



(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)



1-0029158

(51)<sup>7</sup> A61K 31/444; A61K 47/12; A61P 27/06; (13) B  
A61K 47/34; A61K 9/08; A61P 27/02;  
A61K 47/04; A61K 47/18

(21) 1-2016-02919

(22) 08/01/2015

(86) PCT/JP2015/050333 08/01/2015

(87) WO2015/105134 16/07/2015

(30) 2014-002809 10/01/2014 JP

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/11/2016 344A

(73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5338651, Japan

(72) ENDO, Yoko (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT AXIT PYRIDYLAMINOAXETIC VÀ DẦU THẦU DẦU POLYOXYETYLEN, PHƯƠNG PHÁP LÀM BỀN VỮNG HỢP CHẤT NÀY

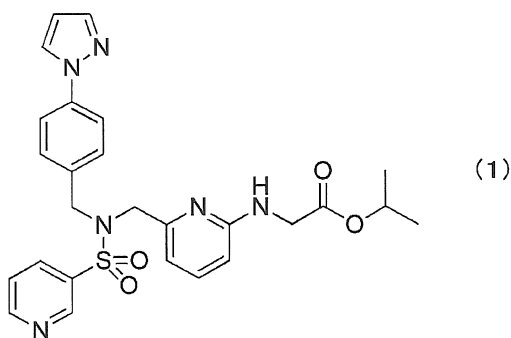
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất axit pyridylaminoaxetic theo sáng chế, hợp chất axit pyridylaminoaxetic này là bền vững bên trong dược phẩm; và phương pháp cải thiện độ bền vững của axit pyridylaminoaxetic bên trong dược phẩm. Cụ thể, dược phẩm này chứa isopropyl (6{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminomethyl}pyridin-2-yl-amino)axetat hoặc muối của nó, và dầu thầu dầu polyoxyetylen và không chứa axit sorbic. Tốt hơn là, dầu thầu dầu polyoxyetylen chứa dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, và dầu thầu dầu polyoxyl 40.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và phương pháp làm bền vững hợp chất này hoặc muối của nó.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat là hợp chất có công thức (1) sau:



Tài liệu sáng chế 1 và Tài liệu sáng chế 2 đề cập đến hợp chất axit pyridylaminoaxetic như isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat, và Tài liệu sáng chế 1 đề cập đến, ở dạng thuốc nhỏ mắt chứa hợp chất axit pyridylaminoaxetic, dược phẩm tiêu biểu chứa glyxerol đậm đặc và Polysorbat 80.

Tuy nhiên, Tài liệu sáng chế 1 không đề cập đến dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và dầu thầu dầu polyoxyetylen, và cũng tuyệt đối không đề cập đến việc dầu thầu dầu polyoxyetylen sẽ làm cải thiện độ bền vững của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó trong dược phẩm.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ, Số 2012/0190852, Bản mô tả

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ, Số 2011/0054172, Bản mô tả

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề cần sáng chế giải quyết

Trong giai đoạn phát triển dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó (sau đây được gọi là “hợp chất theo sáng chế”), các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong sản phẩm trong nước chứa hợp chất theo sáng chế hòa tan trong đó, độ bền vững của hợp chất theo sáng chế là kém hơn.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất theo sáng chế sẽ bền vững trong dược phẩm. Sáng chế còn đề xuất phương pháp cải thiện độ bền vững của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu rộng về chất hoạt động bề mặt để hòa tan hợp chất theo sáng chế nhằm đạt được mục tiêu nêu trên, và phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có tỷ lệ còn lại cao ngay cả trong điều kiện bảo quản lâu dài khi sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen, nhờ đó mà hoàn thành sáng chế. Do đó, sáng chế đề cập đến các đối tượng sau.

(1) Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và dầu thầu dầu polyoxyetylen.

(2) Dược phẩm theo (1), trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, và dầu thầu dầu polyoxyl

40.

(3) Dược phẩm theo (2), trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen chứa dầu thầu dầu polyoxyl 35.

(4) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (3), trong đó hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

(5) Dược phẩm theo (4), trong đó hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (trọng lượng/thể tích).

(6) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (5), trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (trọng lượng/thể tích).

(7) Dược phẩm theo (6), trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

(8) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (7), trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 1 đến 20000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

(9) Dược phẩm theo (8), trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

(10) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (9), mà còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.

(11) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (10),

mà còn chứa axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó.

