



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0028509

(51)⁷ A61K 31/55; A61P 27/14

(13) B

(21) 1-2008-02420

(22) 26/03/2007

(86) PCT/US2007/064911 26/03/2007

(87) WO/2007/117971 18/10/2007

(30) 60/788,185 31/03/2006 US; 11/688,016 19/03/2007 US

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/06/2009 255A

(73) VISTAKON PHARMACEUTICALS, LLC (US)

7500 Centurion Parkway, Suite 100, Jacksonville, FL 32256, United States of America

(72) Jagdish PARASRAMPURIA (US); Avner INGERMAN (US); Frans JANSSENS (BE); Anton MEGENS (BE).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẾ PHẨM NHÃN KHOA ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC NGĂN NGỪA TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA CHỨNG DỊ ỨNG MẮT VÀ KIT CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhãn khoa và kit dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các dị ứng mắt, viêm và các triệu chứng của chúng, trong đó chứa alcaftadin hoặc muối được dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh mắt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các chế phẩm nhãn khoa chứa alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benazepin-3-carboxylic dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm mắt và dị ứng mắt và kit chứa chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn dị ứng của bề mặt nhãn cầu bao gồm nhiều loại tình trạng bệnh lý bao gồm viêm kết mạc dị ứng theo mùa (Seasonal Allergic Conjunctivitis: “SAC”), viêm kết mạc dị ứng quanh năm (Perennial Allergic Conjunctivitis : “PAC”), viêm kết mạc về mùa đông và dị ứng kết mạc và giác mạc. Đã có ước tính rằng trên 20% dân số nói chung bị mắc một số dạng bệnh dị ứng mắt. Trong số đó, xấp xỉ 90% bị mắc bệnh SAC, hoặc bệnh PAC hoặc cả hai.

Phản ứng gây dị ứng mắt là một đáp ứng viêm quá mẫn phụ thuộc (dạng I) IgE nhìn chung ảnh hưởng nhiều nhất đến người lớn có độ tuổi nằm trong khoảng từ 20 đến 40 tuổi. Trong các cá thể dễ mắc bệnh, sự tiếp cận đầu tiên của dị ứng nguyên với bề mặt nhãn cầu kích thích sự sản sinh các kháng thể miễn dịch đặc hiệu với dị ứng nguyên (IgE). Sau đó, IgE liên kết với màng được liên kết với thụ thể FcεR-1 của các dưỡng bào nguyên bản trong niêm mạc. Dưỡng bào là bạch cầu hạt, chứa một lượng các chất trung gian có sẵn, bao gồm histamin và proteoglycan. Một khi dưỡng bào được hoạt hóa, các chất trung gian hóa học vừa mới tạo ra được tạo ra, chúng bao gồm prostaglandin D2, leukotrien, và yếu tố kết tụ tiểu cầu. Sự tiếp xúc sau đó của dị ứng nguyên với dưỡng bào đã được phủ IgE dẫn đến sự giải phóng các chất trung gian có sẵn và vừa mới được tạo ra chứa trong các hạt của dưỡng bào.

Các triệu chứng lâm sàng của viêm kết mạc bao gồm ngứa, đỏ mắt, sưng mí mắt, phù cương và chảy nước mắt. Histamin là chất trung gian chủ yếu trong đáp ứng dị ứng. Sau quá trình mất hạt dưỡng bào, histamin liên kết với các thụ thể nằm ở niêm mạc. Sự liên kết của histamin với các thụ thể H1 trên các tế bào thần kinh gây nên

ngừa. Sự hoạt hóa các thụ thể H1 và H2 trên màng trong mạch gây giãn mạch và gia tăng tính thấm thành mạch máu tạo thuận lợi cho sự di chuyển của các chất trung gian viêm, như IL-1 α và IL-1 β , vào mạch máu và sau đó là bổ sung thêm bạch cầu vào mô kết mạc. Sự hoạt hóa của các thụ thể histamin dẫn đến sung huyết mắt, phù cương, sung mí mắt và sự ứ dịch từ các mạch máu ra các mô xung quanh, rồi lại gây viêm. Tính hóa hướng động của các bạch cầu như ưa eosin và ưa trung tính vào các mô kết mạc lại làm hồng thêm mô.

Về mặt lịch sử, các chất kháng histamin là chất chủ đạo được dùng để điều trị các bệnh dị ứng mắt. Các liệu pháp này thay đổi phụ thuộc vào sự hiệu nghiệm của thuốc, tính đặc hiệu và thời gian tác dụng. Các chất kháng histamin thế hệ đầu tiên như pheniramin và antazolin được biết đến với sự khởi phát tác dụng nhanh của chúng. Đáng tiếc rằng, các hợp chất này còn có thể gây ra sự khó chịu cho mắt và hiệu quả của chúng biến mất chỉ sau vài giờ. Các chất đối kháng H1 thế hệ thứ hai như levocabastin và emadastin gây ít khó chịu cho mắt hơn và có thời gian tác dụng hơi dài hơn. Tuy nhiên, các hợp chất này có tác dụng chống viêm hạn chế, và ít ức chế các thành phần pha muộn của đáp ứng viêm.

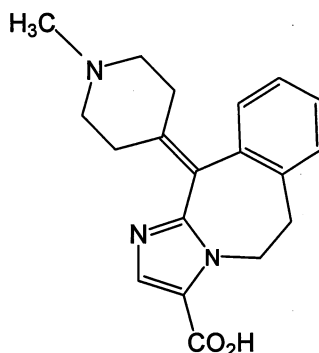
Ngày nay, các liệu pháp điều trị hiệu quả nhất để kiểm soát dị ứng mắt là các thuốc như olopatadin, ketotifen và azelastin, là các thuốc vừa có đặc tính kháng histamin và vừa có đặc tính ổn định dưỡng bào. Các liệu pháp này thường được dung nạp tốt và tác dụng của chúng có thể kéo dài cho đến từ 8 đến 12 giờ. Mặc dù được công bố rằng, tốt hơn đối với các hợp chất có tác dụng chỉ cho một thành phần của đáp ứng dị ứng, các hợp chất này thường không làm thuyên giảm nhiều hơn một triệu chứng dị ứng mắt.

Tác dụng của thuốc đối với sự đỏ mắt, phù cương và sung mí mắt đem lại sự cải thiện đáng kể hơn các liệu pháp đang tồn tại. Hơn nữa, do phần lớn các chất trị dị ứng mắt mới nhất có thời gian tác dụng của thuốc hạn chế, nên liều dùng ngày hai lần là cần thiết. Chế phẩm dùng khu trú có thời gian tác dụng lâu hơn sẽ có ưu điểm do nó có thể nhỏ một lần mỗi ngày. Vì vậy, các liệu pháp mới mà có thể mang lại các ưu điểm trong các lĩnh vực như hiệu quả, thời gian tác dụng nhưng vẫn có profin an toàn tương đương là cần thiết. Sáng chế nhằm giải quyết các mục đích này và các mục đích khác nữa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm nhãn khoa và các kit dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng mắt.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm nhãn khoa chứa từ 0,005% đến 10% khối lượng là alcaftadin hoặc hợp chất có công thức II, muối dược dụng của chúng, N-oxit của chúng, hydrat, solvat, các chất đa hình, hoặc hỗn hợp của chúng, natri clorua, natri phosphat, benzalkoni clorua, edetat dinatri và tá dược nhãn khoa, trong đó công thức II là



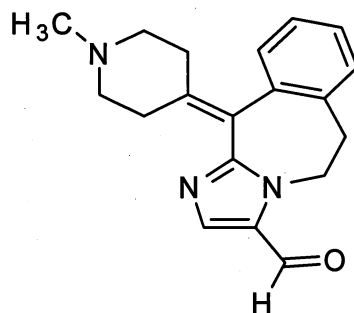
Công thức II.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm chế phẩm nhãn khoa được chứa trong vật chứa được tạo ra từ vật liệu bao gói dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bao gồm các chế phẩm nhãn khoa và kit dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng mắt. Sáng chế được mô tả ở đây được thực hiện trên cơ sở dựa ít nhất một phần vào sự khám phá bất ngờ rằng alcaftadin điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều triệu chứng khác nhau của dị ứng mắt làm cho nó đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng mắt. Các chế phẩm nhãn khoa, và kit theo sáng chế làm thuyên giảm các triệu chứng lâm sàng của dị ứng mắt và viêm mắt với sự hấp thụ toàn thân tối thiểu của thuốc hoạt tính này. Sự kết hợp bất thường về các đặc tính, cùng với profin an toàn tuyệt vời và khả năng dung nạp tuyệt vời khi được pha chế thành dạng dùng khu trú cho mắt, làm cho thuốc đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng mắt.

Alcaftadin, còn được biết đến dưới tên hóa học là 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperidinylden)-5H-imidazo [2,1-b] [3] benzazepin-3-carboxaldehyt, có công thức hóa học dưới đây:



Công thức I.

Hợp chất này và các phương pháp điều chế nó được bộc lộ trong patent Mỹ số US 5,468,743, mà toàn bộ nội dung của patent này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích. Các chế phẩm nhãn khoa được ưu tiên theo sáng chế chứa hợp chất alcaftadin có công thức I, nhưng theo cách khác có thể tồn tại dưới dạng muối alcaftadin. Các muối được dụng của alcaftadin có thể được tạo ra từ các axit hữu cơ và vô cơ. Các axit phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit 4-axetamido benzoic, axit benzensulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonic monohydrat, axit formic, axit fumaric, axit clohydric, axit bromhydric, axit lactic, axit maleic, axit L-(-)malic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit naphtalensulfonic, axit nitric, axit oxalic, axit phtalic, axit phosphoric, axit propionic, axit DL-pyroglutamic, sacharin, axit salicyclic, axit succinic, axit sulfuric, axit tartaric, axit trifloaxetic, axit L-(+)tartaric, và axit toluensulfonic.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dị ứng mắt” dùng để chỉ rối loạn dị ứng của bề mặt nhãn cầu do các dị ứng nguyên gây bệnh gây ra. Viêm kết mạc dị ứng là dị ứng mắt được ưu tiên và bao gồm nhiều loại tình trạng bệnh lý bao gồm viêm kết mạc dị ứng theo mùa (“SAC”), viêm kết mạc dị ứng quanh năm (“PAC”), viêm kết mạc về mùa đông và dị ứng kết mạc và giác mạc.

