

(19)



(10) **LT 3368 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3368**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/38,
A61K 31/40,
A61K 31/44,
A61K 31/50,
A61K 31/535**

(21) Paraiškos numeris: **IP460**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 08 25**

(72) Išradėjas:
John J. Baldwin, US

(73) Patento savininkas:
MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US

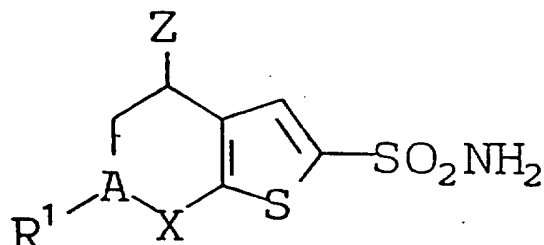
(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Karboninės anhidrazės inhibitorių ir β -blokatorių oftalminiai sąstatai

(57) Referatas:

Beta-blokatoriaus ir vietinio karboninės anhidrazės inhibitoriaus mišiniai yra ypač naudingi gydant padidintą akispūdį, visų pirma tiems pacientams, kurie nepakankamai jautrūs gydymui beta-blokatoriais.

Šis išradimas aprašo naujus oftalminius mišinius, į kurių sudėtį įeina vietinis karboninės anhidrazės inhibitorius, turintis žemiau nurodytą struktūrą



kurioje, A, Z, R¹ ir X turi reikšmes, nurodytas žemiau, arba šio junginio oftalmologiniu požiūriu tinkamą (priimtina) druską ir beta-blokatorių pasirinktinai iš betaksololo, bufenololo, karteololo, levobunololo, metipranololo ir timololo arba šių junginių druskos, kuri tinkama oftalmologiniu požiūriu.

Išradimas taip pat apima naujų oftalminių mišinių panaudojimą gydant padidintą akispūdį.

Kalbant detaliau, išradimas aprašo tokių padidinto akispūdžio ir glaukomos gydymui naudojamus oftalminius mišinius, į kurių sudėtį įeinantis beta-blokatorius yra 1-(tret-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanolas, arba šio junginio oftalmologiniu požiūriu tinkama druska, į kurios sudėtį įeina (S)-(-)- ir (R)-(+)-enantiomerai ir jų mišiniai, įskaitant racemata. (S)-(-)-enantiomeras yra gerai žinomas timololas.

Glaukoma - tai degeneratyvinis akies susirgimas, pasižymintis tuo, kad akispūdis yra pernelyg didelis ir trukdo normaliai akies veiklai. Dėl to gali būti pažeista regos nervo galvutė ir regėjimas prarandamas negrįžtamai. Negydant glaukomos galų gale apankama. Padidėjusį akispūdį, t.y. padidėjusį vidinį akies

spaudimą, kai nepažeistas regėjimo nervas ir nėra charakteringų glaukominių regėjimo lauko defektų, dauguma oftalmologų šiuo metu traktuoja kaip ankstyvąją glaukomos fazę.

5

Daugelis vaistų, anksčiau naudotų glaukomos gydymui, pasirodė esą nelabai tinkami. Ankstyvieji glaukomos gydymo metodai, kai buvo naudojamas pilokarpinas, sukeldavo nepageidaujamus vietinius šalutinius efektus, todėl šis vertingas vaistas negali būti naudojamas kaip pirmas. Vėliau klinicistai pastebėjo, kad akispūdį efektyviai mažina beta-blokatoriai. Nors daugelis šių preparatų labai tinka šiam tikslui, yra pacientų, kuriems toks gydymas neefektyvus arba nepakankamai efektyvus. Daugelis šių preparatų pasižymi ir kitomis savybėmis, kurios išryškėja padidinus dozes, pavyzdžiui, membranas stabilizuojančiu aktyvumu, - dėl tos priežasties šie preparatai netinka nuolatiniam oftalminiam naudojimui.

20

Buvo nustatyta, kad beta-blokatorius (S)-1-(tret-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanolas, arba timololas mažina akispūdį ir neturi nepageidaujamų šalutinių efektų, būdingų pilokarpinui ir, be to, pranašesni už daugelį kitų beta-blokatorių, t.y. neturi vietinio anestezuojančio poveikio, pasižymi prailgintu veikimu, ilgą laiką vartojant jo efektyvumas sumažėja minimaliai.

25

Nors pilokarpinas ir beta-blokatoriai mažina akispūdį, nei vienas iš jų neinhibuoja anhidrazės, taigi jie nesumažina humoralinio skysčio kiekio dalies, kuri susidaro vykstant metabolizmui karboninės anhidrazės keliu.

35

Agentai, vadinami karboninės anhidrazės inhibitoriais, blokuoja arba apsunkina šį kelią inhibuodami fermentą -

karboninę anhidrazę. Kadangi tokie karboninės anhidrazės inhibitoriai šiuo metu naudojami sistemiškai padidėjusiam akispūdžiui gydyti, didelis jų trūkumas yra tai, kad jie inhibuoja karboninę anhidrazę visame kūne. Toks bazinės fermentinės sistemos ardymas yra pateisinamas tik esant ūmiam padidinto akispūdžio priepuoliui, arba kai joks kitas agentas neefektyvus.