(12) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (11), mà không chứa axit sorbic.

(13) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (12), mà được nạp vào vật chứa được làm bằng polyetylen.

(14) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (13), để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc giảm áp lực nội nhãn.

(15) Phương pháp làm bền vững isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó bằng cách cho phép dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen.

Các cấu trúc tương ứng trong các đối tượng nêu trong mục từ (1) đến (15) nêu trên có thể được phối hợp bằng cách tùy ý lựa chọn hai hoặc nhiều cấu trúc trong đó.

#### Tác dụng của sáng chế

Theo sáng chế, có thể đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm bền vững trong một thời gian dài. Dược phẩm theo sáng chế có đủ an toàn để làm một sản phẩm thuốc. Theo sáng chế, có thể đề xuất phương pháp làm bền vững hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm trong một thời gian dài. Theo sáng chế, có thể mô tả phương pháp sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen để tạo ra dược phẩm trong đó hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm bền vững trong một thời gian dài.

#### Mô tả chi tiết sáng chế

##### Cách thức ưu tiên để thực hiện sáng chế

Các phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Có thể tạo ra isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó có chứa trong dược phẩm theo sáng chế theo phương pháp thông thường trong tài liệu kỹ thuật, như phương pháp được nêu trong Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ, Số 2012/0190852, Bản mô tả.

Trong dược phẩm theo sáng chế, muối của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat không bị giới hạn cụ thể miễn nó là muối dược dụng. Cụ thể là các muối của axit vô cơ tiêu biểu như hydroclorua, hydrobromat, hydroiodua, nitrat, sulfat, hoặc phosphat; hoặc các muối của axit hữu cơ như axetat, trifloroaxetat, benzoat, oxalat, malonat, succinat, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, triflorometansulfonat, benzensulfonat, p-toluen-sulfonat, glutamat, hoặc aspartat. Tốt hơn là, hydroclorua hoặc trifloroaxetat là ví dụ tiêu biểu.

Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn là ngưỡng dưới là 0,0001% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,0003% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 0,0005% (trọng lượng/thể tích), và vẫn còn tốt hơn là 0,001% (trọng lượng/thể tích). Tốt hơn là ngưỡng trên là 0,1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,03% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 0,01% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 0,008% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 0,005% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là 0,003% (trọng lượng/thể tích). Cụ thể hơn là, tốt hơn là hàm lượng của dược phẩm nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,0003 đến 0,03% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,0005 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,001 đến 0,008% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,001 đến 0,005% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001 đến 0,003% (trọng lượng/thể tích). Hàm lượng tương đối nhỏ của dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể cho phép giảm lượng chất hoạt động bề mặt (thường là dầu thầu dầu polyoxyetylen), mà cần thiết để hòa tan hợp chất theo sáng chế, vì vậy tốt hơn là hàm lượng hợp chất theo sáng

chế nhỏ hơn 0,01% (trọng lượng/thể tích). Khi được phẩm chứa muối của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat nằm trong khoảng nêu trên ở trạng thái mà muối bị phân tách.

Trong được phẩm theo sáng chế, có thể sử dụng, ở dạng dầu thầu dầu polyoxyetylen, nhiều dầu thầu dầu polyoxyetylen mà mỗi loại có chỉ số trùng hợp etylen oxit khác nhau. Tốt hơn là chỉ số trùng hợp etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 100, còn tốt hơn là từ 20 đến 50, đặc biệt tốt hơn là từ 30 đến 40, và tốt nhất là 35. Các ví dụ đặc hiệu về dầu thầu dầu polyoxyetylen gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, và tương tự, và dầu thầu dầu polyoxyl 35 có thể được ưu tiên nhất. Dầu thầu dầu polyoxyetylen như được sử dụng trong bản mô tả này không phải là dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxyetylen (miễn là nó không loại trừ ra khỏi sáng chế rằng được phẩm theo sáng chế còn chứa dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxyetylen với lượng mà không gây ra tác dụng bất lợi đến độ bền vững).