“Triệu chứng lâm sàng” của dị ứng mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngứa mắt, đỏ mắt, sưng mí mắt, phù cương, chảy nước mắt, viêm mũi, ngạt mũi, chảy

nước mũi, ngứa mũi và ngứa tai/vòm miệng, và hắt hơi. Ưu tiên rằng, các chế phẩm theo sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa ít nhất hai triệu chứng lâm sàng, tốt hơn nữa ít nhất ba, thậm chí tốt hơn nữa là bốn triệu chứng lâm sàng. Ví dụ, các chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa ít nhất một triệu chứng lâm sàng dưới đây đi kèm với viêm kết mạc dị ứng, ngứa mắt, đỏ mắt, phù cương, chảy nước mắt, sưng mí mắt, ngạt mũi, hoặc chảy nước mũi. Tốt hơn là, các chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt và đỏ mắt; điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt, đỏ mắt, và phù cương; điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt, đỏ mắt, phù cương, và chảy nước mắt; điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt, đỏ mắt, phù cương, chảy nước mắt, và sưng mí mắt; điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt, đỏ mắt, phù cương, chảy nước mắt, sưng mí mắt, và ngạt mũi; điều trị hoặc ngăn ngừa ngứa mắt, đỏ mắt, phù cương, chảy nước mắt, sưng mí mắt, ngạt mũi, và chảy nước mũi; điều trị hoặc ngăn ngừa ngạt mũi và chảy nước mũi.

Thuật ngữ “bệnh nhân” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các động vật, kể cả động vật có vú, tốt hơn là người. “Lượng hữu hiệu” của alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, là lượng chất cần dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các triệu chứng dị ứng mắt. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy theo bệnh nhân phụ thuộc vào khả năng mà alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc kết hợp khác để mang lại sự đáp ứng mong muốn trong bệnh nhân. Các yếu tố khác quyết định lượng hữu hiệu sẽ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tình trạng bệnh hoặc mức trầm trọng của bệnh cần được thuyên giảm, mức hocmon, tuổi tác, giới tính, thể trọng của bệnh nhân, tình trạng hiện thời của bệnh nhân và độ trầm trọng của bệnh lý đang được điều trị, thuốc đang uống hoặc chế độ ăn kiêng đặc biệt mà sau đó bệnh nhân cần phải tuân thủ, và các nhân tố khác mà những người có trình độ chuyên môn trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thức được, với liều dùng phù hợp được chỉ định thận trọng bởi bác sỹ. Các chế độ liều có thể được điều chỉnh để mang lại sự đáp ứng điều trị cải thiện. Lượng hữu hiệu còn là lượng trong đó các tác dụng gây độc hoặc có hại của các thành phần đều bị lấn át bởi các tác dụng có lợi trong điều trị. Ưu tiên là đối với hầu hết các bệnh nhân, giọt 50 μ L của dung dịch thuốc nhỏ mắt nồng độ 0,25% chứa 0,125 mg alcaftadin. Giả thiết rằng 100% thuốc

được hấp thụ toàn thân, người có thể trọng 70 kg, sử dụng các giọt thuốc nhỏ mắt đều cho hai mắt, nghĩa là cho từng mắt, một lần trong ngày, sẽ dùng liều 0,25 mg/ngày, hoặc 3,57 μ g/kg /ngày. Cũng hợp lý đưa ra giả thiết rằng, sự hấp thụ toàn thân thực sự sẽ thấp hơn, do đường như là không phải toàn bộ lượng này sẽ được hấp thụ. Ưu tiên là, lượng hữu hiệu của alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, nằm trong khoảng từ 0,015 mg hoặc lớn hơn đến thấp hơn 0,25 mg, tốt hơn nữa, nằm trong khoảng từ 0,030 mg đến 0,14 mg, tốt hơn nữa là từ 0,075 mg đến 0,125 mg.

Thuật ngữ “dược dụng” như được sử dụng ở đây đề cập đến các chất thường không độc hoặc có hại cho bệnh nhân khi sử dụng alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, sáng chế bao gồm cả khi alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, được pha chế làm thuốc nhãn khoa, như được định nghĩa ở đây.

Alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân theo mọi đường dùng có khả năng cấp thuốc vào mắt bệnh nhân, dưới dạng liều được dụng. Vì vậy, thuốc có thể được dùng cho bệnh nhân dưới dạng thuốc nhãn khoa, như được định nghĩa ở đây, hoặc dạng pha chế bất kỳ khác, cơ cấu hoặc cơ chế phù hợp để cấp lượng hữu hiệu của thuốc trong thời gian ngắn hoặc dài vào mắt bệnh nhân. Thuốc này có thể được dùng cho bệnh nhân ở dạng vật cấy vào mắt chứa hoặc được phủ bằng alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tiếp xúc với thủy tinh thể, chấm vào nốt, hoặc chèn vào nhãn cầu. Theo sáng chế, thuốc này được dùng khu trú dưới dạng thuốc nhãn khoa được chọn từ nhóm gồm có các dung dịch nhỏ mắt hoặc huyền phù (tức là, dạng nhỏ giọt), các dạng mỡ tra mắt hoặc gel dùng cho mắt.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt bệnh nhân. Các thuật ngữ

alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân, dược dụng, muối dược dụng, và lượng hữu hiệu đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. Thuật ngữ viêm mắt dùng để chỉ viêm phần bất kỳ của phần ở phía trước của mắt. Sự viêm mắt này có thể do nguyên nhân bất kỳ trong số các nguyên nhân sau đây hoặc kết hợp của các nguyên nhân sau đây như mắt khô, mang kính áp tròng, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm hoặc nhiễm virus. Các nguyên nhân chủ yếu gây viêm mắt là nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus.

Ngoài ra, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học đi kèm với dị ứng mắt hoặc viêm mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu alcaftadin, muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, bệnh nhân, dược dụng, các muối dược dụng, lượng hữu hiệu, dị ứng mắt và viêm mắt đều có nghĩa như trên và các phạm vi được ưu tiên. “Các triệu chứng cơ học” là các phản ứng của tế bào hoặc làm khơi dậy hoặc triệt tiêu các triệu chứng của tình trạng bệnh như dị ứng mắt hoặc viêm mắt. Các triệu chứng cơ học bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, rò rỉ mạch máu, giảm tính trọn vẹn của các mối liên kết chặt của các biểu mô kết mạc, sự điều biến thụ thể H_4 , và thoái hóa dưỡng bào. Theo sáng chế, chế phẩm nhãn khoa là dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa ít nhất hai triệu chứng cơ học, tốt hơn là điều trị hoặc ngăn ngừa ít nhất ba triệu chứng cơ học, thậm chí tốt hơn nữa là điều trị hoặc ngăn ngừa ít nhất bốn triệu chứng cơ học. Ví dụ, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rò rỉ mạch máu, giảm tính trọn vẹn của các mối liên kết chặt của các biểu mô kết mạc; điều trị hoặc ngăn ngừa rò rỉ mạch máu, giảm tính trọn vẹn của các mối liên kết chặt của các biểu mô kết mạc, và điều biến thụ thể H_4 ; điều trị hoặc ngăn ngừa rò rỉ mạch máu, giảm tính trọn vẹn của các mối liên kết chặt của các biểu mô kết mạc, điều biến thụ thể H_4 , và thoái hóa dưỡng bào.

Ngoài ra, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng trên mũi của dị ứng mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu alcaftadin, muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mũi bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân, dược dụng, muối dược dụng, và lượng hữu hiệu đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. “Các triệu chứng trên

mũi” của dị ứng là các tập hơn con của các triệu chứng lâm sàng như được định nghĩa ở trên và bao gồm viêm mũi, ngạt mũi, chảy nước mũi, ngứa mũi, và hắt hơi. Các triệu chứng ở mũi được ưu tiên là chảy nước mũi và ngạt mũi.

Alcaftadin có thể được dùng cho bệnh nhân ở dưới dạng thuốc nhãn khoa, như được định nghĩa ở trên, hoặc chế phẩm khác bất kỳ, cơ cấu hoặc cơ chế phù hợp để cấp một lượng hữu hiệu của thuốc trong thời gian ngắn hoặc dài vào mũi bệnh nhân, tốt hơn là vào các lỗ mũi. Theo các phương án được ưu tiên của sáng chế, alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, được dùng vào các lỗ mũi của bệnh nhân một cách khu trú dưới dạng thuốc nhãn khoa được chọn từ nhóm gồm có các dung dịch thuốc nhãn khoa hoặc huyền phù (tức là, các thuốc nhỏ mũi hoặc xịt) các loại mỡ tra mắt hoặc gel tra mắt (như được định nghĩa ở trên).