Jau keleri metai pripažįstama, kad egzistuoja tokio karboninės anhidrazės inhibitoriaus, kuris veiktų tik pageidaujamus akies audinius, poreikis. Kadangi karboninės anhidrazės inhibitoriai turi didelę įtaką pagrindiniams fiziologiniams procesams, vietinis naudojimas leistų jei ne visiškai išvengti, tai bent sumažinti tokius šalutinius efektus, kaip metabolinė acidozė, vėmimas, tirpimas, spengimas ausyse, bendras silpnumas ir pan., kuriuos sąlygoja karboninės anhidrazės inhibavimas. Vietiškai veikiantys karboninės anhidrazės inhibitoriai yra aprašyti JAV patentuose Nr.: 4386098; 4416890; 4426388; 4668697; ir 4863922 ir PCT publikacijoje WO 91/15486. Kol kas nėra efektyvaus vietiška veikiančio karboninės anhidrazės inhibitoriaus skirto klinikiniam naudojimui.

Tačiau eksperimentai parodė, kad, kombinuojant karboninės anhidrazės inhibitorių su beta-blokatoriumi, akispūdis sumažėja labiau, negu taikant kiekvieną medikamentą atskirai.

Šiuo metu kuriamų karboninės anhidrazės inhibitorių veikimas trunka 6-8 val., vadinasi, naudojant tik karboninės anhidrazės inhibitorius, norint pasiekti reikiamą akispūdžio sumažėjimą, jie turi būti skiriami mažiausiai tris kartus per dieną. Kombinacijos, kurios aprašytos šiame išradime, palaiko sumažintą akispūdį ištisas dvylika valandų. Dėl prailguoto veikimo čia aprašyta kombinacija yra efektyvi, naudojant ją tik du

kartus per dieną. Manoma, kad pacientai labiau linkę sutikti su dviem dozėmis per dieną negu su trim.

5 Karboninės anhidrazės oralinių inhibitorių derinių su
vietiniu beta-blokatoriumi timololu vartojimas ir
įvairūs to vartojimo efektai aprašyti straipsnyje
Berson et al., American Journal of Ophthalmology 1981,
92, 788-791. Tačiau karboninės anhidrazės oralinio
10 inhibitoriaus deriniai su vietiniu beta-blokatoriumi
turi du trūkumus. Pirmasis trūkumas yra tai, kad
sisteminis karboninės anhidrazės inhibitorius inhibuoja
karboninę anhidrazę visame organizme ir turi dideli
neigiamą poveikį baziniam metabolizmui, nesvarbu, ar
jis naudojamas vienas, ar derinamas su vietiniu beta-
15 blokatoriumi. Antrasis trūkumas yra tas, kad pacientai
nelinkę vartoti vienu metu oralinį ir vietinį vaistą.

Šiame patente aprašomas derinys veikia efektyviai tiek
skiriant vaistus, esančius viename tirpale, tiek ir
20 kombinuotos terapijos atveju, kai iš pradžių skiriamas
karboninės anhidrazės inhibitorius arba beta-bloka-
torius, o po to skiriamas kitas tirpalas. Labiau tinka
vartoti vieną tirpalą, kurio sudėtyje yra abu vaistai.

25 JAV patente Nr. 4863922 užsiminta apie derinį, pateiktą
šiuo išradime, tačiau tiksliai šio derinio sudėtyje
įeinančių vaistų receptūra, efektyviai mažinanti
akispūdį, nepateikta ir neatskleista.

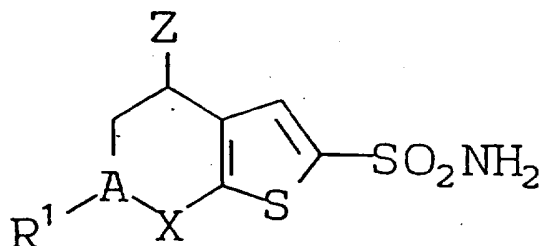
30 Egzistuoja pacientų populiacija, kuri nelabai jautri
esamiems beta-blokatoriams, todėl šiems pacientams bus
labai naudingi aprašomi šiame išradime deriniai. Dėl
suderinto beta-blokatoriaus ir karboninės anhidrazės
inhibitoriaus veikimo šiems nepasiduodantiems gydymui
35 pacientams, vartojant tokius derinius, gali gerokai
sumažėti akispūdis.

Be to, daliai pacientų šie deriniai bus naudingi tuo, kad jų sudėtyje yra minimalios vieno arba abiejų vaistų dozės, taigi, mažiau galimybių atsirasti nepageidaujamiems reiškiniams, kuriuos sukelia vieni arba abiej

5 vaistai, ir kurie paprastai išryškėja nuolat vartojant vaistus didelėmis dozėmis.

