



(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: **93-01388**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **09.04.1992**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **17.04.1991 US 686,718;**
13.02.1992 US 834,913;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 92 / 02903 09.04.1992**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 92/18124 22.10.1992**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.09.1998 BOPI nr. **9/1998**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4386092

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

(71) Solicitant: **MERCK & CO., INC., RAHWAY, US;**

(73) Titular: **MERCK & CO., INC., RAHWAY, US;**

(72) Inventatori: **BALDWIN JOHN J., GWYNEDD VALLEY, US;**

(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, constituită din 0,05 - 5% inhibitor al anhidrazei carbonice sau o sare acceptabilă farmaceutic, 0,01 - 1% antagonist *beta*-adrenergic sau o sare

acceptabilă farmaceutic precum și purtători acceptabili farmaceutic, cu sau fără 0,1 - 1% gumă gellan, procente fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 8
Figuri: 1

RO 113612 B1



Invenția se referă la o compoziție oftalmică, utilizată în tratamentul hipertensiunii oculare, în special în tratamentul pacienților cu răspuns insuficient la tratamentul cu *beta*-adrenergice antagoniste.

Glaucomul este o boală degenerativă a ochiului, în care presiunea intraoculară este prea ridicată față de cât permite funcționarea normală a ochiului. Ca atare, pot apărea disfuncții ale nervului optic și rezultatul este pierderea ireversibilă a funcției vizuale. Dacă nu este tratat, glaucomul poate duce eventual la orbire. Majoritatea oftalmologilor sunt acum de părere că hipertensiunea oculară, deci condiția presiunii intraoculare ridicate, fără lezarea capului nervului optic sau defecțiuni caracteristice ale câmpului vizual cauzate de glaucom, reprezintă mai degrabă faza incipientă în instalarea glaucomului.

Multe dintre medicamentele utilizate pentru tratarea glaucomului nu s-au dovedit pe deplin satisfăcătoare. Primele metode de tratament al glaucomului folosind pilocarpina au produs efecte locale nedorite date de acest medicament, valabil totuși, dar nesatisfăcător ca medicament în prima fază. Mai recent, clinicienii au notat că multe antagonice *beta*-adrenergice sunt eficace în reducerea presiunii intraoculare. În timp ce mulți dintre acești agenți prezintă eficacitate în acest scop, există câțiva pacienți la care acest tratament nu este deloc eficace sau nu este suficient de eficace. Mulți dintre acești agenți au de asemenea alte caracteristici, cum ar fi de exemplu acela de stabilizare a activității membranei, care devine mai pronunțată cu creșterea dozelor și le face inacceptabile pentru uzul ocular cronic. S-a găsit ca *beta*-adrenergicul antagonic (S)-1-(*tert*-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol, timolol, reduce presiunea intraoculară și ar fi lipsit de multe efecte nedorite asociate cu pilocarpina și, în plus, prezintă avantaje față de alți *beta*-adrenergici antagonici, ce ar fi lipsiți de proprietăți anestezice locale, având o durată de activitate lungă, și

prezentând pierderi mici ale efectului odată cu creșterea duratei de administrare a dozei. Cu toate că pilocarpina și *beta*-adrenergicii antagonici reduc presiunea intraoculară, nici unul din aceste medicamente nu-și manifestă acțiunea sa prin inhibarea enzimei carbonanhidrază (anhidraza carbonică), și aceasta nu-i dă avantajul de a reduce contribuția la formarea umorilor apoase prin intermediul carboanhidrazei (anhidrazei carbonice).

Agenții referitori la inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) blochează sau împiedică această scurgere pe calea inhibării enzimei carboanhidrazei (anhidrazei carbonice). În timp ce inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) sunt acum utilizați pentru tratarea presiunii intraoculare pe căi sistemice, ei au dezavantajul distinct al inhibării carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) prin tot organismul. Astfel, o disfuncție a sistemului enzimatic de bază este justificată numai în timpul unui atac acut de presiune intraoculară ridicată, alarmantă, sau când nici un alt agent nu este eficient.

Pentru câțiva ani, a fost recunoscută posibilitatea direcționării inhibitorului carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) numai către țesuturi oculare dorite.

Deoarece inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) au un profund efect în alterarea proceselor fiziologice de bază, evitarea unei administrări sistematice duce la diminuarea, dacă nu la eliminarea completă, a acelor efecte cauzate de inhibiția anhidrazei carbonice, cum ar fi acidoze metabolice, stări de vomă, amorțeală, furnicături, stare generală proastă și altele asemenea. Inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) au fost efectiv prezentați în Patentul USA Nos. **4386098**, **4416890**, **4426388**, **4668697** și **4863922** și **PCT Publication WO 91/15486**.