Ngoài ra, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của dị ứng mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, dị ứng mắt, bệnh nhân, được dụng, và các muối được dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thuốc nhãn khoa” dùng để chỉ chế phẩm được dụng bất kỳ, cơ cấu cấp thuốc, cơ chế hoặc hệ thống phù hợp để dùng cho mắt. Thuật ngữ “thuốc nhãn khoa” bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các dung dịch, huyền phù, gel, mỡ, kính áp tròng, vật cấy dưới da, phun, thuốc giải phóng kéo dài (depot) hoặc dạng chế phẩm bất kỳ khác, cơ cấu hoặc cơ chế phù hợp để cấp alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, trong thời gian ngắn hoặc dài vào mắt. Ngược với các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc tiêm, thuốc nhãn khoa có các dấu hiệu kỹ thuật đặc thù gắn liền với cách sử dụng chúng đối với mắt, bao gồm việc sử dụng các tá dược dùng cho mắt được dụng mà có thể tránh được sự gây ra các phản ứng khác nhau như, làm tẩy kết mạc và giác mạc, sụp mí mắt, tiết nước mắt và các phản ứng gây đau. Các thuốc nhãn khoa được ưu tiên theo sáng chế là có lợi ở dưới dạng các dung dịch hoặc huyền phù dùng cho mắt (tức là, các thuốc nhỏ mắt), mỡ mắt, hoặc

gel tra mắt chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng. Phụ thuộc vào dạng cụ thể được chọn, các chế phẩm có thể chứa các chất phụ gia khác nhau như các chất đệm, các chất đẳng trương, các chất hòa tan, các chất bảo quản, các chất tăng độ nhớt, các chất tạo chelat, các chất chống oxy hóa và các chất điều hòa độ pH.

Ví dụ về các chất bảo quản phù hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, clobutanol, natri dehydroaxetat, benzalkoni clorua, xetyl pyridini clorua, rượu phenetylic, este của axit parahydroxybenzoic, và benzetoni clorua. Các chất làm tăng độ nhớt có thể được chọn, ví dụ, từ metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, rượu polyvinyllic, carboxymetylxenluloza, chondroitin sulfat, và các muối của nó. Các chất hòa tan phù hợp, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, polyetylen glycol, polysorbat 80, và polyoxyetylen monostearat. Các chất cang hóa điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, natri edetat axit xitric, các chất ổn định như được định nghĩa trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/783,557 nộp ngày 17.3.2006, với tên sáng chế là “Methods for Stabilizing Oxidatively Unstable Pharmaceutical Compositions” và các đơn nộp không tạm thời tương ứng của nó, được đưa vào đây dưới hình thức viện dẫn. Các chất ổn định bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, natri edetat và natri hydrogen sulfit.

Các chất điều hòa độ pH hữu hiệu thường được chọn, ví dụ, từ natri hydroxit, kali hydroxit, natri carbonat, axit xitric, axit phosphoric, axit axetic, và axit clohydric. Độ pH của thuốc nhãn khoa có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 8, tốt hơn là từ 6,5 đến 7,5. Thậm chí tốt hơn là, độ pH của thuốc nhãn khoa vào khoảng 7,0. Các chất đệm phù hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất đệm borat, các chất đệm phosphat, các chất đệm carbonat và các chất đệm axetat. Nồng độ của chất đệm trong thuốc nhãn khoa có thể thay đổi trong khoảng từ 1 mM đến 150 mM hoặc lớn hơn, phụ thuộc vào chất đệm cụ thể được chọn. Tốt hơn là, nồng độ của đệm là nhỏ hơn 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 mM đến 25 mM, nồng độ nằm trong khoảng từ 1 mM đến 20 mM là được ưu tiên hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tá dược” dùng để chỉ chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phù hợp để dùng cho mắt. “Tá dược” dùng để chỉ thành phần làm

tăng thêm độ lớn, đem lại các đặc tính xử lý thỏa đáng, giúp kiểm soát tốc độ hòa tan và bổ sung thêm các đặc tính mong muốn cho chế phẩm. Bao hàm trong thuật ngữ này, ngoài những thứ khác, là các hợp chất đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, như được mô tả, ví dụ, trong cuốn *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. and Pharmaceutical Press, London, England, 4th ed. 2003), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Đặc biệt, các tá dược được chọn sao cho thuốc nhãn khoa không gây tiết nước mắt khi chứa thành phần hoạt tính này. Các tá dược được dụng được chấp nhận là đã được các người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, người sẽ hiểu được rằng tá dược được chọn phải phụ thuộc vào dạng pha chế mong muốn.

Nếu nồng độ, lượng, phần trăm và các dữ liệu về số khác được thể hiện hoặc được trình bày ở đây dưới dạng nằm trong khoảng, thì cần phải hiểu rằng, khoảng trị số này được dùng chỉ để thuận tiện và cho ngắn gọn và do đó phải được hiểu một cách linh hoạt là bao gồm không chỉ các trị số số được nêu cụ thể ở các trị số giới hạn của khoảng trị số đó, mà bao gồm từng trị số số cụ thể hoặc một khoảng trị số hẹp hơn nằm trong khoảng trị số đó nếu từng trị số cụ thể hoặc khoảng hẹp hơn được viện dẫn một cách rõ ràng. Ví dụ, khoảng nồng độ “nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng” được hiểu là bao gồm không chỉ nồng độ viện dẫn cụ thể vào khoảng từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng, mà còn các nồng độ cụ thể và các phạm vi nhỏ hơn nằm trong phạm vi này. Vì vậy, bao gồm trong phạm vi số này là các nồng độ cụ thể như 2% trọng lượng, 5% trọng lượng, và 8% trọng lượng, và các phạm vi nhỏ hơn từ 1% trọng lượng đến 3% trọng lượng, từ 5% trọng lượng đến 9 % trọng lượng và v.v.. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vào khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ xấp xỉ 10% trị số cụ thể, như “vào khoảng 50% trọng lượng” có nghĩa là xấp xỉ từ 45% đến 55% trọng lượng.

Thông thường, nồng độ của alcaftadin trong thuốc nhãn khoa của sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,005% trọng lượng đến 10,0% trọng lượng, với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,4% được ưu tiên, và nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,35% được đặc biệt ưu tiên. Giọt 50 μ l của dung dịch thuốc nhãn khoa nồng độ 0,25% chứa 0,125 mg alcaftadin. Giả thiết rằng 100% thuốc được hấp thụ toàn thân,

người có thể trọng 70 kg sử dụng các giọt thuốc nhỏ vào hai mắt, có nghĩa là cho từng mắt, một lần trong ngày, sẽ được dùng với liều 0,25 mg/ngày, hoặc 3,57 μ g/kg/ngày. Cũng hợp lý để đưa ra giả thiết rằng sự hấp thụ toàn thân thực sự sẽ thấp hơn, do không phải tất cả lượng này được hấp thụ.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của dị ứng mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng cơ học, bệnh nhân, được dụng, và các muối được dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân, được dụng, và các muối được dụng, viêm mắt, và thuốc nhãn khoa đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn thế nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của viêm mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng cơ học, bệnh nhân, được dụng, và các muối được dụng, viêm mắt, thuốc nhãn khoa đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng. Các thuật ngữ thuốc nhãn khoa, alcaftadin, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. Được ưu tiên là thuốc nhãn khoa này còn chứa tá dược như được định nghĩa ở đây.

Hơn thế nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng trong bào chế được phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng

lâm sàng của dị ứng mắt. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, dị ứng mắt, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng trong bào chế được phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng lâm sàng, viêm mắt, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

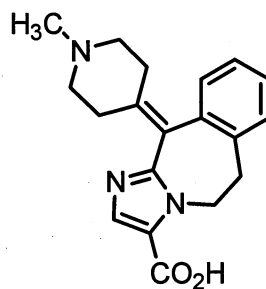
Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng trong bào chế được phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của dị ứng mắt hoặc viêm mắt. Các thuật ngữ alcaftadin, triệu chứng cơ học, dị ứng mắt, viêm mắt, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm kit bao gồm thuốc nhãn khoa bao gồm alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, được chứa trong hộp chứa được sản xuất từ nguyên liệu bao gói được dụng. Các thuật ngữ thuốc nhãn khoa, alcaftadin, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. Các nguyên liệu bao gói được dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, polyetylen tỷ trọng thấp (polyetylen tỷ trọng thấp: ("LDPE")), polyetylen tỷ trọng cao (polyetylen tỷ trọng cao: ("HDPE")), polypropylen, polystyren, polycarbonat, polyeste (như polyetylen terephthalat và polyetylen naphtalat), nylon, poly(vinyl clorua), poly(vinylidin clorua), poly(tetrafloetylen) và các nguyên liệu khác đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Các lọ dẻo được sản xuất từ LDPE hoặc HDPE là được ưu tiên đặc biệt. Các nguồn cung cấp nguyên liệu này trên thị trường bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, DuPont 20 Series specialty polyethylene, do DuPont sản xuất, Tenite Polyethylene 1830F Natural, do Eastman Chemical Company sản xuất, Purell 1840 Polyethylene, do Basell sản xuất. Nguyên liệu được ưu tiên đặc biệt là DUPONT™ 20-6064 (E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE), nguyên liệu bao gói LDPE được ưu tiên là thường được dùng để sản xuất các lọ nhỏ dẻo chứa thuốc nhãn khoa bằng quy trình đúc thổi phun, và được Cơ quan quản lý thực

phẩm và thuốc Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration) chấp thuận. Kit có thể chứa đa liều thuốc nhãn khoa bao gồm alcaftadin hoặc các liều đơn của alcaftadin.

Trước khi cho thuốc vào, các lọ này được tiệt trùng như thường lệ bằng cách chiếu tia gama hoặc bằng khí etylen oxit, theo các phương pháp đã được phổ biến một cách rộng rãi đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng, được ưu tiên là khử trùng các lọ LDPE bằng khí etylen oxit, thay vì chiếu tia gama, bởi vì các lọ được khử trùng bằng chiếu tia gama có thể có tính ổn định của thành phần hoạt tính bị giảm.