Trong được phẩm theo sáng chế, hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn là ngưỡng dưới là 0,001% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,01% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 0,1% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,8% (trọng lượng/thể tích). ngưỡng trên là tốt hơn là 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là 5% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là 4% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 3% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 2% (trọng lượng/thể tích). Cụ thể hơn là, tốt hơn là hàm lượng của được phẩm nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,1 đến 4% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,8 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

Trong được phẩm theo sáng chế, hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen so với isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-yl-

amino)axetat hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, ngưỡng dưới của hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen tốt hơn là 1 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 10 phần trọng lượng, vẫn còn tốt hơn là 50 phần trọng lượng, vẫn còn tốt hơn là 100 phần trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là 200 phần trọng lượng, so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-yl-amino)axetat hoặc muối của nó. Tốt hơn là ngưỡng trên là 20000 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 10000 phần trọng lượng, vẫn còn tốt hơn là 5000 phần trọng lượng, vẫn còn tốt hơn là 3000 phần trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là 2000 phần trọng lượng. Cụ thể hơn là, tốt hơn là hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 1 đến 20000 phần trọng lượng, còn tốt hơn là từ 10 đến 10000 phần trọng lượng, vẫn còn tốt hơn là từ 50 đến 5000 phần trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 100 đến 3000 phần trọng lượng, và tốt nhất là từ 200 đến 2000 phần trọng lượng, so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

Các chất phụ gia có thể được sử dụng tùy ý trong dược phẩm theo sáng chế, và có thể bổ sung, ở dạng các chất phụ gia, tác nhân đệm, tác nhân đẳng trương, tác nhân làm bền vững, tác nhân bảo quản, tác nhân chống oxy hóa, polyme trọng lượng phân tử cao, và tương tự.

Có thể phối trộn tác nhân đệm, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân đệm chứa axit phosphoric hoặc muối của nó, axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, axit axetic hoặc muối của nó, axit carbonic hoặc muối của nó, axit tartaric hoặc muối của nó, axit  $\epsilon$ -aminocaproic, trometamol, và tương tự. Xét theo quan điểm về khả năng đệm ở vùng axit yếu, tốt hơn nếu tác nhân đệm là axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và đặc biệt tốt hơn là axit xitric hoặc muối của nó. Ví dụ về phosphat gồm natri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, kali phosphat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, và tương tự; ví dụ về borate chứa borax, natri borate, kali borate, và tương tự; ví dụ về xitrat chứa natri axetat, dinatri

xitrat, trinatri xitrat, và tương tự; ví dụ về axetat chứa natri axetat, kali axetat, và tương tự; ví dụ về carbonat chứa natri carbonat, natri hydro carbonat, và tương tự; và ví dụ về tartrat gồm natri tartrat, kali tartrat, và tương tự. Khi tác nhân đệm phối trộn vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân đệm có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân đệm, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,1 đến 3% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,2 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân đẳng trương, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân đẳng trương gồm tác nhân đẳng trương ion, tác nhân đẳng trương không ion, và tương tự. Ví dụ về tác nhân đẳng trương ion gồm natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, và tương tự; và ví dụ về tác nhân đẳng trương không ion chứa glyxerol, propylen glycol, sorbitol, mannitol, và tương tự. Khi phối trộn tác nhân đẳng trương vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân đẳng trương có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân đẳng trương, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,02 đến 7% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,1 đến 5% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 4% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,8 đến 3% (trọng lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân làm bền vững, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân làm bền vững gồm axit edetic, mononatri edetat, dinatri edetat, tetranatri edetat, natri xitrat, và tương tự, và dinatri edetat là được đặc biệt ưu tiên. Khi phối trộn tác nhân làm bền vững vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân làm bền vững có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân làm bền vững, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,02 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân bảo quản, mà có thể được sử dụng làm các

chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân bảo quản gồm benzalkoni clorua, benzalkoni bromua, benzetoni clorua, axit sorbic, kali sorbat, metyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, chlorobutanol, và tương tự. Xét về độ bền vững của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, thấy rằng không cần chứa axit sorbic. Khi phối trộn tác nhân bảo quản vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân bảo quản có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân bảo quản, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,0005 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,001 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,002 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân chống oxy hóa, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân chống oxy hóa gồm axit ascorbic, tocopherol, dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, natri erythorbat, propyl galat, natri sulfit, và tương tự. Khi phối trộn tác nhân chống oxy hóa vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân chống oxy hóa có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân chống oxy hóa, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,0005 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), vẫn còn tốt hơn là từ 0,001 đến 0,02% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,005 đến 0,010% (trọng lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp polyme trọng lượng phân tử cao, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về polyme trọng lượng phân tử cao gồm metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetylmetyl xenluloza, hydroxylpropylmetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, hydroxylpropylmetyl xenluloza axetat succinat, hydroxypropylmetyl xenluloza phthalat, carboxymetyletyl xenluloza, xenluloza axetat phthalat, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, carboxyvinyl polyme, polyetylen glycol, và tương tự. Khi phối trộn polyme trọng lượng phân tử cao vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng polyme trọng lượng phân tử cao