Astfel, când un inhibitor al carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) este combinat cu *beta*-adrenergicul antagonist, s-a experimentat un efect de reducere a presiunii intraoculare sub cea obținută prin folosirea fiecărui medica-

ment individual.

Activitatea inhibitorilor anhidrazei carbonice nu se manifestă în mod curent timp de 6 până la 8 ore după administrarea dozei, însemnând că acești inhibitori ai anhidrazei carbonice ca agenți simpli, trebuie să fie administrați de cel puțin trei ori pe zi pentru a menține scăzută presiunea intraoculară. Combinația acestei invenții menține presiunea intraoculară scăzută la parametrii doriți timp de 12 ore. Datorită acestei creșteri a duratei acțiunii, combinația descoperită aici este eficientă atunci când este administrată chiar numai de două ori pe zi. Pentru o mai mare siguranță se poate anticipa ca ea să fie administrată de mai mult de două ori pe zi, și anume de trei ori pe zi.

Utilizarea inhibitorilor anhidrazei carbonice în combinație cu timololul *beta*-adrenergic antagonist și multiplicitatea rezultată a efectelor lor este dezvăluită în Berson și colaboratorii, AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 1981, 92, 788-791. Totuși, combinația unui inhibitor oral anhidrazei carbonice cu un *beta*-antagonist prezintă două avantaje: Primul dezavantaj este acela că utilizarea sistemică a inhibitorului anhidrazei carbonice inhibă anhidraza carbonică prin întreg organismul și exercită aceleași efecte negative profunde ale metabolismului bazal ca și atunci când este utilizată singură sau în combinație cu un *beta*-adrenergic local. În al doilea rând, există mai puțină încredere în administrarea celor două medicamente unul oral și altul local.

Compoziție oftalmică conform invenției care este constituită din 0,05-5% inhibitor al anhidrazei carbonice sau o sare acceptabilă farmaceutic, 0,01 - 1% antagonist *beta*-adrenergic sau o sare acceptabilă farmaceutic precum și purtători acceptabili farmaceutic, cu sau fără 0,1 - 1% gumă gellan, procente fiind exprimate în greutate. Preferabil este constituită din 0,5 - 3% inhibitor al anhidrazei carbonice, 0,1 - 0,5% antagonist *beta* - adrenergic, procente fiind exprimate în greutate; antagonistul

beta-adrenergic este timololul sau o sare acceptabilă farmaceutic; este constituită din 0,7 sau 2% inhibitor anhidrază carbonică și 0,5% timolol.

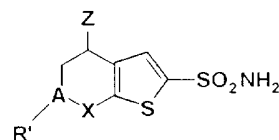
Combinația prezentată aici este eficientă fie când este coadministrată ca medicament într-o soluție, fie când se face terapie combinată prin administrarea prioritară fie a inhibitorului carbonic anhidrazei (anhidrazei carbonice) fie a *beta*-adrenergicului antagonist, urmată de administrarea unei alte soluții. Utilizarea unei singure soluții conținând ambele medicamente active, este preferabilă.

Combinația acestei invenții a fost sugerată în Patentul **US 4863922**, dar o formulare precisă a combinației de medicamente pentru a da reducerea eficientă a presiunii intraoculare nu este nici dezvăluită și nici măcar amintită în respectivul patent.

Există persoane ce răspund insuficient la disponibilitatea *beta*-adrenergicilor antagoniști, care vor beneficia de pe urma combinației dezvăluite de această invenție. Datorită combinării efectului *beta*-adrenergic antagonist și inhibitorului carbonic anhidrazei (anhidrazei carbonice), acești pacienți refractari pot obține o reducere benefică marcată a presiunii intraoculare de pe urma acestei combinații.

Mai mult, există pacienți care vor beneficia de pe urma combinației în care se folosește dozajul minim al unuia sau al ambelor medicamente, aceasta minimizând posibilitatea apariției efectelor nedorite ale unuia sau al celor două medicamente care ar putea fi mai asemănătoare cu ceea ce se întâmpla atunci când se utilizează cronic la doze mai ridicate.

Noua compoziție oftalmică a acestei invenții este caracterizată prin aceea că ea constă dintr-o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic de inhibitor local al anhidrazei carbonice și un *beta*-adrenergic antagonist. Inhibitorul local al anhidrazei carbonice al noii compoziții are următoarea formulă de structură:



sau o sare a acestuia, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic în care:

A este carbon sau azot, de preferat carbon;

Z este -NHR sau -OR;

R este C_{1-6} alchil, fie liniar, fie cu catena ramificată, de preferat

C_{2-4} alchil cum ar fi de exemplu etilul, propilul sau izobutilul;

R^1 este

(a) hidrogen

(b) C_{1-3} alchil, preferabil metil, etil sau n-propil, sau

(c) C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alchil, preferabil metoxipropil; și

X este $-S(O)_2-$ sau $-C(O)_2-$.

