
Kari Lehmussaari
Eija Vartiainen
Timo Reunamaeki
Olli Oksala, Tampere
Sakari Alaranta, Raisio
Esko Pohjala, Tampere (FI)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/FI95/00167, 29.03.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO95/26712, 12.10.95

(54) ОФТАЛМОЛОГИЧЕН СЪСТАВ, СЪДЪРЖАЩ ЙОННОЧУВСТВИТЕЛЕН ХИДРОФИЛЕН ПОЛИМЕР И НЕОРГАНИЧНА СОЛ В СЪОТНОШЕНИЕ, ПОНИЖАВАЩО ВИСКОЗИТЕТА

(57) Изобретението се отнася до състав под формата на разтвор за външно приложение, включващ в тегл. % следните компоненти: офталмологично активно съединение, съдържащо основни групи, йонно чувствителен хидрофилен полимер 0,004-1,5, поне една сол 0,01-2,0, избрана от групата на неорганичните соли и буфери, и, евентуално, омокрящо вещество и консервант. Солевият и полимерният компонент са в съотношение, осигуряващо на разтвора вискозитет, минимум 1000 mPas и pH от 4,0 до 8,0. Съставът съдържа достатъчно количество полимер, което да обезпечи контролирана адсорбция на лекарството в окото, а с понижения му вискозитет се подобрява манипулацията с него.

10 претенции, 6 фигури

BG 63144 B1

(54) ОФТАЛМОЛОГИЧЕН СЪСТАВ, СЪДЪРЖАЩ ЙОННОЧУВСТВИТЕЛЕН ХИДРОФИЛЕН ПОЛИМЕР И НЕОРГАНИЧНА СОЛ В СЪОТНОШЕНИЕ, ПОНИЖАВАЩО ВИСКОЗИТЕТА

Предшестващо състояние на техниката

Настоящото изобретение се отнася до офталмологичен състав под формата на воден разтвор за външно приложение при хора и животни, както и до използването на разтвора особено за лечение на глаукома и очна хипертензия.

Известно е използването на полимери - самостоятелно или в комбинация с други полимери, при получаването на офталмологични фармацевтични препарати и на изкуствена слъза. Включването на полимер цели повишаване на вискозитета на състава, като се осигури един по-продължителен контакт с роговицата на окото и при офталмологичните препарати например да осигури освобождаването на лекарственото средство вътре в окото.

В US patent 5 075 104 и 5 209 927 се описват съответно офталмологичен гелобразен състав и офталмологичен течен състав. Първият състав включва 0.25 до 8 % тегл. карбоксивинилен полимер (полимер от карбомерен тип), а вторият - от 0.05 до 0.25 % тегл., в резултат на което се получават съответно състави с вискозитет в интервала от 15000 до 300000 или 10 до 20000.

В WO 93/17664 са описани съдържащи полимер офталмологични състави с висок вискозитет, включващи комбинация от карбоксивинилни полимери от карбомерен тип и целулозни полимери. Съгласно това откритие желаният по-висок вискозитет може да се постигне и при използване на по-ниски концентрации. Дадени са обширни граници на концентрацията на полимера, като най-широкият посочен интервал е от 0.5 до 3 % тегл. карбомер и от 0.05 до 5.0 % тегл. целулозен полимер. Подобна двуполимерна комбинация е описана и в WO 91/19481, като системата е такава, че желира, когато попадне в условията на рН и температурата на повърхността на окото. В цитираната публикация е описано включването на сол в количество до 0.9 % за настрийване на вискозитета.

Съществуват също така редица публи-

кации, отнасящи се до фармацевтично активни офталмологични състави, съдържащи различни полимери например карбоксивинилни полимери, в различни концентрации. Като регулатори на тоничността обикновено се предлагат нейонни полиоли, така че да не се повлиява на гелната структура (WO 93/00887, WO 90/13284). В публикацията в Int. J. Pharm., 81, 59 - 65 (1992) са описани водни състави, съдържащи тимололмалеат и 0.6 % полиакрилна киселина (молекулно тегло 250 000), както и солта на тимололната база с 0.6 % полиакрилна киселина, включващи като регулатор на тоничността манитол. Установено е, че вискозитетът, получен при ниска скорост на срязване, е 45 mPas.

В патентната спецификация DE 28 39 752 е описан офталмологичен гелобразен състав, съдържащ карбоксивинилни полимери в количество от 0.05 до 5.0 % тегл. и имащ вискозитет от 1000 до 100000 mPas. Прибавя се малко количество от натриев хлорид - от 0.001 до 0.5 % тегл., за да се предотврати разрушаването на гела върху очната повърхност (виж колона 4, ред 41 ff).

Същност на изобретението

Изобретението се основава на откритието, че полезният ефект на офталмологичните състави от описания вид, съдържащи повишаващи вискозитета вещества, се дължи повече на концентрацията на участващия в състава полимер, отколкото на неговия вискозитет. Така че целта на изобретението е да предостави офталмологичен състав с достатъчно висока концентрация на полимер за контролиране на образуването на полимерен филм върху роговицата на окото, но който състав е все пак достатъчно течлив, за да може да се нанася върху окото. Следващ обект на изобретението е да осигури удобен за употреба състав под формата на очни капки с подобрена поносимост за пациента.