Šis išradimas aprašo naujus oftalminius derinius i kurių sudėti įeina terapiškai efektyvūs vietinio

10 karboninės anhidrazės inhibitoriaus ir beta-blokatoriaus kiekiai. Vietinis karboninės anhidrazės inhibitorius turi tokią struktūrinę formulę:



arba šio junginio oftalmologiniu požiūriu priimtina druską, kurioje

15

A yra anglis arba azotas, labiau tinka anglis;

Z yra -NHR arba -OR;

20 R yra C₁-C₆-alkilas, tiesus arba šakotas, labiau tinka C₂-C₄-alkilas, toks kaip etilas, propilas arba izobutilas;

R₁ yra

25

(a) vandenilis,

(b) C₁-C₃-alkilas, labiau tinka metilas, etilas arba n-propilas, arba

(c) C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkilas, labiau tinka metoksipropilas; ir

5 X yra $-SO_2$ arba $-C(O)-$.

Anglies atomai, prie kurių prijungti radikalai Z ir R^1 , gali būti chiraliniai. Vadinant junginius pagal abso-
liučią konfigūraciją, pavyzdžiui, (R,S) arba (S,S),
10 pirma raidė reiškia anglies atomo, prie kurio prijungtas radikalas Z, chiraliskumą, o antra raidė reiškia radikalo A chiraliskumą tuo atveju, kai A yra anglis. Pagal šią išradimą gali būti naudojami karboninės anhidrazės inhibitorių diastereomerų
15 mišiniai arba pavieniai enantiomerai, arba racematai.

beta-Blokatorius, vartojamas naujajame sąstate, gali būti betaksololas, bufenololas, karteololas, levobunololas, metipranololas ir timololas, arba šių junginių
20 druska, kuri priimtina oftalmologiniu požiūriu.

Dauguma aukščiau pateiktų beta-blokatorių ir karboninės anhidrazės inhibitorių turi bent vieną asimetrinį anglies atomą ir atitinkamai gali egzistuoti kaip
25 diastereomerai arba (+)- arba (-)-enantiomerai. Išradimas apima kiekvieno diastereohero arba enantiomero, jų mišinių bei racematų panaudojimą.

Labiau tinka naudoti kaip beta-blokatorius naujame sąstate pagal šią išradimą timololas ir jo maleato
30 druska.

Pagal šią išradimą į naujos oftalminės receptūros sudėtį įeina maždaug nuo 0.05 iki 5% (svoris/svoris)
35 karboninės anhidrazės inhibitoriaus, dažniausiai maždaug nuo 0.5 iki 3% (s/s), ir maždaug nuo 0.01 iki 1% (s/s) beta-blokatorius, labiau tinkamas kiekis yra

nuo maždaug 0.1 iki 0.5% (s/s), vartojamas vieną du kartus į dieną.

5 Naujas metodas pagal šį išradimą numato skirti karboninės anhidrazės inhibitorių vietiškai į kiekvieną akį maždaug nuo 0.025 mg iki 5 mg per dieną, labiau tinkamas kiekis nuo 0.25 iki 3 mg per dieną, ir kartu su juo arba prieš tai beta-blokatorių maždaug nuo 0.005 iki 1 mg per dieną, labiau tinkamas kiekis nuo 0.05 iki 10 0.5 mg per dieną.

Dozės vienetu laikoma dozė nuo 0.025 iki 2.5 mg karboninės anhidrazės inhibitoriaus ir nuo 0.005 iki 0.5 mg beta-blokatoriaus, kuri skiriama į akį, labiau 15 tinka dozė nuo 0.25 iki 1.5 mg karboninės anhidrazės inhibitoriaus ir nuo 0.05 iki 0.25 mg beta-blokatoriaus.

20 Tinkami objektai, vartojant šio išradimo receptūras, gali būti primatai, žmogus ir kiti gyvūnai, ypač žmogus, naminiai gyvūnai, tokie kaip šunys ir katės.

Šio išradimo receptūros, skiriant vietiškai į akį, gali būti tirpalo, gelio, tepalo, suspensijos arba kieto 25 intarpo formos, kurios dozės vieneto sudėtyje yra terapiškai efektyvus kiekvieno aktyvaus komponento kiekis.

30 Naujoms receptūroms tinka tipiškai, priimtini oftalmologiniu požiūriu nešikliai, pavyzdžiui, vanduo, vandens ir su vandeniu besimaišančių tirpiklių, tokių kaip žemesnieji alkanoliai ir arilalkanoliai, mišiniai, augaliniai aliejai, polialkilenglikoliai, žele mineralinės alyvos pagrindu, etilceliuliozė, polivinilpirolidonas, izopropilmiristatas ir kiti plačiai naudojami 35 nešėjai. Į vaistinės formos sudėtį taip pat gali įeiti netoksiškos pagalbinės medžiagos, tokios kaip