Atomii de carbon de care sunt legați Z și R^1 pot fi chirality. Când sunt denumiți în acord cu configurația absolută, de exemplu, (R, S) sau (S, S), prima literă reprezintă chiralitatea atomului de carbon la care este legat Z și cea de-a doua literă reprezintă chiralitatea lui A când A este carbon. Inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) din această invenție pot fi utilizați ca amestecuri de diastereoizomeri sau ca enantiomeri sau ca amestecuri racemice.

Beta-adrenergic antagonist al noii compoziții este selecționat dintre betaxolol, bufenolol, carteolol, levobunolol, metipranolol și timolol, sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere oftalmologic.

Cei mai mulți dintre *beta*-adrenergici antagoniști și inhibitorii carboanhidrazei (anhidrazei carbonice) menționați mai sus au cel puțin un atom de carbon asimetric și în acord cu invenția pot exista ca diastereoizomeri sau (+)- sau (-)- enantiomeri. Această invenție prevede utilizarea oricăruia dintre diastereoizomeri sau enantiomeri sau amestecurile acestora, incluzând și formele racemice.

Beta-adrenergic antagonist preferat pentru utilizarea în noua compoziție a acestei invenții este timololul ca sare a sa, maleat.

Noua formulă oftalmică a acestei invenții este caracterizată prin aceea că se administrează aproximativ 0,05 până

la 5% (procente de greutate) de inhibitor de anhidrază carbonică, în mod uzual aproximativ 0,5 până la 3% (procente de greutate) și aproximativ 0,01 până la 1% (procente de greutate) de *beta*-adrenergic antagonist de preferat aproximativ 0,1 până la 0,5% (procente de greutate); administrarea se face după un orar de una până la două ori pe zi.

Această compoziție se administrează local, ocular, a aproximativ 0,025 până la 5 mg pe zi, de preferat aproximativ 0,25 până la 3 mg pe zi, de inhibitor anhidrază carbonică și concomitent, înainte sau după administrarea a circa 0,005 până la 1 mg pe zi, preferabil circa 0,05 până la 0,5 mg pe zi, de *beta*-adrenergic antagonist pentru fiecare ochi.

Ca unitate de dozare, se aplică în ochi, între 0,025 și 2,5 mg de inhibitor anhidrază carbonică și 0,005 până la 0,5 mg de *beta*-adrenergic antagonist; de preferat, 0,25 până la 1,5 mg de inhibitor anhidrază carbonică și 0,05 până la 0,25 mg de *beta*-adrenergic antagonist.

Subiecții potriviți pentru administrarea formulei prezentei invenții includ primatatele, oameni și alte animale, în particular bărbați și animale domestice cum sunt pisicile și câinii.

Pentru administrarea oculară locală, noile formule ale prezentei invenții pot fi sub formă de soluții, geluri, alifii, suspensii sau insertii solide, formulate astfel încât o unitate de doză să conștie dintr-o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din fiecare component activ sau a unor submultipli ai acesteia.

Purtătorii tipici acceptabili din punct de vedere oftalmologic, pentru noile formule sunt, de exemplu, apa, amestecuri de apă și solvenți miscibili în apă, cum ar fi alcanolii sau aralcanolii inferiori, uleiuri vegetale, glicolipolialchilenici, geluri de petrol, etil-celuloza, etiloleat, carboximetilceluloza, polivinilpirolidina, izopropilmiristatul și alții convenționali, folosiți ca și purtători acceptabili. Preparatul farmaceutic poate să conștie de asemenea substanțe auxiliare netoxice,

cum sunt emulsificatorii, conservanții, agenții de umezire, agenți de bază și alții de acest fel, cum ar fi, de exemplu, polietilenglicolii 200, 300, 400 și 600, carbowaxii 1000, 1500, 4000, 6000 și 10000, componente antibacteriale cum ar fi compușii cuaternari de amoniu, sărurile fenilmercurice cunoscute ca având proprietăți de sterilizare la rece și care sunt nevătămătoare în utilizare, cum sunt timerosal, clorură de benziliden (benzalconium), metil și propil paraben, bromură de benzildodecin, alcool benzilic, feniletanol, ingredientii tampon cum sunt clorura de sodiu, boratul de sodiu, acetatul de sodiu, sau tampon gluconati, și alte ingrediente convenționale, cum sunt monolauratul-sorbitan, tri-etanolamina, polioxietilen-sorbitan-monopalmitat, dioctil-sodiu-sulfosuccinat, monotioglicerol, tiosorbitol, acidul tetraetilendiamin-acetic, și alții ca aceștia. În plus, agenți de vehiculare potriviți din punct de vedere oftalmic pot fi folosiți ca mediu purtător pentru prezentul scop; astfel se includ sistemele conven-

ționale de tampon fosfat, ca vehicul, precum și acidul boric izotonic, clorura de sodiu izotonică, boratul de sodiu și alții.