Съгласно изобретението е показано, че при увеличаване на концентрацията на полимера над стойността, при която съставът обикновено е по-скоро гелобразен, отколкото течен, и при едновременно понижаване на вискозитета му е възможно да се получи желаният полезен ефект на активната съставка върху окото, като същевременно е намален дискон-

фортът в окото на пациента в сравнение с един състав под формата на гел. Освен това се образува един ненарушен, равномерен полимерен филм върху окото, който улеснява свързването и задържането на вода върху очната повърхност и по този начин има допълнителен ефект за обезпечаване по-добрия контакт, а с това и контролираната адсорбция на активната съставка в окото.

Съгласно изобретението ние показахме, че от гледна точка на постигане на добра адсорбция на лекарствения препарат в окото е по-важно количеството на полимера в състава, отколкото вискозитетът му. Това е очевидно при описаните по-долу изпитвания. На фиг. 3 е показано например, че при използването на едно и също количество полимер в състави, които имат различни вискозитети, съставите обезпечават всъщност еднаква адсорбция. Съгласно изложението обаче може да се очаква съставът с по-висок вискозитет да води до повишена адсорбция. Тези резултати се потвърждават също и от данните, представени на фиг. 4, които показват, че при състави, които съдържат различно количество полимер, но имат еднакъв вискозитет и рН, по-силна адсорбция се получава от състава с по-висока полимерна концентрация.

Следващият важен полезен ефект е постигнат чрез използване на офталмологично активно съединение, съдържащо основни групи като аминните групи. Едно такова основно съединение взема участие в йонообменната реакция или образуването на сол със включващите полимер киселинни групи, например полимер на полиакрилната киселина. Увеличените йонни сили между полимера и активната съставка по този начин осигуряват по-добро предаване на активната съставка. Поради факта, че лекарството с основен характер се задържа по-добре от полимера, при необходимост могат да бъдат намалени дозировката и/или броят на дневните прилагания на лекарственото средство, без това да предизвиква загуба на ефекта му, а оттук следва, че могат също да се понижат и страничните му действия.

Съгласно изобретението офталмологичен състав в течна, удобна за прилагане, форма съдържа задоволително количество полимер, който осигурява едновременно повишена и продължителна абсорбция на активната съставка в окото. По такъв начин изобретението

прави възможно лечението например на глаукома и на очна хипертензия с използването на еднократно дневно или дори по-рядко прилагане на активния офталмологичен агент и намаляването на дозировката явно под използваните понастоящем дозирания.

По-специално обект на изобретението е офталмологичен състав под формата на воден разтвор за външно приложение, състоящ се основно от офталмологично активно съединение, съдържащо основни групи; съдържащ киселинни групи йонно чувствителен хидрофилен полимер от 0.004 до 1.5 % тегл.; поне една сол, избрана от групата на неорганичните соли и буфери, от 0.01 до 2.0 % тегл.; омокрящо вещество от 0 до 3.0 % тегл.; консервант от 0 до 0.02 % тегл.; и вода, като съотношението между солевия и полимерния компонент е такова, че разтворът да бъде с вискозитет минимум 1000 mPas и рН от 4.0 до 8.0.

Използваният съгласно изобретението йонно чувствителен хидрофилен полимер съдържа киселинни групи и обикновено е карбоксивинилен полимер или хиалуронова киселина. Типични представители на карбоксивинилните полимери са полиакрилните киселинни полимери, познати като карбомери. Карбомерите се предоставят с различни молекулни тегла, обикновено намиращи се в интервала например от 450000 до 4000000, и се продават с търговското наименование Carbopol, например Carbopol 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 и 981, като предпочитани са Carbopol 941 и 981.

Предпочита се полимерът да се използва в количество от 0,01 до 0,8 %, по-добре от 0,01 до 0,4 % и най-добре от 0,04 до 0,4 % тегл.

Съгласно изобретението е установено, че е препоръчително от гледна точка както на ефективността на продукта в мястото на прилагане, така и на удобната му употреба, е да бъде намален вискозитетът на състава до ниво под 1000 mPas, като е подходящо той да бъде под 800 mPas, измерен при 25° с вискозиметър тип Brookfield LVDV-III, скорост на срязване $D = 1,1 \text{ sec}^{-1}$. Тази цел се постига чрез прибавяне към състава на сол и/или буфер в определено количество, за предпочитане от 0,01 до 1,5 % тегл. Като понижаващи вискозитета соли и буфери, могат да бъдат посочени например натриев хлорид, калиев хлорид, натриев

фосфат (едноосновен или двуосновен), натриев борат, натриев ацетат и натриев цитрат, самостоятелно или смеси от тях. В случай, че не се прибавят никакви соли, се получава състав с неприемливо висок вискозитет. Трябва да се отбележи, че при прилагането му върху очната повърхност съставът съгласно изобретението има още и благоприятните свойства на ненютоновите течности, независимо от прибавянето на соли.