emulguojantys, prezervuojantys, drėkinantys agentai, formuojantys agentai ir pan., pavyzdžiui, polietilenglikoliai 200, 300, 400 ir 600, karbovaksai 1000, 1500, 4000, 6000 ir 10000, antibakteriniai komponentai, 5 tokie, kaip ketvirtinio amonio junginiai, fenilgyvysidabrio druskos, kurios pasižymi šaltyje sterilizuojančiomis savybėmis ir yra nekenksmingos, timerosalis, benzalkonio chloridas, metilo ir propilo parabenai, benzildodecinio bromidas, benzilo alkoholis, 10 feniletanolis, buferiniai ingredientai, tokie kaip natrio chloridas, natrio boratas, natrio acetatas ir kiti įprastiniai ingredientai, pavyzdžiui, sorbitano monolauratas, trietanolaminas, polioksietilensorbitano monopalmitatas, natrio dioktisulfosukcinatas, monotio- 15 glicerinas, tiosorbitolis, etilendiamino tetraacto rūgštis ir pan. Be to, šiems tikslams kaip terpė gali būti naudojami tinkami oftalminiai tirpalai, pavyzdžiui, įprastinės fosfatinių buferių sistemos, izotoniniai boro rūgšties tirpalai, izotoniniai natrio chlorido tirpalai, izotoniniai natrio borato tirpalai 20 ir pan.

Į receptūros sudėtį gali taip pat įeiti derva, tokia kaip gelano derva, kurios koncentracija yra nuo 0.1 iki 25 2% pagal svorį. Tuo atveju akių lašai, kontaktuodami su akimi, sudaro gelį ir išryškėja kieto intarpo pranašumai, aprašyti JAV patente Nr. 4861760.

Vaistine forma taip pat gali būti kietas intarpas, 30 pavyzdžiui, toks, kuris vaistui išsieikvojus lieka neutralus, kaip tai aprašyta JAV patentuose Nr. 4256108; 4160452; ir 4265874; arba biodegraduojantis intarpas, kuris ištirpsta akies skysčiuose ar suyra kitokiu būdu, kaip tai aprašyta JAV patente Nr. 4287175 35 arba EPO publikacijoje 0077261.

Žemiau esantys pavyzdžiai pateikti kaip iliustracija.

1 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil- amino-6-metil-4H-tieno- [2,3b] tiopiran-2-sulfonamid- 7,7-diokso mono-hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3- [(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol- 3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00 g	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

- 5 Veiklieji junginiai, natrio citratas, benzalkonio chloridas (50%-inis s/s tirpalas) ir manitolas ištirpinama maždaug 400 ml injekcinio vandens pasvertame ir steriliame inde. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 pridedant 0.2 N natrio šarmo
- 10 tirpalo, po pridedama tiek injekcinio vandens, kad kompozicijos svoris būtų 750 g. Kompozicija sterilinama filtruojant per 0.45 mikrono filtrą, naudojant 2 barų azoto slėgį. Pridedama 250 g 2%-inio autoklavuoto hidroksietilceliuliozės tirpalo, gautas tirpalas

homogenizuojamas maišant magnetine maišykle. Tirpalas aseptinėmis sąlygomis išpilstomas į 3, 5 ml mėginius, kurie hermetiškai uždaromi.

5 **2 pavyzdys**

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	1.0 mg	1.5 mg	0.5 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino-propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetatas	0.3 mg	0.2 mg	0.4 mg
Monobazinis natrio fosfatas 2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0		
Dibazinis natrio fosfatas 12H ₂ O			
Benzalkonio chloridas	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

10 Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos, benzalkonio chloridas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

3 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS

I

II

trans-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-
metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-
sulfonamid-7,7-dioksidas

1.7 mg

0.8 mg

1-[4-[2-(ciklopropilmetoksi)-
etil]fenoksi]-3-(1-metiletil)-amino]-
2-propanolis

0.3 mg

0.2 mg

Monobazinis natrio fosfatas 2H₂O

9.5 mg

9.5 mg

Dibazinis natrio fosfatas 12H₂O

28.5 mg

28.5 mg

Benzalkonio chloridas

0.10 mg

0.10 mg

Natrio hidroksidas iki

pH=6.0

pH=6.0

Injekcinis vanduo iki

1.0 mL

1.0 mL

- 5 Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos, benzalkonio chloridas pridedama ir ištirpinama vandenyje. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 natrio šarmu ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

4 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoksipropil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido monohidrochloridas	21.0 g	21.0 g	1.5 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	6.8 g	1.3 g	6.8 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.9 g	2.9 g	2.9 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.0 g	5.0 g	5.0 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	35.9 g	35.9 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

- 5 Veiklieji junginiai, natrio citratas, benzalkonio chloridas (50%-inis s/s tirpalas) ir manitolas ištirpinama maždaug 400 ml injekcinio vandens pasvertame ir sterilizame inde. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 pridedant 0.2 N natrio šarmo tirpalo, po pridedama tiek
- 10 injekcinio vandens, kad kompozicijos svoris būtų 750 g. Kompozicija sterilinama filtruojant per 0.45 mikrono filtrą, naudojant 2 barų azoto slėgį. Pridedama 250 g 2%-inio autoklavuoto hidroksietilceliuliozės tirpalo, gautas tirpalas homogenizuojamas maišant magnetine

maiškykle. Tirpalas aseptinėmis sąlygomis išpilstomas į 3,5 mL mėginius, kurie hermetiškai uždaromi.