Axit 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidinyliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benzazepin-3-carboxylic (“CAS # 147083-93-0”) có công thức hóa học sau đây



Công thức II

Hợp chất có công thức II được đề cập trong patent Mỹ số US 5,468,743. Các thuốc nhãn khoa được ưu tiên có thể chứa hợp chất có công thức II như được thể hiện, nhưng hợp chất có công thức II còn có thể có mặt trong các thuốc nhãn khoa dưới dạng muối dược dụng của nó, N-oxit, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cụ thể, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của dị ứng mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức II, muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, dị ứng mắt, bệnh nhân, được dụng, và các muối dược dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của hợp chất có công thức II, muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng là lượng của chất này đòi hỏi để điều trị hoặc ngăn ngừa các triệu chứng của dị

ứng mắt. Như được đề cập ở trên liên quan đến lượng hữu hiệu của alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, thì lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể thay đổi từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác phụ thuộc vào khả năng mà hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, và hỗn hợp của chúng, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hỗn hợp thuốc tạo ra đáp ứng mong muốn trong bệnh nhân. Các yếu tố sử dụng để xác định lượng hữu hiệu là đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Ưu tiên là, lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,015 mg hoặc lớn hơn đến thấp hơn 0,25 mg, tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 0,030 mg đến 0,14 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,075 mg đến 0,125 mg.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân viêm mắt, được dụng, muối được dụng, và lượng hữu hiệu đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ngoài ra, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học đi kèm với dị ứng mắt hoặc viêm mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, bệnh nhân được dụng, các muối được dụng, lượng hữu hiệu, các triệu chứng cơ học, dị ứng mắt, và viêm mắt đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn thế nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng ở mũi của dị ứng mắt, cụ thể là dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mũi của bệnh nhân.

nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, bệnh nhân, dược dụng, các muối được dụng, các triệu chứng ở mũi, và lượng hữu hiệu đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của dị ứng mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân, thuốc nhãn khoa, dược dụng, và các muối được dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ngoài ra, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của dị ứng mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng cơ học, bệnh nhân, dược dụng, và các muối được dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân, dược dụng, và các muối được dụng, viêm mắt, và thuốc nhãn khoa đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn thế nữa, chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của viêm mắt, cụ thể là dùng thuốc nhãn khoa chứa hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng cho mắt của bệnh nhân. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng cơ học, bệnh nhân, dược dụng, và các muối được dụng, viêm mắt, thuốc nhãn khoa đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm thuốc nhãn khoa bao gồm hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng. Các thuật ngữ thuốc nhãn khoa, hợp chất có công thức II, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên. Ưu tiên là thuốc nhãn khoa này còn chứa tá dược như được định nghĩa ở đây.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng để bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của dị ứng mắt. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, dị ứng mắt các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng để bào chế thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng lâm sàng của viêm mắt. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng lâm sàng, viêm mắt, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng để bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa triệu chứng cơ học của dị ứng mắt hoặc viêm mắt. Các thuật ngữ hợp chất có công thức II, triệu chứng cơ học, dị ứng mắt, viêm mắt, các muối được dụng đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Hơn nữa, sáng chế bao gồm bộ kit bao gồm thuốc nhãn khoa bao gồm hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, các tiền dược chất, hoặc hỗn hợp của chúng được chứa trong bình chứa được sản xuất từ nguyên liệu bao gói được dụng. Các thuật ngữ thuốc nhãn khoa, alcaftadin, các muối được dụng và nguyên liệu bao gói được dụng, đều có nghĩa như nêu trên và phạm vi được ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa trong các ví dụ sau. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không có nghĩa hạn chế phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1: Dung dịch thuốc nhãn khoa alcaftadin

Các dung dịch thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin được bào chế theo bảng 1. Để bảo đảm tính vô trùng, các dung dịch này được đi qua bộ lọc vô trùng 0,22 micron trước khi được nạp vào các lọ LDPE mà các lọ này đã được khử trùng trước đó bằng etylen oxit.

Bảng 1

Thành phần	Nồng độ mg/mL	Nồng độ mg/mL	Nồng độ mg/mL
Alcaftadin	1,0	2,5	5,0
Dibazơ natri phosphat USP	11,1	11,1	11,1
Monobazơ kali phosphat NF	5,1	5,3	5,6
Natri clorua USP	2,4	2,3	2,1
Benzalkoni clorua NF	0,2	0,2	0,2
Edetat dinatri USP	1,1	1,1	1,1
Nước tinh khiết USP	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

Ví dụ 2: Hoạt tính chống dị ứng

Tác dụng của alcaftadin chống lại các phản ứng pha cấp tính của viêm kết mạc dị ứng (phù và ban đỏ) được so sánh với tác dụng của các chất kháng dị ứng nguyên đã biết khác trong chuột lang, một loài chuột mẫn cảm hệ thống đối với vảy da thỏ và được thử thách cho dùng khu trú 17 ngày sau đó bằng các dị ứng nguyên của thỏ.

Chuột lang đực, bạch tạng đã được gây mê (Dunkin-Hartley) cân nặng từ 230 đến 250 g được tiêm bắp ở các cơ bốn đầu bên trái với 50 µl các dị ứng nguyên của thỏ đã được tinh chế. Các dị ứng nguyên của thỏ chứa vảy da thỏ đã được hấp phụ $\text{Al}(\text{OH})_3$ - (Halab, Brussels, Belgium), mà các vảy da thỏ này đã được đồng nhất hóa và rửa sạch chất bảo quản (0,5% (thể tích) phenol) bằng nước muối sinh lý tiệt trùng.

Alcaftadin được dùng qua đường miệng cho mỗi mắt với liều nằm trong khoảng từ 0,005 mg/kg đến 1,0 mg/kg ở thời gian 24 giờ và 1 giờ trước khi thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm khác bao gồm oxatomit, ketotifen, astemizol, cetirizin, loratadin và terfenadin, được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1,0 mg/kg.

Vào ngày 17 sau khi tạo mẫn cảm, mắt trái được nhỏ 25 μ l huyết thanh thử bình thường nồng độ 100%. Đồng thời thử nghiệm dị ứng nguyên, mắt phải cũng được nhỏ 25 μ l histamin dihydroclorua nồng độ 1,5 mg/ml (98%, Sigma) được hòa tan trong nước lọc đã khử ion bằng bộ lọc Millipore.

30 phút sau khi thử thách, phù và ban đỏ được đánh giá trong kết mạc sụn mi và kết mạc hành của cả hai mắt và được chấm điểm là không có (0), yếu (1), vừa phải (2), dữ dội (3), hoặc rất dữ dội (4) bởi kỹ thuật viên đã được đào tạo. Alcaftadin làm thuyên giảm đáng kể các triệu chứng dị ứng cấp tính bắt đầu ở liều 0,1 mg/kg. Trong thử nghiệm này, alcaftadin được phát hiện là có tiềm năng hơn (với cùng một đương lượng mg/kg cơ bản) so với oxatomit, ketotifen và terfenadin và có tiềm năng đáng kể hơn so với astemizol, cetirizin và loratadin.

Ví dụ 3: Hoạt tính của alcaftadin dùng khu trú trong viêm kết mạc dị ứng

Alcaftadin đã từng được chứng minh là ngăn ngừa những dấu hiệu và triệu chứng của viêm kết mạc dị ứng trong chuột phản vệ chủ động.

Chuột đực SWR/J (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine), 5-7 tuần tuổi và cân nặng nằm trong khoảng từ 12,55 đến 17,73 g, được tạo mẫn cảm bằng liều 100 μ l của huyền phù gồm 50 μ g dị ứng nguyên cỏ phấn hương non (Greer Labs, Inc., Lenoir, NC) và 1 mg nhôm hydroxit (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) bằng cách tiêm dưới màng bụng hai tuần trước khi điều trị và thử nghiệm.

Vào ngày 14, đầu tiên chuột được kiểm tra vạch chuẩn để bảo đảm rằng chúng không bị tẩy rất đáng kể trước khi dùng thuốc và thử nghiệm. Sau đó chuột được dùng liều khu trú vào mắt của dung dịch thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin với nồng độ 0,0625%, chất đối chứng dương (dung dịch thuốc nhãn khoa chứa hỗn hợp gồm ketotifen 0,05% và pheniramin 0,5%), hoặc giả dược trước khi thử nghiệm vào mắt 1,5 mg dị ứng nguyên cỏ phấn hương non trong nước muối đệm phosphat.

Mười lăm (15) phút sau khi thử nghiệm dị ứng nguyên, chuột được đánh giá về các dấu hiệu lâm sàng của viêm kết mạc dị ứng bằng cách chấm điểm cho các triệu chứng đỏ kết mạc mắt, phù cương, chảy nước mắt, và phù mi mắt. Mức độ trầm trọng của các dấu hiệu được chấm điểm điểm bởi kỹ thuật viên đã được đào tạo sử dụng thang chuẩn 0-2. Alcaftadin hữu hiệu hơn so với chất đối chứng dương trong việc ngăn ngừa ngứa, đỏ mắt, phù cương và phù mi mắt. Alcaftadin hữu hiệu như chất đối chứng dương và hữu hiệu hơn giả dược trong việc ngăn ngừa chảy nước mắt.

Ví dụ 4: Tác dụng của dung dịch thuốc nhãn khoa alcaftadin đối với người

Tác dụng chống dị ứng của liều đơn của một trong ba nồng độ dung dịch thuốc nhãn khoa thu được ở ví dụ 1 được đánh giá trong thử thách dị ứng nguyên đối với viêm kết mạc (Conjunctival Allergen Challenge: (“CAC”)) được tiến hành trên những tình nguyện viên trưởng thành có tiền sử viêm kết mạc. Các đối tượng được chọn sau hai lần khám để khẳng định hoạt tính đối với thử thách viêm kết mạc dị ứng. Các đối tượng được nâng cao hiểu biết nếu họ có thử nghiệm da dương tính và phản ứng của mắt đối với ít nhất một trong số các dị ứng nguyên thông thường như lông mèo, mẩu da chết của mèo, phấn hoa, phấn cỏ và tương tự. Sau đó, các đối tượng được thử thách bằng dị ứng nguyên bằng cách nhỏ dị ứng nguyên có bán trên thị trường đã được hoàn nguyên vào từng mắt ở hai lần khám riêng biệt vào 16 giờ và 15 phút sau khi nhỏ đồng thời hai mắt dung dịch thuốc nhãn khoa chứa alcaftadin, PATANOL® olopatadin hydroclorua nồng độ 0,1% (Alcon, Inc., Forth Worth, TX) hoặc tá dược, và đáp ứng lâm sàng được đánh giá.