Formula poate de asemenea să includă o gumă, cum ar fi guma gellan la concentrație de 0,1% până la 2% în greutate, astfel încât picăturile apoase de pus în ochi să fie sub forma unui gel la contactul cu ochiul, oferind astfel avantaje față de inserarea solidului oftalmic descrisă în Patentul **US 4861760**.

Prepararea farmaceutică poate de asemenea să fie sub forma unui solid de inserare așa cum este acela care după dispersarea medicamentului rămâne în mod esențial intact așa cum este descris în Patentul **US 4256108**; **4160452** și **4265874**; sau o inserție bio-erodabilă care este solubilă în fluidul lacrimal, sau altele care se dezintegrează așa cum se descrie în Patentul **US 4287175** sau în publicația **EPO 0077261**.

Se dau mai jos exemplele de realizare a invenției:

Exemplul 1.

Compoziția soluției	I	II	III
monoclorhidrat de (S,S)-(-)-5,5-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfon-amid-7,7-dioxid	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(tert-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden (Clorură de benzalconiu)	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH=6,0	pH=6,0	pH=6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Modul de preparare este următorul:

Compușii activi, citratul de sodiu, clorura de benziliden (benzalconi) (într-o soluție de 50% în procente de greutate), și manitolul, sunt dizolvate în aproximativ 400 ml apă pentru injecție în vesela sterilă și tarată. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 prin adăugarea unei soluții 0,2 N de hidroxid de sodiu, și apa pentru injecție este adăugată până la greu-

tate compoziției de 750 g. Compoziția este sterilizată prin filtrare, prin trecerea soluției sub o presiune de 2 bar printr-un filtru de 0,45 microni sub azot. Apoi, 250 g de soluție 2% hidroxietilceluloza autoclavată este adăugată și soluția obținută este omogenizată prin agitare cu un agitator magnetic. Soluția este subdivizată în condiții aseptice în părți alicote de 3,5 ml și vândută.

Exemplul 2.

Compoziția soluției	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	1,0 mg	1,5 mg	0,5 mg
4-[2-hidroxi-3-(1-metiletil)-amino]-propoxi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetat	0,3 mg	0,2 mg	0,4 mg
Fosfat sodic monobazic 2 H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0		
Fosfat sodic dibazic 12 H ₂ O			
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, sărurile tampon fosfatice, clorura de benziliden și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate

sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5-6,0 și diluată pentru aducere la volum. Compoziția se sterilizează prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 3.

Compoziția soluției	I	II
<i>trans</i> -5,6-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno [2,3 b] tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	1,7 mg	0,8 mg
1-[4-[2-(cilopropilmetoxi)-etil]fenoxi-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanol	0,3 mg	0,3 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	9,5 mg	9,5 mg
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O	28,5 mg	28,5 mg
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0
apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, sărurile tampon de fosfat și clorura de benziliden (benzalconium) sunt adăugate și dizolvate în

apă. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 cu hidroxid de sodiu și în final soluția este diluată la volum. Soluția este sterilizată prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 4.

Compoziția soluției	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoxipropil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	21,0 g	21,0 g	1,5 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,8 g	1,3 g	6,8 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,9 g	2,9 g	2,9 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,00 g
Hidroceluloza	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	35,9 g	35,9 g	35,9 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Modul de preparare este următorul :

Compușii activi, citratul de sodiu, clorura de benziliden (benzalconiu) (într-o soluție de 50% în procente de greutate), și manitolul, sunt dizolvate în aproximativ 400 ml apă pentru injecție în vesela sterilă și tarată. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 prin adăugarea unei soluții 0,2 N de hidroxid de sodiu, și apă pentru injecție este adugată până la greu-

tatea compoziției de 750 g. Compoziția este sterilizată prin filtrare, prin trecerea soluției sub o presiune de 2 bar printr-un filtru de 0,45 microni sub azot. Apoi, 250 g de soluție 2% hidroxietilceluloza autoclavată este adăugată și soluția obținută este omogenizată prin agitare cu un agitator magnetic. Soluția este subdivizată în condiții aseptice în părți alicote de 3,5 ml și vândute.

Exemplul 5.

Compoziția soluției	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoxipropil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	1,0 mg	1,5 mg	0,5 mg
4-[2-hidroxi-3-(1-metiletil)-amino]-propoxi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetat	0,3 mg	0,2 mg	0,4 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5-6,0		
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O			
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s.ad.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:
Compusul activ, sărurile tampon fosfatice, clorura de benziliden (benzalconium) și polisorbitol 80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă, pH-ul

compoziției este ajustat la 5,5-6,0 și diluat pentru aducere la volum. Compoziția se sterilizează prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 6.