За известни цели, например от гледна точка на вида и съхраняването на състава, използването на буферни соли като понижаващи вискозитета средства се предпочита пред това на натриевия или калиевия хлорид например.

Подходящото рН на състава е от 5,0 до 8,0, за предпочитане от 6,5 до 8,0. Съгласно изобретението рН на състава се контролира единствено чрез количеството на използвания киселинен полимер и съответно на основната активна съставка, като в този случай не са необходими допълнителни рН-регулатори. Това от своя страна означава, че може да бъде опростен методът за получаване на състава.

Офталмологично активното съединение за предпочитане е антиглаукомно средство, симпатомиметично средство, симпатолитично средство като β -блокери, карбоанхидразен инхибитор, или антибиотик, противовъзпалителен или противоалергичен агент и други съдържащи основна група съединения или комбинация от тях. Съгласно изобретението разглежданите очни лекарствени средства могат да съдържат първична, вторична или третична аминогрупа или оргоаноамониева група или амидин, присъединени към верига или пръстен, или азотният атом (азотните атоми) може да бъде част от различни основни хетероцикли като имидазол, имидазолин, пиридин, пиперидин или пиперазин. За предпочитане е да се използва лекарствено средство, активно срещу глаукома или ефективно за лечението на повишено вътрешноочно налягане. Особено предпочитана е групата съединения, състояща се от β -блокери, съдържащи вторична аминна група като бетаксолол, картеолол, левобунолол, метипранолол, пиндолол, пропаноолол и тимолол под формата на основи. Един особено предпочитан метод на изобретението е този, при който се използва тимолол под формата на лесно кристализиращ S-тимолол хемихидрат.

Други типични примери от предпочитания метод на изобретението на базични лекарствени молекули, приложими в очната терапия, включват тобрамицин и норфлоксацин (антимикробни и антибактериални средства) циклопентолат, тропикамид, атропин, фенилефрин, метаокседрин (антихолинергичи и мидриатици), пилокарпин, карбакол, екотиопат (холинергичи), адреналин, дипивефрин, допамин (адренергичи), нафазолин, тетразолин (съдосвиващи), верпамил, нифедрин (съдоразширяващи), апраклонидин, клонидин, медетомидин (α -агонисти), сезоламид (карбоанхидразен инхибитор), цетиризин (антихистамин), както и техни присъединителни соли, естери и пролекарствени форми.

В изобретението специално се обсъжда използването на β -блокери от вида на S-тимолол, особено под формата на хемихидрат, като индивидуално лекарствено средство или в комбинация например с основната форма на пилокапина.

Количеството на активната съставка в крайния състав може да варира например между 0,001 и 5 % тегл., обикновено обаче между 0,01 до 5 % тегл. и най-често между 0,1 и 5 % тегл., по-специално в случая с S-тимолол хемихидрата.

Съгласно едно предпочитано изпълнение на изобретението, за да се повиши омекрящото му действие, в състава е включено омекрящо средство, за предпочитане поливалентен алкохол като глицерол. Количеството на омекрящото средство обикновено е най-много 3,0 %, например от порядъка на 0,5 до 3,0 % тегл.

Като консерванти се използват например бензалкониев хлорид, бензилалкохол, живачни соли, тиомерзал, хлорхексидин или други - самостоятелно или в комбинация. Количеството на консерванта обикновено е в интервала от 0 до 0,02 % тегл.

Един предпочитан състав съгласно изобретението под формата на воден разтвор съдържа основно следните компоненти в тегл. % от общото количество на състава: тимолол под формата на хемихидрат от 0,1 до 0,5, изчислен като свободна основа; полиакрилна киселина от 0,04 до 0,4; глицерол от 0,5 до 2,5; натриеви фосфати от 0,01 до 1,5; консервант от 0 до 0,02; вода, като вискозитетът на разтвора е под 800 mPas, а рН е от 6,5 до 8.

Съгласно изобретението терминът "съдър-

жа основно" е използван в смисъл, че съставът съдържа само или основно изброените във връзка с него компоненти. Съставът може да включва обаче и офталмологично приемливи добавки във вид и количество, които не оказват съществено влияние върху характеристиките му.

Съставът съгласно изобретения обикновено се получава в три етапа. В първия етап полимерът се диспергира в стерилна вода и се стерилизира чрез загряване в автоклав. Във втория етап останалите съставки, а именно активната съставка (съставки), неорганичната сол (соли), регулиращата тоничността съставка (съставки), консервантът (консервантите) и/или останалите добавки, се разтварят в стерилна вода и се стерилизират чрез филтруване върху филтър (размер на порите например 0,2 μm). В третия, последен етап, разтворите, приготвени в първите два етапа, се смесват асептично и се разбъркват до получаването на хомогенен разтвор с нисък вискозитет. Обикновено рН на разтвора се настройва чрез нагаждане на количествата на активното вещество и полимера. По-нататък разтворът се пакетира като форма за многократна употреба или като единична дозирана форма.