5 pavyzdys

5

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S,S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoksipropil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	1.0 mg	1.5 mg	0.5 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino-propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetatas	0.3 mg	0.2 mg	0.4 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0		
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O			
Benzalkonio chloridas	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos, benzalkonio chloridas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

10

6 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
trans-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	1.7 mg	0.8 mg
1-[4-[2-(ciklopropilmetoksi)-etil]fenoksi]-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanolis	0.3 mg	0.2 mg
Monobazinis natrio fosfatas 2H ₂ O	9.5 mg	9.5 mg
Dibazinis natrio fosfatas 12H ₂ O	28.5 mg	28.5 mg
Benzalkonio chloridas	0.10 mg	0.10 mg
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

- 5 Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos, benzalkonio chloridas pridedama ir ištirpinama vandenyje. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 natrio šarmu ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

7 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II	III
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno[2,3b] tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido monohidrochloridas	21.0 g	21.0 g	1.5 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	6.8 g	1.3 g	6.8 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.9 g	2.9 g	2.9 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.0 g	5.0 g	5.0 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	35.9 g	35.9 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

5 Veiklieji junginiai, natrio citratas, benzalkonio chloridas (50%-inis s/s tirpalas) ir manitolas ištirpinama maždaug 400 ml injekcinio vandens pasvertame ir steriliame inde. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 pridedant 0.2 N natrio šarmo tirpalo, po pridedama tiek injekcinio vandens, kad

10 kompozicijos svoris būtų 750 g. Kompozicija sterilinama filtruojant per 0.45 mikrono filtrą, naudojant 2 barų azoto slėgį. Pridedama 250 g 2%-inio autoklavuoto hidroksietilceliuliozės tirpalo, gautas tirpalas homogenizuojamas maišant magnetine maišykle. Tirpalas

aseptinėmis sąlygomis išpilstomas į 3,5 mL mėginius, kurie hermetiškai uždaromi.

8 pavyzdys

5

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	1.0 mg	1.5 mg	0.5 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino-propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetatas	0.3 mg	0.2 mg	0.4 mg
Monobazinis natrio fosfatas 2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0		
Dibazinis natrio fosfatas 12H ₂ O			
Benzalkonio chloridas	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

10 Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos, benzalkonio chloridas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

9 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	1.7 mg	0.8 mg
1[4-[2-(ciklopropilmetoksi)-etil]-fenoksi]-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanolis	0.3 mg	0.2 mg
Monobazinis natrio fosfatas 2H ₂ O	9.5 mg	9.5 mg
Dibazinis natrio fosfatas 12H ₂ O	28.5 mg	28.5 mg
Benzalkonio chloridas	0.10 mg	0.10 mg
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

- 5 Veikliosios medžiagos, fosfatinio buferio druskos ir benzalkonio chloridas pridedama ir tirpinama vandenyje. Tirpalo pH koreguojama iki 6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama filtruojant per sterilizacinį filtrą.

10 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
(S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

11 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
(S)-(+)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	3.0 mg	0.5 mg
(S)-(-)-1-(tret-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

12 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
(S)-(-)-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoksipropil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija

10 sterilinama jonizuojančia radiacija.

13 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
(R)-(-)-5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	2.0 mg	0.5 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino-propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

14 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
cis-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil- 4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid- 7,7-dioksido monohidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino- propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1- acetatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

15 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
cis-5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoksipropil-4H-tieno-[2,3b] tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	2.0 mg	0.5 mg
4-[2-hidroksi-3-(1-metiletil)-amino-propoksi]-2,3,6-trimetilfenol-1-acetatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

16 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
5,6-dihidro-4-etil-amino-6-metil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido monohidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
1-[4-[2-(ciklopropilmetoksi)-etil]fenoksi]-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanolis	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

17 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS

I

II

5,6-dihidro-4-izobutil-amino-4H-tieno- [2,3b] tiopiran-2-sulfonamid-7,7- dioksidas	2.0 mg	0.5 mg
1-[4-[2-(ciklopropilmetoksi)- etil] fenoksi] -3-(1-metiletil)-amino] - 2-propanolis	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

18 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
5,6-dihidro-4-propil-amino-6-metoksipropil-4H-tieno-[2,3b] tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksidas	2.0 mg	0.2 mg
1-[4-[2-(ciklopropilmetoksi)-etil] fenoksi]-3-(1-metiletil)-amino]-2-propanolis	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas 2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas 12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

19 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
3,4-dihidro-4-metoksi-2-metil- 2H-tiend[3,2-e] -1,2-tiazin-6- sulfonamid-1,1-dioksidas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3- [(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol- 3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

20 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II	III
3,4-Dihidro-4-etilamino-2-metil-2H-tien[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