Compoziția soluției	I	I
trans-5,6-dihidro-4-propilamino-6-metoxi-propil-4H-tieno [2,3b]tiopiran-2-sulfonamidă-7,7-dioxid	1,7 mg	0,8 mg
1-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-etil]fenoxi-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanol	0,3 mg	0,3 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	9,5 mg	9,5 mg
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O	28,5 mg	28,5 mg
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, sărurile tampon de fosfat și clorură de benziliden (benzalconium) sunt adăugate și dizolvate în

apă. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 cu hidroxid de sodiu și în final soluția este diluată la volum. Soluția este sterilizată prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 7.

Compoziția soluției	I	II	III
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	21,0 g	21,0	1,5 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,8 g	1,3 g	6,8 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,9 g	2,9 g	2,9 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	35,9 g	35,9 g	35,9 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Modul de preparare este următorul:

Compușii activi, citratul de sodiu, clorura de benziliden (benzalconiul) (într-o soluție de 50% în procente de greutate), și manitolul, sunt dizolvate în aproximativ 400 ml apă pentru injecție în vesela sterilă și tarată. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 prin adăugarea unei soluții 0,2 N de hidroxid de sodiu, și apă pentru injecție este adăugată până la greu-

tatea compoziției de 750 g. Compoziția este sterilizată prin filtrare, prin trecerea soluției sub o presiune de 2 bar printr-un filtru de 0,45 microni sub azot. Apoi, 250 g de soluție 2% hidroxietilceluloza autoclavată este adăugată și soluția obținută este omogenizată prin agitare cu un agitator magnetic. Soluția ester subdivizată în condiții aseptice în părți alicote de 3,5 ml și vândută.

Exemplul 8.

Compoziția soluției	I	II	III
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	1,0 mg	1,5 mg	0,5 mg
4-[2-hidroxi-3-(1-metietil)-amino]-propoxi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetat	0,3 mg	0,2 mg	0,4 mg
Fosfat sodic monobazic 2 H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0		
Fosfat sodic dibazic 12 H ₂ O			
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Modul activ, sărurile tampon fosfatice, clorura de benziliden (bezalconium) și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul

compoziției este ajustat la 5,5-6,0 și diluat pentru aducere la volum. Compoziția se sterilizează prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 9.

Compoziția soluției	I	II
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutilamino-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfon-amido-7,7-dioxid	1,7 mg	0,8 mg
1-[4]-2-(ciclopropilmetoxi)-etil]fenoxi-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanol	0,3 mg	9,5 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	9,5 mg	9,5 mg
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O	28,5 mg	28,5 mg
Clorură de benziliden	0,10 mg	0,10 mg
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, sărurile tampon de fosfat și clorură de benziliden (benzalconium) sunt adăugate și dizolvate în

apă. pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 cu hidroxid de sodiu și în final soluția este diluată la volum. Soluția este sterilizată prin filtrare printr-un filtru de sterilizare.

Exemplul 10:

Compoziția soluției	I	II
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, guma gellan 30 GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromură de benzildodecin și polisorbatul

80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă, pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 11.

Compoziția soluției	I	II
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	3,0 mg	0,5 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,0 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, gumă gellan
GELTITE™ sărurile tampon de fosfat,
bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este
ajustat la 5,0 - 6,0 și soluția este diluată
la volum. Compoziția este sterilizată cu
radiații ionizante.

Exemplul 12.

Compoziția soluției	I	II
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoxipropil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan
GELTITE™, sărurile tampon de fosfat,
bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este
ajustat la 5,5-6,0 și soluția este diluată
la volum. Compoziția este sterilizată cu
radiații ionizante.

Exemplul 13.

Compoziția soluției	I	II
(R)-(-)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	2,0 mg	0,5 mg
4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbitul 80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 14.

Compoziția soluției	I	II
<i>cis</i> -5,6-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
4-[2-hidroxi-3-(1-metiletil)-amino]propoxi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbitul 80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 15.

Compoziția soluției	I	II
<i>cis</i> -5,6-dihidro-4-propilamino-6-metoxipropil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	2,0 mg	0,2 mg
4-[2-hidroxi-3-(1-metiletil)-amino]propoxi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:
Compusul activ, guma gellan

50

GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbitul

80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată

la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 16.

Compoziția soluției	I	II
5,6-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-fenoxi]-3-(1-metiletil)amino]-2-propanol	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:
Compusul activ, guma gellan GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate sau

30 dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 17.

Compoziția soluției	I	II
5,6-dihidro-4-izobutilamino-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	2,0 mg	0,2 mg
1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-fenoxi]-3-(1-metiletil)amino]-2-propanol	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:
Compusul activ, guma gellan
GELTITE™, sărurile tampon de fosfat,
bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este
ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată
la volum. Compoziția este sterilizată cu
radiații ionizante.