Следващите примери илюстрират по-подробно изобретенията, без да го ограничават.

Пример 1. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат	2,56
Carbopol 941	0,95
Натриев фосфат, едноосновен	0,08
Натриев фосфат, двуосновен	1,80
Глицерол	23,0
Бензалкониев хлорид	0,06
Вода за инжектиране	до 1000 ml

Carbopol 941 се диспергира при стайна температура в 300 ml стерилна вода. Разтворът се стерилизира в автоклав. Стерилизираният разтвор се охлажда до стайна температура (разтвор 1). Бензалкониев хлорид, глицерол, едноосновен и двуосновен натриев фосфат и тимололов хемихидрат се разтварят при стайна температура в 700 ml стерилна вода и разтворът се стерилизира чрез филтриране върху филтър с размер на порите 0,2 μm (разтвор 2). В крайния етап получените в първите два етапа разтвори (разтвор 1 и 2) се смесват асептично и се разбъркват до получаването на нисковискозен хомогенен разтвор. Полученият разтвор

е с рН 7,4, а вискозитетът му е 440 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$). След това разтворът се пакетира в традиционните шишенца за очни капки.

Кривата вискозитет/скорост на срязване за разтвора е показана на фиг. 1. Трябва да се отбележи, че формата на кривата показва също така ненютонова реология за разлика от кривата, получена с прибавянето на соли.

Пример 2. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат	2,56
Carbopol 941	0,85
Натриев хлорид	0,9
Глицерол	20,0
Бензалкониев хлорид	0,06
Вода за инжектиране	до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример 1, но рН на получения разтвор е 6,9, а вискозитетът му е 380 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Кривата вискозитет/скорост на срязване е показана на фиг. 1.

Пример 3. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат	2,56
Carbopol 981	1,4
Натриев фосфат, едноосновен	0,62
Натриев фосфат, двуосновен	2,85
Глицерол	23,0
Бензалкониев хлорид	0,06
Вода за инжектиране	до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример 1. рН на получения разтвор е 6,9, а вискозитетът е 70 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Кривата вискозитет/скорост на срязване е показана на фиг. 1.

Пример 4. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат	1,0
Carbopol 981	0,65
Натриев фосфат, едноосновен	0,016
Натриев фосфат, двуосновен	0,32
Глицерол	23,0
Бензалкониев хлорид	0,06
Вода за инжектиране	до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример 1. рН на получения разтвор е 6,6, а вискозитетът му е 540 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Пример 5. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат	2,56
Carbopol 941	2,0
Натриев фосфат, едноосновен	1,40

Натриев фосфат, двуосновен 7,42
 Глицерол 16,0
 Бензалкониов хлорид 0,06
 Вода за инжектиране до 1000 ml
 Разтворът се приготвя съгласно пример

1. pH на получения разтвор е 6,9, а вискозитетът му е 600 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Пример 6. Приготвя се следният състав, в g:

S-тимолол хемихидрат 5,12
 Carborol 981 3,0
 Натриев фосфат, едноосновен 2,0
 Натриев фосфат, двуосновен 10,0
 Глицерол 5,0
 Бензалкониов хлорид 0,07
 Вода за инжектиране до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример
 1. pH на получения разтвор е 6,9, а вискозитетът му е 670 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Пример 7. Приготвя се следният състав, в g:

Клонидин (основна форма) 1,25
 Carborol 981 0,70
 Натриев фосфат, едноосновен 0,04
 Натриев фосфат, двуосновен 0,6
 Глицерол 23,0
 Бензалкониов хлорид 0,06
 Вода за инжектиране до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример
 1. pH на получения разтвор е 7,0, а вискозитетът му е 540 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Пример 8. Приготвя се следният състав, в g:

Пилокарпин (основна форма) 20,0
 Carborol 981 3,0
 Натриев фосфат, едноосновен 10,6
 Натриев фосфат, двуосновен 0,53
 Глицерол 5,0
 Бензалкониов хлорид 0,10
 Вода за инжектиране до 1000 ml

Разтворът се приготвя съгласно пример
 1. pH на получения разтвор е 6,8, а вискозитетът е 900 mPas ($D = 1.1 \text{ sec}^{-1}$).

Чрез изключване от рецептурите (примери 1 - 8) на бензалкониовия хлорид са получени съответните еднократни дозирани форми.

Абсорбция на тимолол в окото на заек (опит 1.)

Офталмологичен състав (пример 1), който е типичен пример от настоящото изобретение, се накапва в окото на заек ($n = 6$). Концентрацията на тимолол във вътрешноочната

течност е измерена след 1/2 и 1 h при използване на вискоефективна течна хроматография. Сравнителната проба съдържа същото количество Carborol, тимолол и консервант, бензалкониов хлорид, но не съдържа неорганична сол (соли). Вискозитетът на сравнителната проба е много по-висок (7300 mPas, $D 1.1 \text{ sec}^{-1}$). Кривите на вискозитетите на получените продукти са показани на фиг. 2.