21 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II	III
3,4-Dihidro-2-metil-4-(2-metil)propilamino-2H-tien[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

22 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
R-(+)-3,4-Dihidro-4-etilamino- 2-metil)-2H-tien[3,2-e]-1,2- tiazin-6-sulfonamid-1,1- dioksido hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3- [(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol- 3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

23 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II	III
R-(+)-3,4-Dihidro-4-etilamino- 2-(2-metoksi)etil-2H-tiend[3,2- e] -1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1- dioksido hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3- [(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol- 3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

24 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II	III
R-(+)-3,4-Dihidro-2-(2-metoksi)etil-4-propilamino-2H-tiend[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.00	5.00 g	5.00 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

25 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
3,4-Dihidro-4-metoksi-2-metil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksidas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi] -2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

- 5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

26 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
3,4-Dihidro-4-etilamino-2-metil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

27 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
3,4-Dihidro-2-metil-4-(2-metil) propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2- tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butylamino)-3-[4- morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]- 2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

- 5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija
- 10 sterilinama jonizuojančia radiacija.

28 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
R-(+)-3,4-Dihidro-4-etilamino-2-metil- 2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6- sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4- morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]- 2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

29 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
R-(+)-3,4-Dihidro-4-etilamino-2-(2-metoksi)etil-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

30 pavyzdys

TIRPALO SUDETIS	I	II
R-(+)-3,4-Dihidro-2-(2-metoksi)-etil-4-propilamino-2H-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamid-1,1-dioksido hidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

5 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterili-

31 pavyzdys

TIRPALO SUDĖTIS	I	II	III
(S, S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-propil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido monohidro-chloridas	22.26 g	22.26 g	1.113 g
(S)-(-)-1-(tret-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	6.834 g	1.367 g	6.834 g
Natrio citratas.2H ₂ O	2.940 g	2.940 g	2.940 g
Benzalkonio chloridas	0.075 g	0.075 g	0.075 g
Hidroksietilceliuliozė	5.0 g	5.0 g	5.0 g
Natrio hidroksidas iki	pH=6.0	pH=6.0	pH=6.0
Manitolas	16.00 g	21.00 g	35.90 g
Injekcinis vanduo iki	1000 g	1000 g	1000 g

5 Veiklieji junginiai, natrio citratas, benzalkonio chloridas (50%-inis s/s tirpalas) ir manitolas ištirpinama maždaug 400 ml injekcinio vandens pasvertame ir steriliame inde. Kompozicijos pH koreguojama iki 6.0 pridedant 0.2 N natrio šarmo tirpalo, po pridedama tiek injekcinio vandens, kad

10 kompozicijos svoris būtų 750 g. Kompozicija sterilinama filtruojant per 0.45 mikrono filtrą, naudojant 2 barų azoto slėgį. Pridedama 250 g 2%-inio autoklavuoto hidroksietilceliuliozės tirpalo, gautas tirpalas homogenizuojamas maišant magnetine maišykle. Tirpalas

aseptinėmis sąlygomis išpilstomas į 3,5 ml mėginius, kurie hermetiškai uždaromi.

32 pavyzdys

5

TIRPALO SUDĖTIS	I	II
(S, S)-(-)-5,6-dihidro-4-etil-amino-6-propil-4H-tieno-[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido monohidrochloridas	2.0 mg	0.2 mg
(S)-(-)-1-(tret-butylamino)-3-[4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oksi]-2-propanol-maleatas	0.5 mg	0.5 mg
GELRITE™ gelano derva	6.0 mg	6.0 mg
Monobazinis natrio fosfatas .2H ₂ O	Kiekis, kurio pakanka pasiekti galutinį pH 5.5 - 6.0	
Dibazinis natrio fosfatas .12H ₂ O		
Benzildodecinio bromidas	0.10 mg	0.10 mg
Polisorbatas 80	0.2 mg	0.2 mg
Injekcinis vanduo iki	1.0 mL	1.0 mL

10 Veikliosios medžiagos, GELRITE™ gelano derva, fosfatinio buferio druskos, benzildodecinio bromidas ir Polisorbatas 80 pridedama į vandenį, suspenduojama arba tirpinama. Tirpalo pH koreguojama iki 5.5-6.0 ir praskiedžiama iki nurodyto tūrio. Kompozicija sterilinama jonizuojančia radiacija.

33 pavyzdys

(S, S)-(-)-5,6-dihidro-4-etilamino-6-metil-4H-tieno-
[2,3b]tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksido (I) derinio su
5 timololu tyrimas

Tyrimui buvo parinkti pacientai, kuriems sukako 40
metų, turintys padidintą akispūdį arba pirminę atviro
kampo glaukomą kai akispūdis vienoje arba abejose
10 akyse, matuojant vienu metu, yra 22 mm Hg stulpelio
arba aukštesnis, ir vartojantys tik 0,5% timololą du
kartus per dieną. Prieš pradedant tyrimą pacientai buvo
gydomi arba, mažiausiai dvi savaites, vien 0.5%
timololu, arba, mažiausiai tris savaites, deriniais, į
15 kurių sudėtį įeina 0.5% timololas.