Exemplul 18.

Compoziția soluției	I	II
5,6-dihidro-4-propilamino-6-metoxipropil-4H-tieno- [2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid	2,0 mg	0,2 mg
1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil[fenoxi]-3-(1- metiletil)amino]-2-propanol	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:
Compusul activ, guma gellan 30
GELTITE™, sărurile tampon de fosfat,
bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este
ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată
la volum. Compoziția este sterilizată cu
radiații ionizante.

Exemplul 19.

Compoziția soluției	I	II	III
3,4-dihidro-4-metoxi-2-metil-2H- tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6- sulfonamido-7,7-dioxid	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4- morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2- propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 20.

Compoziția soluției	I	II	III
3,4-dihidro-4-etilamino-2-metil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid hidroclorură	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 21.

Compoziția soluției	I	II	III
3,4-dihidro-2-metil-4-(2-metil)propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid hidroclorură	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 22.

Compoziția soluției	I	II	III
R-(+)-3,4-dihidro-4-etilamino-(2-metil)-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-hidroclorură	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(terț-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 23.

Compoziția soluției	I	II	III
R-(+)-3,4-dihidro-4-etilamino-(2-metoxi)etil)-2H-tieno-[3,2-e]-1,1-dioxid hidroclorură	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(terț-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 24.

Compoziția soluției	I	II	III
R-(+)-3,4-dihidro-2-(2-metoxi)etil-4-propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid hidrociorură	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxietilceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Exemplul 25.

Compoziția soluției	I	II
3,4-dihidro-4-metoxi-2-metil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, guma gellan 50 GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbatul

80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5-6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 26.

Compoziția soluției	I	II
3,4-dihidro-4-etilamino-2-metil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid clorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan 20
GELTITE, sărurile tampon de fosfat,
bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este
ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată
la volum. Compoziția este sterilizată cu
radiații ionizante.

Exemplul 27.

Compoziția soluției	I	II
3,4-dihidro-2-metil-4-(2-metil)-propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid clorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan 50
GELTITE™, sărurile tampon de fosfat,

bromura de benzildodecin și polisorbatul
80 sunt adăugate și suspendate sau
dizolvate în apă. pH-ul compoziției este

ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu

radiații ionizante.

Exemplul 28.

Compoziția soluției	I	II
R-(+)-3,4-dihidro-4-etilamino-2-(2-metoxi)etil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfon-amido-1,1-dioxid clorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de lucru este următorul:

Compusul activ, guma gellan 25 GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate sau

dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 29.

Compoziția soluției	I	II
R-(+)-3,4-dihidro-2-(2-metoxi)etil-4-propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid clorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul: 50

Compusul activ, guma gellan GELTITE™, sărurile tampon de fosfat,

bromura de benzildodecin și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este

Exemplul 30.

Compoziția soluției	I	II
R-(+)-3,4-dihidro-2-(2-metoxi)etil-4-propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamido-1,1-dioxid clorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, guma gellan 25 GELTITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbatul

80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Exemplul 31.

Compoziția soluției	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etilamino-6-propil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	22,26 g	22,26 g	1,113 g
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	6,834 g	1,367 g	6,834 g
Citrat de sodiu 2H ₂ O	2,940 g	2,940 g	2,940 g
Clorură de benziliden	0,075 g	0,075 g	0,075 g
Hidroxiethylceluloză	5,0 g	5,0 g	5,0 g
Hidroxid de sodiu q.s.	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
Manitol	16,00 g	21,00 g	35,90 g
Apă pentru injecție q.s. ad.	1000 g	1000 g	1000 g

Modul de preparare este următorul:

Compușii activi, citratul de sodiu, clorua de benziliden (benzalconiul (într-o soluție de 50% în procente de greutate), și manitolul, sunt dizolvate în aproximativ 400 ml apă pentru injecție în vesela sterilă și tarată, pH-ul compoziției este ajustat la 6,0 prin adăugarea unei soluții 0,2 N de hidroxid de sodiu, și apă pentru injecție este adăugată până la greutatea

compoziției de 750 g. Compoziția este sterilizată prin filtrare, prin trecerea soluției sub o presiune de 2 bar printr-un filtru de 0,45 microni sub azot. Apoi, 250 g de soluție 2% hidroxietilceluloza autoclavată este adăugată și soluția obținută este omogenizată prin agitare cu un agitator magnetic. Soluția este subdivizată în condiții aseptice în părți alicote de 3,5 ml și vândută.

Exemplul 32.