Концентрацията на тимолол във вътреочната течност на заек е показана на фиг. 3. Съгласно фиг. 3 абсорбцията на тимолол в окото на заек е еднаква, независимо от различните вискозитети.

Абсорбция на тимолол в окото на заек (опит 2 и 3.)

Разтвори на тимолол се накапват в окото на заек ($n = 6$). Приложените разтвори на тимолол имат едно и също pH и еднакъв вискозитет, но съдържат различно количество полиакрилна киселина (Carborol 941). Концентрацията на тимолол във вътреочната течност е измерена след 1/2 и 1 h при използване на вискоефективна течна хроматография. Концентрациите на тимолол във вътреочната течност на заек са показани на фиг. 4 и 5. Съгласно фиг. 4 и 5 абсорбцията на тимолол в окото на заек зависи от концентрацията на използвания полимер.

Стабилност на разтвора тимолол-полиакрилна киселина

Офталмологичен състав (пример 1), който е типичен пример от настоящото изобретение, е съхраняван в продължение на 12 месеца при стайна температура. Вискозитетът на разтвора тимолол-полиакрилна киселина е измерван с вискозиметър Brookfield LVDV-III през различни интервали от време при стайна температура. Кривите вискозитет/скорост на срязване са показани на фиг. 6. Резултатите показват, че вискозитетът на разтвора тимолол-полиакрилна киселина остава стабилен дори след едногодишно съхранение.

Патентни претенции

1. Офталмологичен състав под формата на разтвор за външно прилагане, характеризиращ се с това, че се състои основно от офталмологично активно съединение; йонно чувствителен хидрофилен полимер от 0,004 до 1,5 % тегл.; поне една сол, избрана от групата на

неорганичните соли и буфери, в общо количество от 0,01 до 2,0 % тегл.; омекрящо вещество от 0 до 3,0 % тегл.; консервант от 0 до 0,02 % тегл., както и вода, като съотношението между солевия и полимерния компонент е такова, че разтворът да има вискозитет, по-нисък от 1000 mPas и рН от 4.0 до 8.0.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че полимерът участва в количество от 0,01 до 0,8, за предпочитане от 0,01 до 0,4 и още по-добре от 0,04 до 0,4 % тегл., и е избран от групата, включваща Carboxol 907, 910, 934, 934P, 940, 941, 971, 971P, 974, 974P, 980 и 981.

3. Състав съгласно претенции 1 и 2, характеризира се с това, че омекрящото средство е глицерол.

4. Състав съгласно претенция 3, характеризира се с това, че количеството на глицерола е от 0,5 до 2,5 % тегл.

5. Състав съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризира се с това, че солта е избрана от групата, състояща се от натриев хлорид, калиев хлорид, натриев фосфат, натриев борат, натриев ацетат и натриев цитрат, индивидуално или в смес, и за предпочитане присъства в количество от 0,01 до 1,5 % тегл.

6. Състав съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризира се с това, че вискозитетът е под 800 mPas.

7. Състав съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризира се с това, че рН е от 5,0 до 8,0, за предпочитане е от 6,5 до 8,0.

8. Състав съгласно всяка от предшестващите претенции, характеризира се с това,

че офталмологично активното съединение е избрано от групата, включваща антиглаукомно средство, симпатомиметично средство, симпатолитично средство като β -блокери, карбоанхидразен инхибитор, или антибиотик, противовъзпалителен или противоалергичен агент и комбинация от тях.

9. Състав съгласно претенция 8, характеризира се с това, че фармацевтично активното вещество е избрано от групата, включваща бетаксолол, картеолол, левобунолол, метипранолол, пиндолол, пропранолол и тимолол, както и техни смеси с пилокарпин, по-специално S-тимолол, за предпочитане неговия ма-леат или хемихидрат.

10. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че се състои основно от тимолол хемихидрат, по-специално S-тимолол хемихидрат от 0,1 до 0,5 % тегл.; полиакрилна киселина от 0,04 до 0,4 % тегл.; глицерол от 0,5 до 2,5 % тегл.; натриеви фосфати от 0,01 до 1,5 % тегл.; консервант от 0 до 0,02 % тегл., и вода, като вискозитетът на разтвора е под 800 mPas, а рН е от 6,5 до 8.