Ngăn ngừa ngứa mắt

Các bệnh nhân được dùng alcaftadin 16 giờ trước khi thử thách thể hiện sự ức chế ngứa mắt liên quan đến liều. Tất cả các nồng độ alcaftadin đều thể hiện mức độ ngứa trung bình thấp hơn được tính điểm dựa trên sự đánh giá đối tượng sử dụng thang điểm 5 (tức là, ít ngứa) so với tá dược hoặc PATANOL ở các thời điểm 3, 5 và 7 phút sau thử thách. Khi đã được thử thách 15 phút sau điều trị, các đối tượng được điều trị alcaftadin có hiệu quả ức chế ngứa mắt liên quan đến liều ngang bằng với giả dược, và nhóm được điều trị bằng dung dịch nồng độ 0,25% có các điểm ngứa thấp hơn tá dược hoặc PATANOL.

Ngăn ngừa đỏ mắt của viêm kết mạc

Các bệnh nhân được dùng alcaftadin 16 giờ trước khi thử thách cũng thể hiện sự ức chế đỏ kết mạc liên quan đến liều. Các đánh giá được tiến hành ở các thời điểm 7, 15 và 20 phút sau thử thách dựa trên những đánh giá đỏ mắt sử dụng thang điểm 5. Tất cả các nồng độ alcaftadin đều có các mức giảm khác nhau về điểm đỏ kết mạc trung bình ở hầu hết mọi thời điểm đánh giá. Khi được thử thách ở 15 phút sau điều trị, nhóm được điều trị bằng dung dịch nồng độ 0,25% có điểm thấp hơn tá dược hoặc PATANOL.

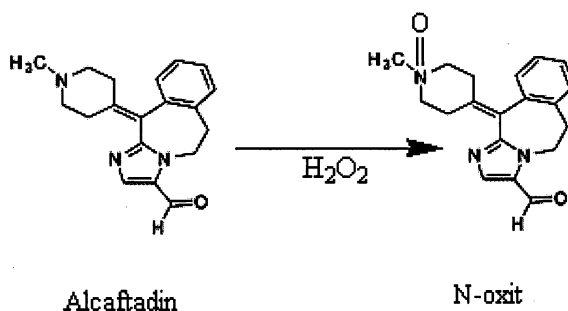
Ngăn ngừa các triệu chứng ở mũi

Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy đối với việc ngăn chặn các triệu chứng ở mũi do CAC gây ra. Các triệu chứng ở mũi như hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa (mũi và tai/vòm miệng) và ngạt mũi được đánh giá trên đối tượng sử dụng các thang chuẩn.

Tất cả các nồng độ alcaftadin đều có cùng mức độ giảm ngạt mũi và chảy nước mũi ở các thời điểm khác nhau. Chúng đều đạt đến trị số thống kê đáng kể so với cả giả dược và trong một số trường hợp cả chất đối chứng hoạt tính ($p \leq 0,05$). Các kết quả tương tự đạt được đối với các thông số ngứa trong mũi, vòm miệng và tai. Không có tác dụng đối hắt hơi trong nghiên cứu này; tuy nhiên, tỷ lệ mắc hắt hơi ở vạch ranh giới (trước điều trị) dường như là quá thấp để phát hiện thấy tác dụng điều trị nếu nó tồn tại. Tóm lại, hiệu quả giảm đáng kể chảy nước mũi, ngạt mũi, và ngứa vòm miệng/tai được phát hiện thấy ở hầu hết mọi thời điểm cả khi khởi phát lần trong quá trình thăm khám.

Ví dụ 5: Tác dụng của việc khử trùng bằng chiếu tia gama

Alcaftadin mẫn cảm với sự oxy hóa và sản phẩm thoái hóa chủ yếu được xác định là có cấu trúc N-oxit dưới đây. Sự tồn tại của các cấu trúc N-oxit như là đỉnh thoái hóa chính do oxy hóa được xác nhận như là có cùng thời gian lưu tương đối trong phân tích HPLC giống như các chất N-oxit được tổng hợp và cũng được khẳng định dựa vào phổ khối.



Để khảo sát các tác dụng của quá trình chiếu tia gama được dùng để khử trùng lọ LDPE, tính ổn định hóa học của alcaftadin được nghiên cứu sử dụng các lọ khác nhau. Hoặc chiếu tia gam hoặc không khử trùng.

Vật liệu và phương pháp:

Các vật liệu sau được dùng trong nghiên cứu này:

2,5 mg/ml dung dịch alfactadin,

Lọ LDPE dung tích 5ml chưa khử trùng (DUPONT 20-6064) từ Bänder Glas GmbH (Đức),

Lọ LDPE dung tích 5ml chưa khử trùng (DUPONT 20-6064) từ Rexam (Pháp),

Lọ LDPE đã được khử trùng (được chiếu tia gama ở 25 kGy) (DUPONT 20-6064) từ Bänder Glas GmbH,

Các lọ thủy tinh dung tích 20 ml bằng thủy tinh trong suốt có nắp phủ Teflon,

Bộ lọc xilanh Millex GV.

Kết quả:

Sự ổn định hóa học của dung dịch alcaftadin được bảo quản trong các lọ chưa được khử trùng (Rexam hoặc Bunder Glas) hoặc các lọ đã được khử trùng bằng chiếu tia gama (Bunder Glas) được tóm tắt trong bảng 2. Tất cả các mẫu được đánh giá bằng HPLC sau 6 và 14 ngày bảo quản ở nhiệt độ 50°C. Sự tiếp xúc với ánh sáng không được kiểm soát trong quá trình bảo quản. Dung dịch được bảo quản trong lọ Rexam

(không được khử trùng), lọ Bunder Glas (đã được khử trùng bằng chiếu tia γ hoặc không khử trùng) và trong các lọ thủy tinh.

Bảng 2

Mô tả bình chứa	Quy trình khử trùng	Điều kiện bảo quản	Thời gian (ngày)	Alcaftadin (mg/ml)	N-Oxit (%)
Dung dịch ban đầu	Không xác định	Không xác định	Không xác định	2,47	0,02
Lọ thủy tinh	Không xác định	5°C	6	2,52	0,008
Lọ thủy tinh	Không xác định	50°C	6	2,57*	0,024
Rexam	Không	50°C	6	2,46	0,015
			14	2,48	0,033
Bunder Glas	Không	50°C	6	2,48	0,018
			14	2,48	0,042
Bunder Glas	Chiếu tia γ	50°C	6	2,41	0,199
			14	2,39	0,202

*Mẫu có sự bay hơi đáng kể, phù hợp với trị số thử nghiệm cao hơn được quan sát thấy.

Kết luận:

Alcaftadin được bảo quản trong các lọ Bunder Glas được chiếu tia gama có mức tạo ra N-oxit tăng đáng kể so với các lọ thủy tinh và các lọ Rexam và Bunder Glas chưa khử trùng. Dữ liệu này nói lên rằng quy trình khử trùng bằng chiếu tia gama có thể chủ yếu gây ra sự oxy hóa bằng cách tạo ra các thay đổi hóa học hoặc lý học trong lọ polyetylen.

Ví dụ 6: Tác dụng của khử trùng bằng etylen oxit

Cả lọ Rexam và Bunder Glas chưa được khử trùng được khử trùng sử dụng etylen oxit. Các nghiên cứu về tính ổn định được bắt đầu và các mức etylen oxit được

xác định <1 ppm (dưới điều kiện môi trường) sử dụng phương pháp thử nghiệm chiết bằng nước (ANSI/AAMI/ISO: 10993-7) của AppTec (Marietta, Georgia).

Nguyên liệu và phương pháp:

Dung dịch 2,5 mg/ml alcaftadin được dùng trong nghiên cứu này. Các lọ được khử trùng bằng etylen oxit theo quy trình được thể hiện ở bảng 3:

Bảng 3

Pha	Thông số	Điểm ấn định
Quy định trước	Nhiệt độ % độ ẩm tương đối Thời gian Thời gian chuyển → máy khử trùng	40°C 60% ≥ 16 giờ 45 phút
<u>Xử lý với etylen oxit</u> Chân không ban đầu Phun hơi nước Dừng trong hơi nước Tiếp xúc với etylen oxit Loại bỏ khí Hai lần rửa bằng nitơ Một lần rửa bằng không khí	Nhiệt độ Áp suất Áp suất Thời gian Phun nitơ Phun etylen oxit Thời gian dừng trong khí Nồng độ etylen oxit (theo tính toán) Áp suất Áp suất	45°C 70 mbar tuyệt đối 42 mbar 45 phút 250 mbar tuyệt đối 744 mbar tuyệt đối 3 giờ 800 ± 50 mg/l 75 mbar tuyệt đối 75 → 500 → 75 mbar tuyệt đối 75 → 500 → 75 mbar tuyệt đối
<u>Sục khí</u>	Nhiệt độ Thời gian	40°C 10 ngày

Kết quả:

Độ ổn định hóa học của alcaftadin được bảo quản trong các lọ Rexam và Bunder Glas đã được khử trùng bằng etylen oxit được tóm tắt trong bảng 4.