Iš jų tarpo buvo eliminuoti antrine glaukoma sergantys
individa, taip pat pacientai, gydyti nuo glaukomos
chirurginiais metodais arba lazerine trabekuloplastija
20 ir gonioplastija. Iš tiriamųjų grupės buvo eliminuoti
pacientai, kuriems pagal ligos istoriją timololo
vartojimas kontraindikuotas, bei pacientai, gydomi
konkuruojančiais beta-blokatoriais, karboninės
anhidrazės inhibitoriais arba klonidinu. Tyrimui buvo
25 atrinktas trisdešimt vienas pacientas.

Procedūra

1. Prieš pradedant tyrimą visų pacientų regos laukai
30 matuojami Goldmano perimetrijos metodu.
2. Pacientams buvo brėžiama kasdieninė 12 valandų
kreivė (t.y. akispūdis buvo matuojamas maždaug
8.00, 9.00, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00, 18.00,
35 20.00 valandą, 8.00 val matuojama prieš pat lašų
sulašinimą). Visus matavimus atliko tas pats

žmogus, naudodamas tą patį Goldmano applanarinį tonometrą.

3. Tęsiant kasdieninius matavimus, skiriant 0.5% timololą du kartus per dieną ir traktuojant duomenis kaip bazinę liniją, pacientų buvo paprašyta išsilašinti po vieną tirpalo lašą į kiekvieną akį 8.10 val ir 20.10 val, praėjus 10 minučių po timololo sulašinimo. 16-kai pacientų buvo skirtas tirpalas, į kurio sudėtį įeina 2% I junginio, kiti 15 pacientų gavo placebo tirpalą.
4. Antrą dieną 8 ir 9 val buvo išmatuotas kiekvieno paciento akispūdis, aštuntą dieną buvo užrašyta 12 valandų visos dienos kreivė.

Žemiau duotos preliminarios akispūdžio reikšmės:

AKISPŪDŽIO VIDUTINIŲ REIKŠMIŲ PRELIMINARUS TYRIMAS IR AKISPŪDŽIO REIKŠMIŲ PAKITIMAS AŠTUNTĄ DIENĄ NUO TYRIMO PRADŽIOS

GRUPĖ, KURIAI BUVO SKIRTA I JUNGINYS SU TIMOLOLU

LAIKAS	TIMOLOLAS (BAZINĖ LINIJA)	TIMOLOLAS SU I JUNGINIU
8	27.4	-16.8%
9	27.1	-21.0%
10	25.4	-18.9%
12	25.6	-17.3%
14	24.4	-18.6%
16	25.2	-17.0%
18	25.7	-18.2%
20	24.4	-13.2%

GRUPĖ, KURIAI BUVO SKIRTA PLACEBO SU TIMOLOLU

LAIKAS	TIMOLOLAS (BAZINĖ LINIJA)	TIMOLOLAS SU PLACEBO
8	26.9	-3.4%
9	24.2	-4.5%
10	23.3	-1.7%
12	23.2	+0.2%
14	21.6	+0.1%
16	22.7	-0.1%
18	23.1	-3.7%
20	21.9	+6.6%

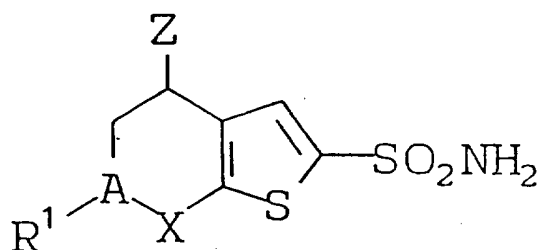
5 Grafiškai šie duomenys pateikti Fig. 1.

Reziumuojant, I junginys, lyginant su vieno timololo poveikiu, skiriamas kas 12 valandų, parodė kliniškai ir statistiškai reikšmingą poveikį, siekiantį nuo 13 iki 10 21%, analizuojant nesveiką akį.

Fig. 1. Vidutiniškas procentinis akispūdžio pakitimas, lyginant su priešgydyminiu periodu: ●+2% I junginio (antra diena), ■+2% I junginio (aštunta diena), ○+2% placebo (antra diena), 15 □+2% placebo (aštunta diena).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Oftalminė receptūra, skirta individų padidinto akispūdžio gydymui, į kurios sudėtį įeina oftalmologiniu požiūriu priimtinas nešiklis, nuo 0.5 iki 5% (s/s) karboninės anhidrazės inhibitoriaus arba jo oftalmologiniu požiūriu priimtinos druskos ir nuo 0.01 iki 1.0% beta-blokatoriaus arba jo oftalmologiniu požiūriu priimtinos druskos.
2. Receptūra pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad karboninės anhidrazės inhibitoriaus koncentracija yra 0.5 iki 3%, o beta-blokatoriaus koncentracija yra nuo 0.1 iki 0.5%.
3. Oftalminė receptūra, pagal 1 arba 2 punktą, skirta padidinto akispūdžio gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina oftalmologiniu požiūriu priimtinas nešiklis, nuo 0.05 iki 5% (s/s) karboninės anhidrazės inhibitoriaus, turinčio tokią struktūrą:



kurioje

A yra anglis arba azotas;