Compoziția soluției	I	II
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etilamino-6-propil-4H-tieno-[2,3b]-tiopiran-2-sulfonamido-7,7-dioxid monoclorhidrat	2,0 mg	0,2 mg
(S)-(-)-1-(<i>tert</i> -butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol maleat	0,5 mg	0,5 mg
GELRITE™ gumă gelan	6,0 mg	6,0 mg
Fosfat sodic monobazic 2H ₂ O	Cantitate suficientă pentru a da în final pH 5,5 - 6,0	
Fosfat sodic dibazic 12H ₂ O		
Bromură de benzildodecin	0,10 mg	0,10 mg
Polisorbat 80	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru injecție q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Modul de preparare este următorul:

Compusul activ, guma gellan GELRITE™, sărurile tampon de fosfat, bromura de benzildodecin și polisorbatul 80 sunt adăugate și suspendate sau dizolvate în apă. pH-ul compoziției este ajustat la 5,5 - 6,0 și soluția este diluată la volum. Compoziția este sterilizată cu radiații ionizante.

Studiul (S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno[2,3b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dioxidului (I) în combinație cu timolol:

Studiul admite ca, pacienți în vârstă de 40 de ani sau peste 40 de ani, care prezintă fie hipertensiune oculară, fie o predispoziție primară de glaucom cu o presiune intraoculară (IOP) în

unul sau ambii ochi de 22 mm Hg sau mai mare într-un moment al fiecărei zile, în timp ce primește numai timolol 0,5% de două ori pe zi. Pacienților li s-a administrat timolol 0,5% de două ori pe zi, fie singur, fie în combinație timp de cel puțin trei săptămâni anterior intrării în studiu și li s-a administrat timolol 0,5% de două ori pe zi în timpul terapiei glaucomului pentru cel puțin două săptămâni anterior intrării în studiu.

Glaucomul secundar a fost o excepție în istoricul chirurgiei glaucomului sau al trabeculoplastiei/gonioplastiei laser. Pacienții pentru care timololul a fost contraindicat prin rețetă au fost excluși, și au fost de asemenea excluși cei care au prezentat reacții secundare la betabloker, inhibitorul carboanhidrazei

(anhidraza carbonică) sau clonidina. Treizeci și unu din pacienți au intrat în studiu.

Procedura

1. Anterior intrării în studiu toți pacienții au avut câmpurile vizuale marcate prin Perimetrie Goldmann (Goldmann Perimetry).

2. S-a trasat curba diurnă pe 12 ore, a pacienților (adică, IOP înregistrată la 08,00 09,00 10,00 12,00 14,00 16,00 18,00 20,00 ore aproximativ, înregistrarea 08,00 a fost imediat anterioară instilației cu picături).

Toate presiunile au fost măsurate de același observator utilizând același

tonometru Goldmann.

3. Următoarea înregistrare a liniei bazale a curbei diurne pe timolol 0,5% (administrat de două ori pe zi), toți pacienții au fost instruiți să adauge o picătură de soluție pentru fiecare ochi la 8:10 pm și 8:10 am, 10 minute după adăugarea timolului, timp de 7 zile. Soluția dată la 16 dintre pacienți a conținut 2% compus I; soluția dată celorlalți 15 pacienți a fost o soluție placebo.

4. În ziua a 2-a, IOP-ul fiecărui pacient a fost măsurat la 8am și 9am, și o curbă diurnă pe 12 ore a fost înregistrată în ziua a 8-a.

Datele preliminare IOP urmează :

MIJLOCUL PRESTUDIULUI IOP ȘI SCHIMBAREA PROCENTUALĂ ÎN IOP ÎN ZIUA 8 DE LA PRESTUDIU COMPUSUL I PLUS GRUPUL TIMOLOL

TIMP	TIMOLOL LINIE DE BAZĂ	TIMOLOL PLUS COMPUS I
8am	27,4	-16,8%
9am	27,1	-21,0%
10 am	25,4	-18,9%
amiază	25,6	-17,3%
2 pm	24,5	-18,6%
4 pm	25,2	-17,0%
6 pm	25,7	-18,2%
8 pm	24,4	-13,2%

PLACEBO PLUS GRUPUL TIMOLOL

TIMP	TIMOLOL LINIE DE BAZĂ	TIMOLOL PLUS PLACEBO
8am	26,9	-3,4%
9am	24,2	-4,5%
10am	23,3	-1,7%
amiază	23,2	+0,2%
2pm	21,6	+0,1%
4pm	22,7	-0,1%
6pm	23,1	-3,7%
8pm	21,9	+6,6%

Aceste date sunt reprezentate grafic în figură.

În concluzie, compusul I dat la fiecare 12 ore a demonstrat un efect semnificativ din punct de vedere clinic și statistic în raport cu efectul timololului

singur, situându-se între 13 și 21% bazat pe analizele ochiului bolnav.