Bảng 4

Mô tả bình chứa	Quy trình khử trùng	Thời gian (ngày) ở 50°C	Alcaftadin (mg/ml)	N-Oxit (%)
Lọ thủy tinh	Không xác định	5	2,48	0,022
		14	2,51	0,028
Bunder Glas	Etylen oxit	5	2,46	0,052
		14	2,48	0,074
Rexam	Etylen oxit	5	2,50	0,018
		14	2,58	0,025

Kết quả: Trong 14 ngày bảo quản ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện ánh sáng, alcaftadin có mức N-oxit trong các lọ Bunder Glas đã được khử trùng bằng etylen oxit thấp hơn đáng kể so với các lọ được chiếu tia gama. Trong nghiên cứu này, lượng N-oxit tạo ra trong các lọ Rexam là tương tự với trị số được quan sát thấy trong các lọ thủy tinh (lần lượt là 0,025% và 0,028%) và hơi cao hơn trong các lọ Bunder Glas (0,074%) sau 14 ngày bảo quản ở 50°C.

Ví dụ 7: Tác dụng của alcaftadin đối với sự mất hạt dưỡng bào

Tiềm năng ổn định tế bào của alcaftadin được đánh giá bằng cách sử dụng dòng tế bào bạch cầu ưa bazơ của chuột - Thụ thể chemokin 1 (Rat Basophil Leukemia-Chemokine Receptor-1: RBL-CCR1) như một cách thức để khảo sát khả năng ảnh hưởng đến sự ổn định dưỡng bào của alcaftadin. Việc sử dụng các dòng tế bào ưa bazơ để đánh giá thuốc trị dị ứng về tiềm năng ổn định tế bào đã được thiết lập rõ ràng. Về mặt sinh lý, các tế bào ưa bazơ là tương tự với các dưỡng bào, chứa các chất trung gian gây viêm sẵn có là những chất được giải phóng thông qua quá trình mất hạt tương tự liên quan đến liên kết ngang IgE. Do các dòng tế bào này là sẵn có, nên chúng có hiệu quả trong việc tiến hành các thử nghiệm ổn định trong các dòng dưỡng bào.

Các tế bào RBL-CCR1 được nuôi cấy được gây mẫn cảm bằng anti-DNP IgE. Sau khi gây mẫn cảm, các tế bào được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của alcaftadin hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó (0,083%, 0,0083% và 0,00083%) hoặc tá dược dùng cho mắt (giả dược), và được kích thích bằng DNP và/hoặc MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha, chất làm tăng sự mất hạt) để gây ra sự mất hạt. Dung dịch đối chứng giả dược 10x và 100x (dung dịch tá dược dùng cho mắt) trong D-DEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) cũng được sử dụng.

Sự kích thích bằng DNP-HSA (2,4-Dinitrophenyl hapten được tiếp hợp với albumin huyết thanh người: 2,4-Dinitrophenyl hapten conjugated to Human Serum Albumin) một cách đơn lẻ và MIP-1 α một cách đơn lẻ không gây ra sự mất hạt ở mức độ đáng kể. Tuy nhiên, sự đồng kích thích gây ra đáp ứng mất hạt mạnh mẽ. Với tất cả ba loại kích thích mất hạt (chỉ bằng DNP-HAS, chỉ bằng MIP-1 α , và sự đồng kích thích), nồng độ cao nhất của thuốc gốc, chất chuyển hóa và giả dược gây ra sự mất hạt đáng kể và ngoài mong đợi.

Trong thử nghiệm đồng kích thích, các nồng độ của alcaftadin bằng 0,0083% và 0,00083% là trội hơn về độ ổn định tế bào so với mẫu đối chứng đồng kích thích và các mẫu đối chứng âm (giả dược 10x [tá dược 3,3% trong D-MEM] và giả dược 100x [tá dược 0,33% trong D-MEM] một cách tương ứng). Sự trội hơn này là đáng kể về mặt thống kê ($p < 0,0001$ cho cả hai loại nồng độ). Việc điều trị bằng axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) ở các nồng độ bằng 0,0083% và 0,00083% là còn trội hơn về độ ổn định tế bào so với mẫu đối chứng đồng kích thích và các mẫu đối chứng âm (giả dược 10x và giả dược 100x, một cách tương ứng). Hơn nữa, trị số thống kê đạt được ($p < 0,0001$ đối với cả hai loại nồng độ). Việc điều trị chỉ bằng riêng giả dược 10x cũng đem lại sự ổn định nào đó so với mẫu đối chứng đồng kích thích và tác dụng là đáng kể về mặt thống kê ($p < 0,05$).

Việc bổ sung alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) làm tăng tác dụng ổn định ở mức liều 10x, cho thấy hiệu quả dương của các chất thử nghiệm ở độ ổn định màng. Sự ổn định này không phát hiện thấy ở mức pha loãng 100x. Nhìn chung,

các kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) là các chất ổn định màng hữu hiệu.

Ví dụ 8: Tác dụng của alcaftadin đối với thụ thể H_4 của người

Hoạt tính được lý của alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) đối với thụ thể histamin H_4 của người (H_4R) được nghiên cứu. H_4R là thụ thể histamin thứ tư được nhận diện và nó dường như chủ yếu biểu hiện trên các tế bào ưa eosin, các tế bào T, các tế bào đuôi gai. Các tế bào ưa bazơ và các dưỡng bào, các dạng tế bào liên quan mật thiết với sự phát triển và sự duy trì các đáp ứng dị ứng. H_4R đã được chứng minh là làm trung gian cho tính hóa hướng động của dưỡng bào, tế bào ưa eosin và tế bào đuôi gai và có thể ảnh hưởng đến sự sản sinh xytokin từ các tế bào đuôi gai và các tế bào T. Các chất đối kháng đối với thụ thể này rõ ràng là các chất kháng viêm *in vivo* và chúng có hiệu quả trong động vật mắc bệnh hen và viêm ruột kết. Alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) được thử nghiệm bằng cách sử dụng các tế bào được chuyển nhiễm bằng thụ thể để liên kết với H_4R và để nhận biết liệu chúng có là các chất chủ vận hoặc đối kháng của thụ thể hay không.

Alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) được pha chế ở nồng độ 10 mM trong 100% dimethylsulfoxid (DMSO) cho thử nghiệm độ liên kết và ở 10 mM trong đệm Na/K phosphat, pH 7,0, cho thử nghiệm tế bào. Các viem tế bào thu được từ các tế bào SK-N-MC đã được chuyển nhiễm bằng thụ thể H_4 của người được làm đồng nhất hóa trong 20 mM Tris-HCl/axit 0,5 mM etylen diamin tetraaxetic (EDTA) pH 8,0 (đệm TE). Các chất nổi được gom lại sau ly tâm ở 800 g (8000 m/s^2), được ly tâm lại ở lực ly tâm 30 000 g ($300\,000 \text{ m/s}^2$) trong thời gian 30 phút. Các viem được tái đồng nhất hóa trong đệm TE. Đối với các thử nghiệm liên kết cạnh tranh, các màng được ủ bằng 10 nM [^3H]histamin có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 25°C. Sự liên kết không đặc hiệu được xác định bằng 100 μM histamin lạnh. Các trị số K_i được tính toán dựa trên trị số K_d được xác định bằng thực nghiệm của 5 nM đối với [^3H]histamin và nồng độ phối tử 10 nM theo Cheng và

Prusoff. Bảy nồng độ của hợp chất được thử nghiệm bắt đầu từ 10^{-11} đến 10^{-5} M với mỗi nồng độ được tiến hành thử nghiệm 3 lần. Kết quả của ba lần được làm lấy trung bình và đường cong IC_{50} (nồng độ ức chế 50%) được tạo ra. Thử nghiệm này được tiến hành hai lần và các kết quả được ghi lại dưới trị số trung bình của hai lần thử nghiệm. Các dòng tế bào SK-N-MC đã được tạo ra là biểu hiện cấu trúc gen thông báo và vùng mã hóa toàn bộ thụ thể H_4 của người. Gen thông báo này là β -galactosidaza dưới sự kiểm soát của các yếu tố nhạy cảm adenosin monophosphat vòng (cAMP) (cyclic adenosine monophosphate). Các tế bào được để lên các đĩa 96 giếng vào đêm trước khi thử nghiệm. Các chất đối kháng được bổ sung ở thời điểm 10 phút trước khi bổ sung histamin vào, nó được bổ sung trực tiếp vào môi trường tế bào. Forskolin (nồng độ cuối $5 \mu M$) được bổ sung ở 10 phút sau khi bổ sung histamin. Các tế bào được đưa trở lại máy ủ và ủ trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ $37^\circ C$. Sau đó, môi trường được hút khô và các tế bào được dung giải bằng $25 \mu l$ đệm thử nghiệm $0,1x$ (10 mM natri phosphat, pH 8, $0,2 \text{ mM}$ $MgSO_4$, $0,01 \text{ mM}$ $MnCl_2$) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, các tế bào được ủ trong thời gian 10 phút bằng $100 \mu l$ đệm thử nghiệm $1x$ chứa $0,5\%$ Triton và 40 mM β -mercaptoetanol. Làm hiện màu bằng cách sử dụng $25 \mu l$ dung dịch chứa chất nền 1 mg/ml (clophenol β -D-galactopyranosit đỏ; Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Màu được định lượng trên máy đọc vi đĩa ở dải hấp thụ 570 nm . Đối với sự xác định chất chủ vận, sự chuẩn độ của các hợp chất có nồng độ từ 10^{-11} đến 10^{-4} M hai lần được bổ sung với sự vắng mặt của histamin. Các trị số thu được của hai lần được lấy trị số trung bình và sử dụng để tính toán EC_{50} (nồng độ hữu hiệu 50) đối với sự ức chế sản xuất AMP vòng bởi forskolin. Thử nghiệm này được thực hiện lặp lại ba lần. Đối với sự xác định chất chủ vận, sự chuẩn độ histamin từ 10^{-10} đến 10^{-3} M được tiến hành hai lần với sự có mặt của hợp chất có nồng độ $1,2$; $3,7$; 11 ; 33 ; và $100 \mu M$. Trị số của hai lần được lấy trung bình và EC_{50} đối với histamin ở những nồng độ khác nhau của hợp chất được sử dụng để dựng nên đồ thị Schild để thu được các trị số pA_2 , là log âm của nồng độ hợp chất cần thiết để chuyển dịch histamin EC_{50} lên gấp 2 lần.

Alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) được thử nghiệm về khả năng của chúng để thay thế sự liên kết $[^3H]$ -histamin với màng từ các tế bào SK-N-MC đã được chuyển nhiễm ổn định bằng thụ thể histamin H_4 . Sự ganh đua với $[^3H]$ -histamin chỉ ra

rằng các hợp chất này có thể liên kết với thụ thể này. Các đường cong liên kết cho thấy rằng alcaftadin liên kết với thụ thể với trị số K_i trung bình là $2,9 \mu\text{M}$, ngược lại, axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) không liên kết với thụ thể ở các nồng độ cho đến $10 \mu\text{M}$.

Để kiểm tra liệu alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) có phải là các chất chủ vận thụ thể H_4 hay không, các thử nghiệm chức năng được thực hiện trong các tế bào SK-N-MC đã được chuyển nhiễm bằng thụ thể histamin H_4 của người. Khả năng mà các hợp chất ức chế các sự gia tăng của cAMP do forskolin tạo ra đã được đánh giá. Kết quả cho thấy rằng histamin là chất chủ vận của thụ thể và gây ra sự ức chế phụ thuộc vào liều của các mức cAMP do forskolin tạo ra. Tuy nhiên, cả alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) đều không ức chế mức cAMP và do đó cả hai đều không là chất chủ vận của thụ thể H_4 ở các nồng độ cho đến $100 \mu\text{M}$.

Để kiểm tra xem liệu alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) có là các chất đối kháng của thụ thể H_4 hay không, thì khả năng của các hợp chất dịch chuyển trị số EC_{50} ức chế histamin của các sự gia tăng cAMP do forskolin tạo ra được đánh giá trong các tế bào đã được chuyển nhiễm bằng thụ thể histamin H_4 của người. Kết quả cho thấy rằng các nồng độ gia tăng của alcaftadin tạo ra các chuyển dịch song song và sang bên phải trong các đường cong đáp ứng liều histamin (HA) dẫn đến sự gia tăng của EC_{50} đối với sự điều biến histamin của thụ thể H_4 . Hiệu quả này cho thấy rằng alcaftadin là chất chủ vận cạnh tranh của thụ thể này. Đầu chặn x của đồ thị Schild cho trị số pA_2 bằng 5,6, nó thể hiện log âm của nồng độ chất đối kháng cần để tạo ra sự chuyển dịch gấp hai lần trong histamin EC_{50} . Theo lý thuyết, trị số pA_2 phải bằng pK_i , là trị số thực sự quan sát thấy (5,6 so với 5,5). Alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) không gây ra sự chuyển dịch nào ở các nồng độ cho đến $100 \mu\text{M}$, điều này phù hợp với sự thiếu khả năng của nó trong việc liên kết với thụ thể.

Các kết quả này cho thấy rằng, alcaftadin liên kết với thụ thể H_4 với trị số K_i trung bình là $2,9 \mu\text{M}$. Cả alcaftadin và axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) đều không phải là chất chủ vận của thụ thể H_4 ở các nồng độ cho đến $100 \mu\text{M}$. Tuy nhiên, alcaftadin, mà không phải là alcaftadin hoặc axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic (CAS # 147083-93-0) (cho đến $100 \mu\text{M}$), là chất đối kháng của thụ thể histamin H_4 của người với trị số K_i là $2,9 \mu\text{M}$ và trị số pA_2 là 5,6.

Ví dụ 9: Tác dụng của alcaftadin đối với tính trọn vẹn của biểu mô kết mạc

Để khảo sát khả năng của alcaftadin để duy trì tính trọn vẹn của biểu mô kết mạc, các thay đổi về biểu hiện của các protein liên kết chặt ZO-1 và E-cadherin (sự cảm ứng đối với E-cadherin và sự thay đổi chất lượng từ cục bộ đến lan tỏa đối với ZO-1) được đánh giá theo thử thách dị ứng nguyên gây viêm kết mạc đặc hiệu. Các sự thay đổi này là đi kèm với độ thâm gia tăng của các mô kết mạc và biểu mô. Trong các thử nghiệm *in vivo* đánh giá tác dụng của alcaftadin (dùng khu trú 1 và 2 giờ trước khi thử nghiệm) có ảnh hưởng như thế nào lên sự điều biến của các protein này.

Chuột được làm mất cảm bằng cỏ phấn hương non (SRW) trong nhôm hydroxit bằng cách tiêm dưới màng bụng (ngày 0, 7, và 15) nhỏ giọt vào mắt (ngày 8 và 15). Vào ngày 20, chuột được làm mất cảm tiếp bằng các giọt nhỏ mắt chứa chỉ SRW. Vào ngày 27, chuột được dùng khu trú hoặc $5\mu\text{L}$ alcaftadin hoặc tá dược vào thời điểm 1 và 2 giờ trước khi thử thách. SRW được nhỏ khu trú vào cả hai mắt. Sự biểu hiện của các protein này trong mắt nguyên thể cũng được theo dõi. Các thay đổi về biểu hiện của các protein liên kết chặt ZO-1 và E-cadherin được quan sát 1 giờ sau thử thách dị ứng nguyên gây viêm kết mạc bằng SRW. Các protein này được quan sát bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng ghép hợp FITC đặc hiệu cho ZO-1 và E-cadherin và chúng được nhìn rõ bằng kính hiển vi có cùng tiêu điểm (Ziess). Mắt nguyên thể là mắt của chuột chưa từng bị làm mất cảm hoặc thử thách.

Các protein ZO-1 và E-cadherin nguyên thể (không thử thách và không được điều trị) có các đặc tính định tính tiêu cực. Tuy nhiên, các protein đã được xử lý bằng tá dược lại thể hiện những thay đổi định tính một cách lan tỏa. Sự thay đổi màu từ tập

trung đến lan tỏa là gắn liền với tính thấm gia tăng của biểu mô. Việc so sánh các protein ZO-1 và E-cadherin nguyên thể với các protein đã được xử lý bằng alcaftadin, các kết quả cho thấy sự khác nhau tối thiểu về các đặc tính định tính. Ảnh của các protein ZO-1 và E-cadherin cho thấy không có sự khác nhau hoặc khác nhau rất nhỏ giữa việc điều trị bằng nguyên thể (mẫu đối chứng âm) và điều trị bằng alcaftadin, trong khi lại có sự khác nhau rõ ràng và phân biệt rõ với việc điều trị bằng tá dược.

Các kết quả này gợi ý rằng alcaftadin duy trì tính trọn vẹn của các mối liên kết chặt của các biểu mô (tiêu biểu là sự biểu hiện tập trung ZO-1) và ức chế sự cảm ứng của biểu hiện E-cadherin thường quan sát thấy sau thử thách dị ứng nguyên viêm kết mạc đặc hiệu.

Ví dụ 10: Tác dụng của alcaftadin lên sự rò rỉ mạch máu và thâm nhiễm tế bào

Viêm dị ứng có thể được chia thành hai pha rõ rệt, pha sớm và pha muộn. Đáp ứng viêm pha sớm xảy ra nhanh chóng ngay sau sự mất hạt đường bão và được đặc trưng bằng lỗ hồng và sự rò rỉ tế bào nội mô, (tức là, sung tấy) và ngứa. Đáp ứng viêm pha muộn đạt đỉnh cao xấp xỉ 24 giờ sau khi mất hạt đường bão và nó được đặc trưng bằng sự xuất hiện thâm nhiễm tế bào (ura eosin và ura trung tính). Cả tế bào ura eosin và ura trung tính đều được biết đến là có tác dụng mạnh lên việc nhân bội pha muộn của đáp ứng viêm. Khi đến được điểm viêm, các tế bào này giải phóng các peroxidaza khác nhau và các yếu tố kháng khuẩn khác chúng có chức năng giết chết các mầm bệnh xâm lấn nhưng, trong trường hợp viêm mãn tính hoặc viêm nặng, làm hư hại các mô xung quanh và gây ra sự giải phóng tiếp các chất trung gian tiền viêm.

Dung dịch thuốc nhãn khoa alcaftadin được đánh giá để xác định liệu việc điều trị khu trú có thể làm giảm sự viêm dị ứng pha sớm và pha muộn ở chuột bị viêm kết mạc dị ứng hay không. Chất đánh dấu rò rỉ nhuộm xanh Evans (Evans Blue Dye Leakage) được dùng để đánh giá tác động này đối với tính thấm thành mạch máu trong đáp ứng viêm pha sớm. Kết mạc được lấy ra ở 24 giờ, nhuộm màu và đánh giá sự có mặt của sự rò rỉ tế bào trung tính và ura eosin để đánh giá tác dụng chống viêm pha muộn.

Tất cả các cá thể chuột được làm mất cảm bằng cô phần hương non (SRW) trong nhôm hydroxit thông qua việc tiêm dưới màng bụng (ngày 0, 7, và 14) và nhỏ giọt vào mắt (ngày 8 và 15). Vào ngày 20, chuột lại được nhỏ mắt với SRW.

Vào ngày 27, hai lần dùng khu trú liều điều trị alcaftadin 2,5 mg/ml hoặc tá được nhỏ ở thời điểm 1 và 2 giờ trước thử thách. Alcaftadin và tá được dùng khu trú ở liều bão hòa 5 μ L như hướng là điều trị dựa vào mã ngẫu nhiên. Các hướng điều trị là như sau:

1. Đối chứng âm. Được làm mất cảm, không thử thách, không điều trị (đối chứng âm) (N=12),
2. Được làm mất cảm, thử thách, không điều trị (đối chứng dương) (N=12),
3. Được làm mất cảm, thử thách, điều trị bằng alcaftadin 2,5 mg/ml (N=10),
4. Được làm mất cảm, thử thách, điều trị bằng tá được (N=12).