25 Z yra -NHR arba -OR;

R yra C₁-C₆-alkilas, tiesus arba šakotas;

R¹ yra

(a) vandenilis,

(b) C_1-C_3 -alkilas, arba

5

(c) C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkilas; ir

X yra $-SO_2$ arba $-C(O)-$;

10 bei jo individualūs diastereomerai, individualūs enantiomerai arba jų mišiniai, arba jų oftalmologiniu požiūriu priimtinos druskos,

15 ir nuo 0.01 iki 1.0% beta-blokatoriaus pasirinktinai iš betaksololo, bufenololo, karteololo, levobunololo, metipranololo ir timololo arba šių junginių oftalmologiniu požiūriu priimtinos druskos.

20 4. Receptūra pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad A yra anglis, Z yra $-NHR$ ir X yra $-SO_2$.

5. Receptūra pagal 3 arba 4 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad R yra

25 a) $-CH_2CH_3$,

b) $-CH_2CH_2CH_3$, arba

c) $-CH_2CH(CH_3)_2$;

30

R^1 yra

a) vandenilis,

35 b) $-CH_3$,

c) $-CH_2CH_2CH_3$,

d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, arba

e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

5

6. Receptūra pagal bet kurią aukščiau pateiktą punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad beta-blokatorius yra timololas arba jo oftamologiniu požiūriu priimtina druska.

10

7. Receptūra pagal bet kurią iš 3-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad A yra anglis; R yra $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir R^1 yra $-\text{CH}_3$; arba R yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir R^1 yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; arba R yra $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir R^1 yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; arba R yra $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ir R^1 yra vandenilis; arba R yra $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ir R^1 yra $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; ir anglies atomai 4-oje ir 6-oje karboninės anhidrazės inhibitoriaus molekulės padėtyje abu turi S absoliučią konfigūraciją.

15

20

8. Receptūra pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad karboninės anhidrazės inhibitoriaus koncentracija yra 0.7 arba 2%, o timololo koncentracija yra 0.5%.

25

9. Receptūra pagal bet kurią aukščiau pateiktą punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį papildomai įeina nuo 0.1% iki 2% gelano dervos.

30

10. Receptūros pagal bet kurią aukščiau pateiktą punktą panaudojimas vaistų, skirtų padidinto akispūdžio gydymui, gamybai.

5

Fig.1

10

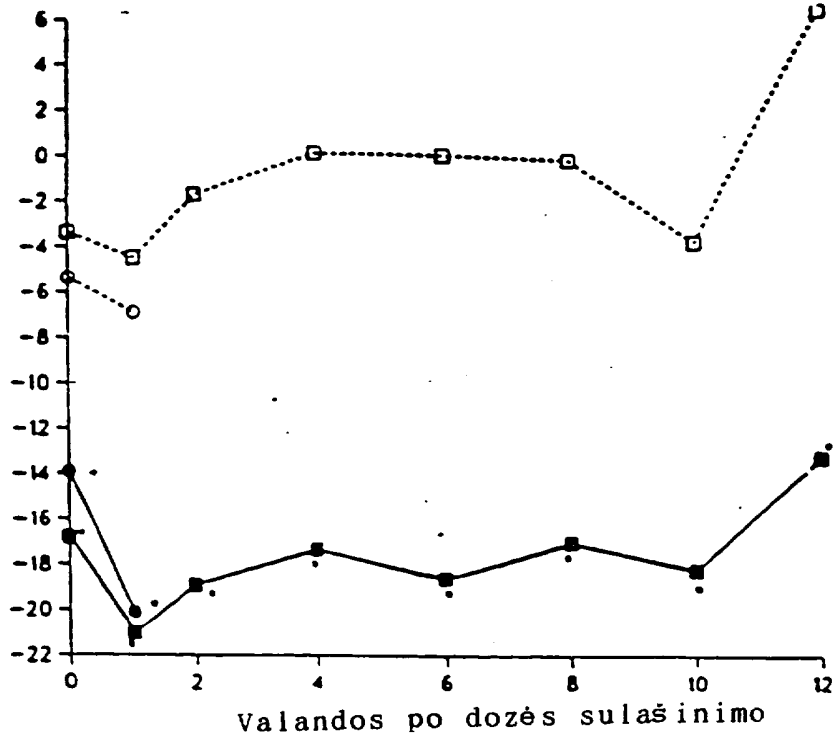
15

20

25

AKISPUDŽIO PAKITIMAS (%) LYGINANT

— SU PRIEŠGYDYMINIU PERIODU



- Patikimai skiriasi nuo placebo ($p < 0.01$)
- Patikimai skiriasi nuo placebo ($p = 0.05$)