Приложение: 6 фигури

Литература

1. US 5075104.
2. US 5209927.
3. WO 93/17664.
4. WO 91/19481.
5. WO 93/00887.
6. WO 90/13284.
7. DE 2839752.

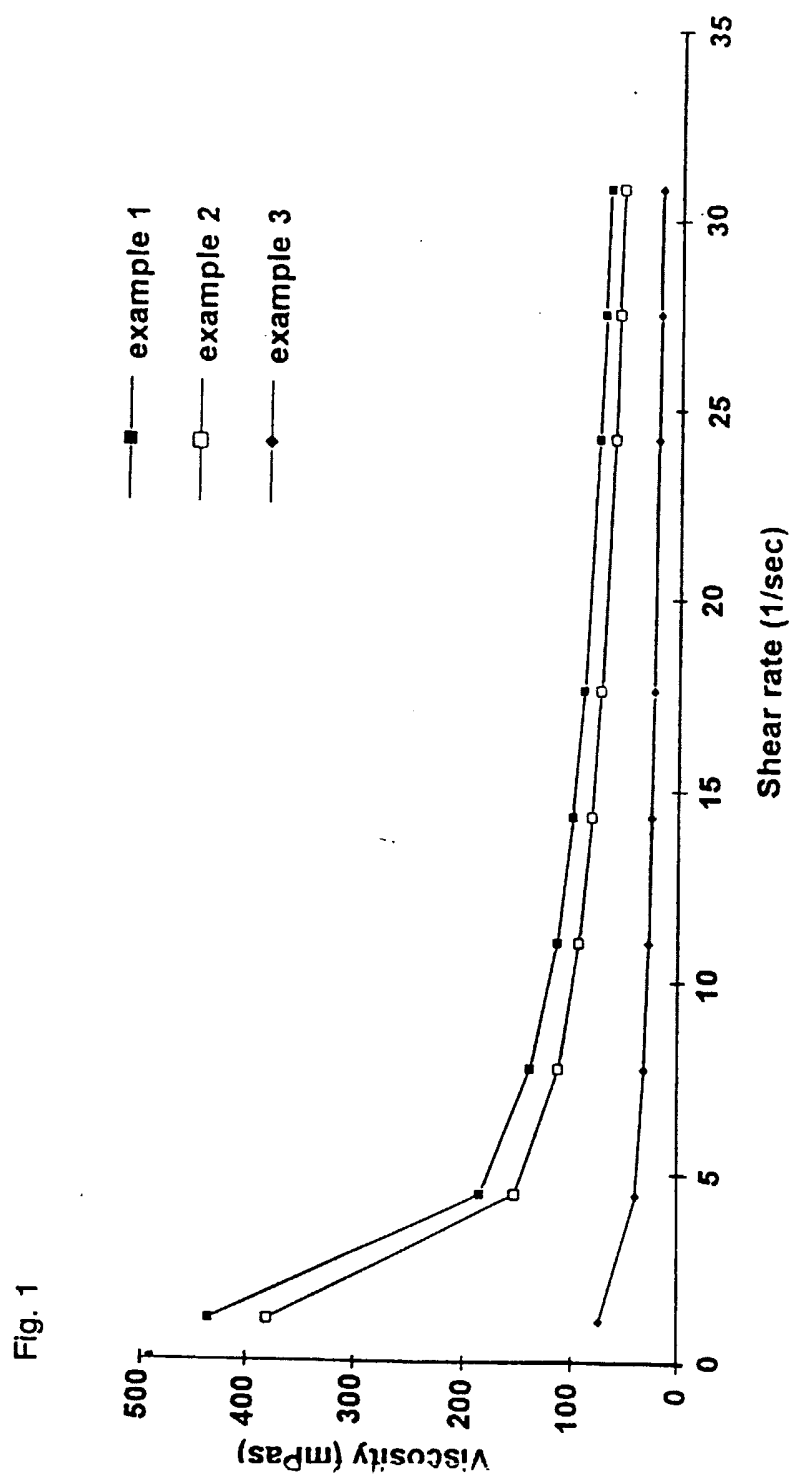
Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 40621