Sự rò rỉ mạch máu được xác định bằng phương tiện thoát mạch nhuộm màu xanh (Blue Dye Extravasation) tiếp theo thử thách dị ứng nguyên cho N=6 động vật ngoại trừ hướng điều trị bằng alcaftadin, trong đó N=4 động vật bị gây tử vong và thử nghiệm (hai con bị chết trong quá trình). Các nhóm được điều trị được so sánh với thử nghiệm T và $p < 0,05$ được coi như là trị số có ý nghĩa về mặt thống kê. Việc mổ xẻ được thực hiện trên các động vật còn lại, N=6 cho mỗi hướng điều trị, 24 giờ sau thử thách bằng dị ứng nguyên viêm kết mạc (CAC) để đánh giá sự gia tăng của tế bào ưa eosin và ưa trung tính trong vùng vòm. Các mô được xử lý cả như các khối đông lạnh hoặc khối nhựa trước khi cắt trên thiết bị vi phẫu. Số lượng của các tế bào ưa eosin và ưa trung tính được xác định bằng cả kính hiển vi quang học Giemsa hoặc H&E của các phần cắt có màu hoặc bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch sử dụng các kháng thể đơn dòng đặc trưng của tế bào. Các nhóm thử nghiệm được so sánh sử dụng thử nghiệm T và $p < 0,05$ được xem như là trị số có ý nghĩa thống kê.

Không có sự khác biệt đáng kể giữa mẫu đối chứng âm (nhóm không thử thách-nhóm 1) và nhóm được thử thách nhưng không được điều trị (nhóm 2). Tuy nhiên, như đã mong đợi, thì có sự khác nhau số học với nhóm 2 có điểm số cao hơn về rò rỉ mạch máu. Có sự khác nhau đáng kể giữa các nhóm được điều trị bằng tá được (nhóm 4) và

nhóm được điều trị bằng alcaftadin (nhóm 3) ($p < 0,05$) với sự rò rỉ mạch máu được ngăn ngừa thành công bằng alcaftadin hơn so với tá dược. Như đã mong đợi, có sự khác nhau đáng kể giữa mẫu đối chứng âm (nhóm không thử nghiệm-nhóm 1) và nhóm không được điều trị nhưng được thử thách (nhóm 2). Alcaftadin (nhóm 3) không ngăn ngừa sự gia tăng tế bào ưa eosin hoặc ưa trung tính so với các mẫu đối chứng.

Liên quan đến sự rò rỉ mạch máu, sự cảm ứng điển hình của sự rò rỉ mạch máu là không quan sát thấy trong nhóm 2 (đã được thử thách và không được điều trị). Tuy vậy, alcaftadin không gây ức chế đáng kể lên sự rò rỉ mạch máu sau khi CAC khi so sánh với chuột được điều trị bằng chỉ tá dược. Dựa vào các kết quả của các nghiên cứu trước đây, mức độ rò rỉ mạch máu thấp trong nhóm 2 là không điển hình và nó hầu như là do sai số trong thực nghiệm gắn liền với các thực nghiệm *in vivo*. Sự rò rỉ mạch máu giảm ở động vật được điều trị bằng alcaftadin là được hỗ trợ bởi vai trò điều trị của alcaftadin trong động vật được thử thách dị ứng nguyên viêm kết mạc này.

Khi đánh giá về sự gia tăng của các tế bào ưa eosin hoặc ưa trung tính, sự khác nhau đáng kể giữa các mẫu đối chứng âm và dương cho thấy rằng đối tượng làm việc như mong đợi. Tuy nhiên, ở liều được dùng, alcaftadin không ức chế sự gia tăng của các tế bào ưa eosin hoặc ưa trung tính trong đáp ứng pha muộn, trong chuột bị viêm kết mạc dị ứng sau thử thách dị ứng nguyên trong chuột mẫn cảm.

Các kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng alcaftadin không ức chế đáng kể sự rò rỉ mạch máu sau thử thách dị ứng nguyên gây viêm kết mạc. Tuy nhiên, nó không có vẻ ức chế sự gia tăng tế bào ưa eosin hoặc ưa trung tính trong đáp ứng pha muộn, trong chuột bị viêm kết mạc dị ứng sau thử thách dị ứng nguyên trong chuột mẫn cảm.

Ví dụ 11: Các mức alcaftadin trong cơ thể bệnh nhân

Bệnh nhân được dùng liều cho hai bên bằng dung dịch thuốc nhãn khoa 0,25% chứa alcaftadin trong 7 ngày. Các mức trong huyết thanh của các bệnh nhân này được đánh giá trước khi dùng liều và các thời điểm 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12, và 18 giờ sau nhỏ thuốc điều trị vào các ngày một và ngày thứ 7. Nồng độ của alcaftadin trong huyết thanh đạt đến C_{max} một cách nhanh chóng và giảm xuống dưới giới hạn dưới của sự định lượng (0,01 ng/ml) ở thời điểm 3 giờ sau dùng liều. Các trị số C_{max}

trung bình (trị số cao nhất đo được ở thời điểm bất kỳ) là khá thấp, trung bình là 0,051 ng/ml vào ngày 1 và 0,060 ng/ml vào ngày 7; nồng độ tối đa trong huyết thanh là nhỏ hơn 0,12 ng/ml cho tất cả các đối tượng.

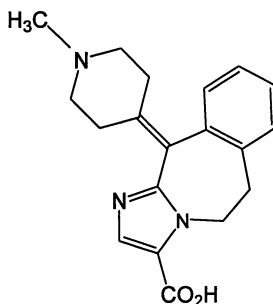
Ví dụ 12: Mức hấp thụ toàn thân của axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic trong cơ thể bệnh nhân

Bệnh nhân được dùng liều cho hai bên bằng dung dịch thuốc nhãn khoa chứa axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic nồng độ 0,25% trong thời gian 7 ngày. Các mức trong huyết thanh của các bệnh nhân này được đánh giá trước khi dùng liều, và tại các thời điểm 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8, 12, và 18 giờ sau khi nhỏ thuốc điều trị vào các ngày thứ nhất và thứ bảy. Nồng độ trong huyết thanh của axit 6,11-dihydro-11-(1-metyl-4-piperdinylden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxylic đạt được đến $C_{\max}$ một cách nhanh chóng và giảm xuống dưới giới hạn dưới của sự định lượng (0,1 ng/ml) vào 12 giờ sau khi dùng liều. Các trị số $C_{\max}$ trung bình bằng 3,228 ng/ml vào ngày thứ nhất và 2,715 ng/ml vào ngày thứ bảy; nồng độ trong huyết thanh đối đa là 7,23 ng/ml.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu được rằng các thay đổi về số liệu và các sự biến đổi có thể được thực hiện đối với các phương án được ưu tiên của sáng chế và rằng các thay đổi và cải biến này có thể được thực hiện nhưng không vượt quá phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhãn khoa chứa từ 0,005% đến 10% khối lượng là alcaftadin, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, hoặc hỗn hợp của chúng, natri clorua, natri phosphat, benzalkoni clorua, edetat dinatri và tá dược nhãn khoa.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa từ 0,1% khối lượng đến 0,4% khối lượng là alcaftadin, hoặc từ 0,2% đến 0,35% khối lượng là alcaftadin.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng alcaftadin nằm trong khoảng từ 0,015mg đến 0,25 mg.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng alcaftadin nằm trong khoảng từ 0,075 mg đến 0,125 mg.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng alcaftadin nằm trong khoảng từ 1,0 mg/mL đến khoảng 5,0 mg/mL.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó lượng alcaftadin là 2,5 mg/mL.
7. Chế phẩm nhãn khoa chứa từ 0,005% đến 10% khối lượng là hợp chất có công thức II, muối được dụng của nó, N-oxit của nó, hydrat, solvat, các chất đa hình, hoặc hỗn hợp của chúng, natri clorua, natri phosphat, benzalkoni clorua, edetat dinatri và tá dược nhãn khoa, trong đó công thức II là:



8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm chứa từ 0,1% khối lượng đến 0,4% khối lượng là hợp chất có công thức II, hoặc từ 0,2% đến 0,35% khối lượng là hợp chất có công thức II.

9. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó lượng hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,015 mg đến 0,25 mg.
10. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó lượng hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 0,075 mg đến khoảng 0,125 mg.
11. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó lượng hợp chất có công thức II nằm trong khoảng từ 1,0 mg/mL đến khoảng 5,0 mg/mL.
12. Chế phẩm theo điểm 11, trong đó lượng hợp chất có công thức II là 2,5 mg/mL.
13. Kit bao gồm chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 được chứa trong vật chứa được tạo ra từ vật liệu bao gói được dụng.
14. Kit theo điểm 13, trong đó chế phẩm nhãn khoa ở dạng dung dịch hoặc thể huyền phù nhãn khoa.
15. Kit theo điểm 13, trong đó vật liệu bao gói được dụng là polyetylen có tỷ trọng thấp hoặc polyetylen có tỷ trọng cao.
16. Kit theo điểm 13, trong đó vật chứa được khử trùng bằng etylen oxit trước khi làm đầy bằng dung dịch nhãn khoa.
17. Kit bao gồm chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12 được chứa trong vật chứa được tạo ra từ vật liệu bao gói được dụng.
18. Kit theo điểm 17, trong đó chế phẩm nhãn khoa ở dạng dung dịch hoặc thể huyền phù nhãn khoa.
19. Kit theo điểm 17, trong đó vật liệu bao gói được dụng là polyetylen có tỷ trọng thấp hoặc polyetylen có tỷ trọng cao.
20. Kit theo điểm 17, trong đó vật chứa được khử trùng bằng etylen oxit trước khi làm đầy bằng dung dịch nhãn khoa.