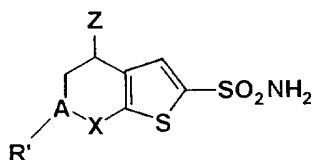
COMPUSUL I 2% ÎN COMBINAȚIE CU TIMOLOL DE DOUĂ ORI PE ZI Schimbarea procentuală a IOP de la prestudiu este prezentată în figură.

Revendicări

1. Compoziție oftalmică pe bază de antagonist *beta*-adrenergic, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 0,05 - 5% inhibitor al anhidrazei carbonice sau o sare acceptabilă farmaceutic, 0,01 - 1% antagonist *beta*-adrenergic sau o sare acceptabilă farmaceutic, precum și purtători acceptabili farmaceutic, cu sau fără 0,1 - 1% gumă gellan, procente fiind exprimate în greutate.

2. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, preferabil este constituită din 0,5 - 3% inhibitor al anhidrazei carbonice, 0,1 - 0,5% antagonist *beta*-adrenergic, procente fiind exprimate în greutate.

3. Compoziție oftalmică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită, de preferat, din 0,05 - 5% inhibitor al anhidrazei carbonice cu formula:



diastereoizomeri individuali, enantiomeri individuali sau amestecuri ale acestora, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic în care :

A este carbon sau azot,

Z este -NHR sau -OR,

R este -C₁₋₆ alchil, cu catenă lineară sau ramificată;

R' este hidrogen, C₁₋₃ alchil sau C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alchil;

X este -SO₂ sau -C(O)- și 0,01 - 1% antagonist *beta*-adrenergic ales dintre betaxolol, bufenolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol sau o sare acceptabilă farmaceutică.

4. Compoziție oftalmică conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** A este carbon, Z este -NHR și X este -SO₂.

5. Compoziție oftalmică conform revendicării 3 sau 4, **caracterizată prin aceea că**, R este -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂CH₃ sau -CH₂CH(CH₃)₂ și R¹ este hidrogen, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃.

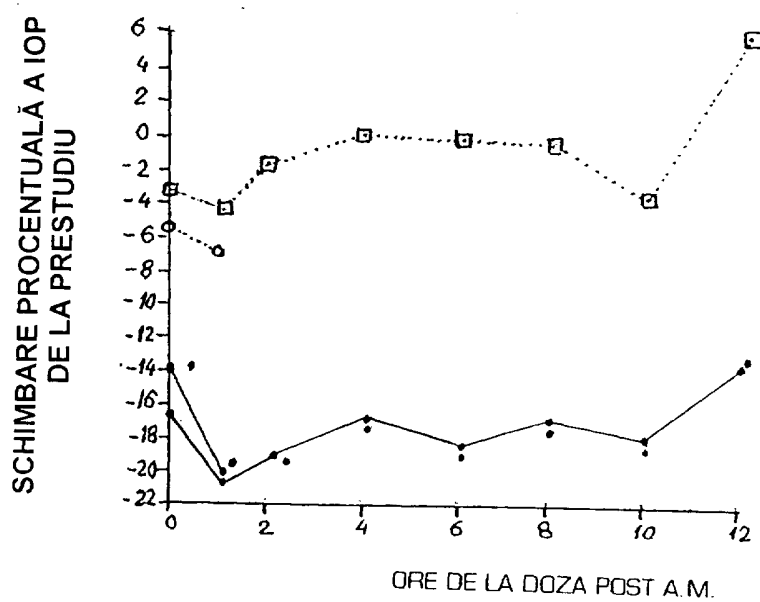
6. Compoziția oftalmică conform revendicărilor de la 1 la 5, **caracterizată prin aceea că** antagonistul *beta*-adrenergic este timololul sau o sare acceptabilă farmaceutic.

7. Compoziție oftalmică conform revendicărilor de la 3 la 6, **caracterizată prin aceea că** A este carbon, R este -CH₂CH₃, R¹ este -CH₃; sau R este -CH₂CH₂CH₃ și R¹ este -CH₂CH₂CH₂OCH₃; sau R este CH₂CH₃ și R¹ este -CH₂CH₂CH₃; sau R este -CH₂CH₂(CH₃)₂ și R¹ este hidrogen; sau R este -CH₂CH₃ și R¹ este -CH₂OCH₂CH₃; și carbonii 4 și 6 ai inhibitorului anhidrazei carbonice au ambii configurații stereochemice S.

8. Compoziție oftalmică conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 0,7 sau 2% inhibitor anhidrază carbonică și 0,5% timolol.

Președintele comisiei de invenții: **farm. Pentelescu Elena**

Examinator: **farm. Anghel Doina**



• DIFERENȚĂ SEMNIFICATIVĂ DE LA PLACEBO ($p < 0,01$)
+ DIFERENȚĂ SEMNIFICATIVĂ DE LA PLACEBO ($p = 0,05$)