Тираж: 40 MB



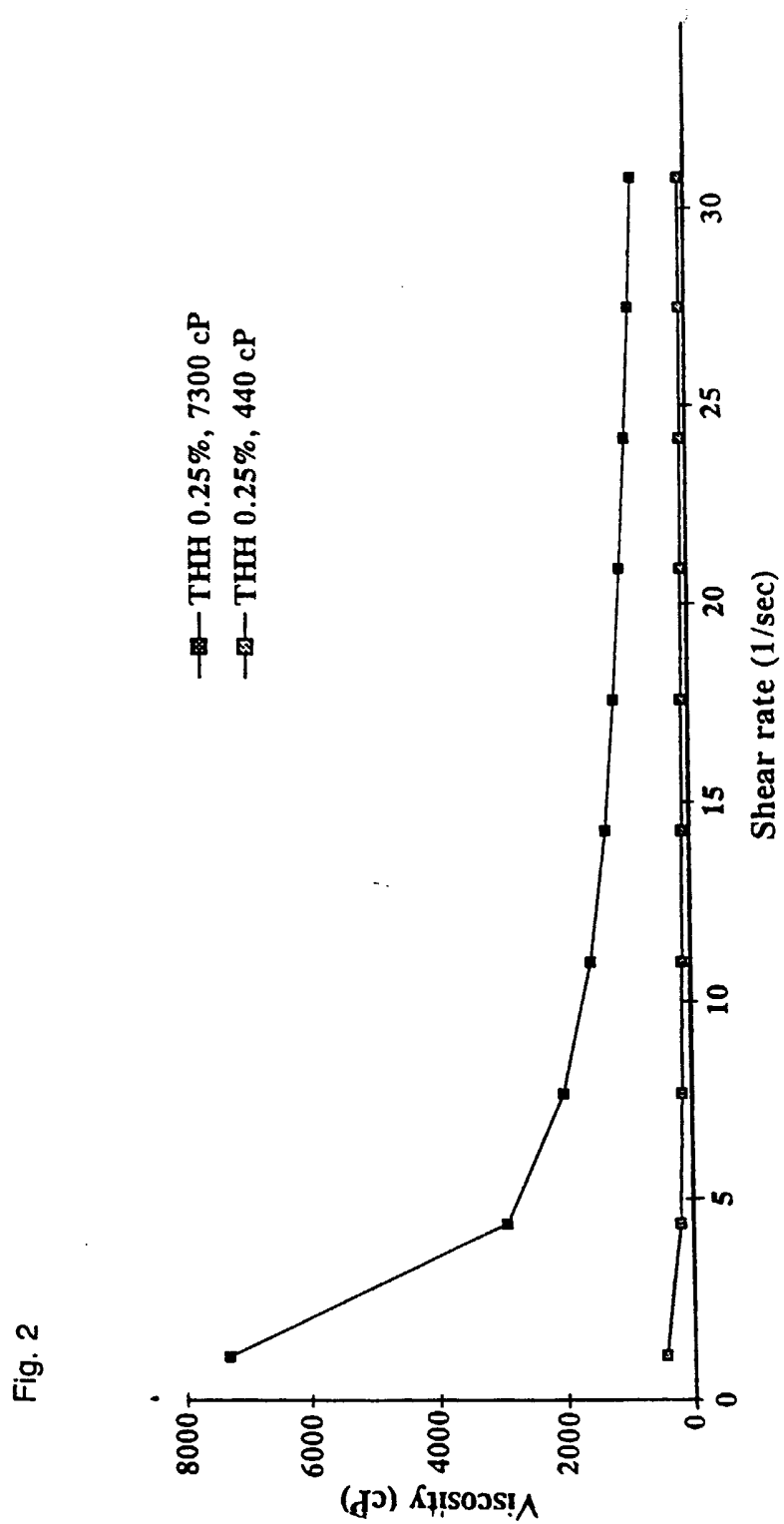
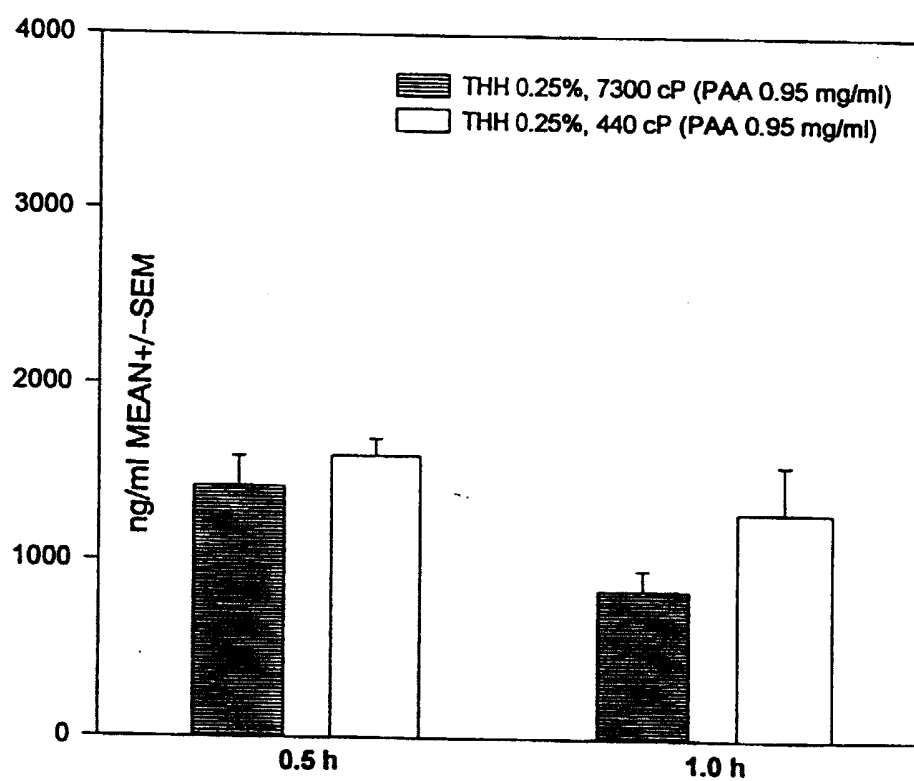


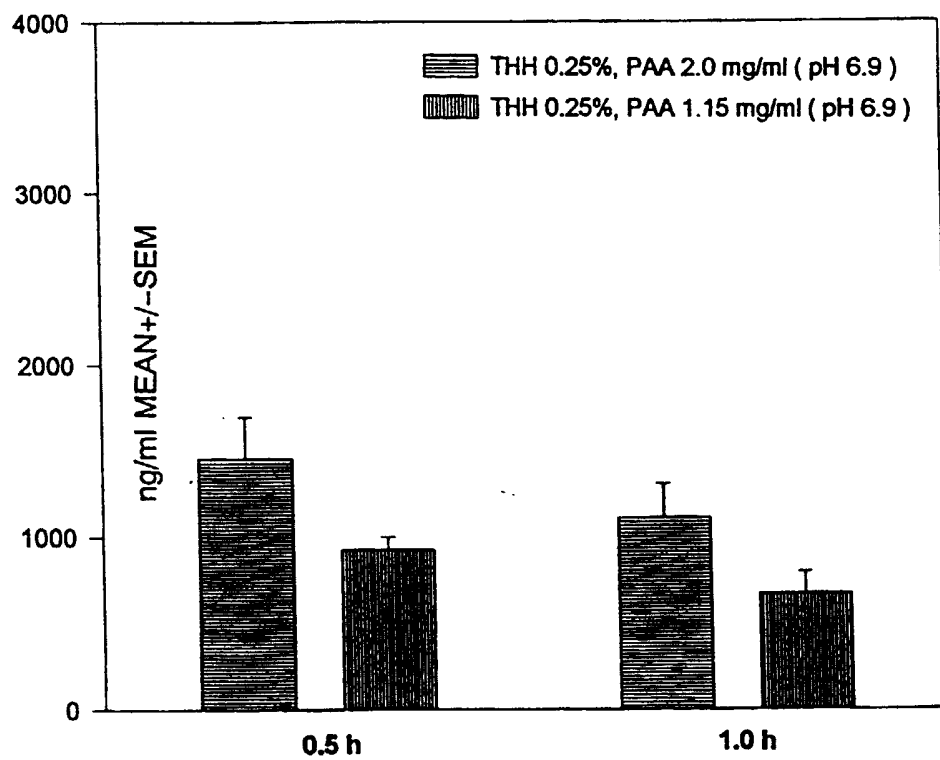
Fig. 3



THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

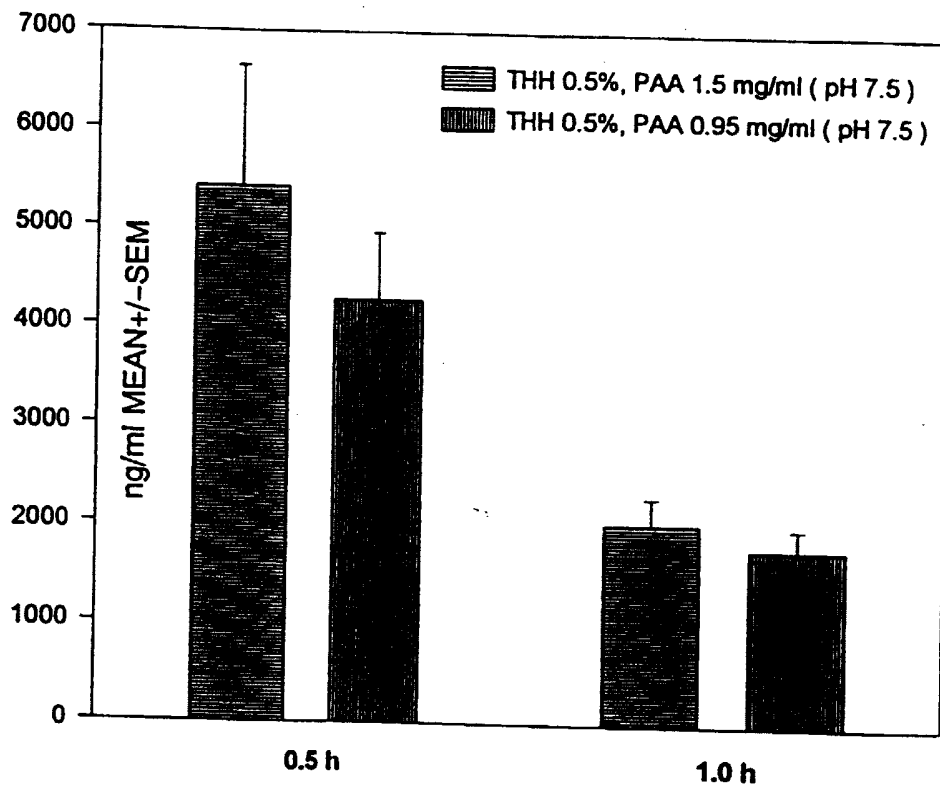
Fig. 4



THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

Fig. 5



THH = Timolol hemihydrate

PAA = Carbopol 941

Fig. 6