có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu polyme trọng lượng phân tử cao, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 1% (trọng lượng/thể tích), và vẫn còn tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn là độ pH của dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0, còn tốt hơn là từ 4,5 đến 7,5, và tốt nhất là từ 5,0 đến 7,0.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản trong vật chứa được làm bằng nhiều nguyên liệu thô khác nhau. Ví dụ, có thể sử dụng vật chứa được làm bằng polyetylen, polypropylen, và tương tự. Xét đến việc dễ dàng nhỏ giọt thuốc (độ cứng của vật chứa) và độ bền vững của hợp chất theo sáng chế, được ưu tiên nếu bảo quản trong vật chứa được làm bằng polyetylen.

Dược phẩm dạng liều của dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là có thể sử dụng như một sản phẩm dược phẩm. Ví dụ về dược phẩm dạng liều bao gồm thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm vào mắt, và tương tự, và thuốc nhỏ mắt là được đặc biệt ưu tiên. Dược phẩm dạng liều này có thể được tạo ra theo phương pháp thông thường trong tài liệu kỹ thuật. Dược phẩm theo sáng chế về cơ bản là dung dịch, và tốt hơn nếu dung môi hoặc môi trường phân tán của nó là nước.

Dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc giảm áp lực nội nhãn. Ví dụ về bệnh glaucom theo sáng chế gồm bệnh glaucom góc mở nguyên phát, bệnh glaucom góc mở thứ phát, bệnh glaucom áp lực bình thường, bệnh glaucom tăng tiết quá mức, bệnh glaucom góc đóng nguyên phát, bệnh glaucom góc đóng thứ phát, bệnh glaucom mỏng mắt phẳng, bệnh glaucom hỗn hợp, bệnh glaucom tiến triển, bệnh glaucom do steroid, bệnh glaucom tróc vảy, bệnh glaucom thể tinh bột, bệnh glaucom sinh mạch, bệnh glaucom ác tính, bệnh glaucom lớp bao, hội chứng móng mắt phẳng, và các bệnh tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là từ 1 đến 3, và còn tốt hơn là một hoặc hai tác nhân điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc chất làm giảm áp lực nội nhãn. Tác nhân điều trị bệnh glaucom khác không bị giới hạn

cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn nếu tác nhân điều trị bệnh glaucom khác là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường hoặc tác nhân điều trị bệnh glaucom đang trong giai đoạn phát triển, còn tốt hơn là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường, và đặc biệt tốt hơn là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường mà cơ chế tác dụng khác với cơ chế của hợp chất theo sáng chế. Cụ thể hơn là, ví dụ tiêu biểu là chất giống thần kinh giao cảm không chọn lọc, chất chủ vận thụ thể  $\alpha_2$ , chất đối kháng thụ thể  $\alpha_1$ , chất đối kháng thụ thể  $\beta$ , chất hủy phó giao cảm, chất ức chế carbonat dehydrataza, prostaglandin, chất ức chế Rho kinaza, và tương tự. Các ví dụ đặc hiệu về chất giống thần kinh giao cảm không chọn lọc gồm dipivefrin; các ví dụ đặc hiệu về chất chủ vận thụ thể  $\alpha_2$  chứa brimonidin và apraclonidin; các ví dụ đặc hiệu về chất đối kháng thụ thể  $\alpha_1$  gồm bunazosin; các ví dụ đặc hiệu về chất đối kháng thụ thể  $\beta$  gồm timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol, và metipranolol; các ví dụ đặc hiệu về chất hủy phó giao cảm gồm pilocarpin; các ví dụ đặc hiệu về chất ức chế carbonat dehydrataza chứa dorzolamit, brinzolamit, và axetazolamit; ví dụ đặc hiệu về prostaglandin gồm latanoprost, isopropyl unoproston, bimatoprost, và travoprost; và các ví dụ đặc hiệu về chất ức chế Rho kinaza gồm ripasudil.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Dược phẩm tiêu biểu và kết quả thử nghiệm sẽ được thể hiện dưới đây, nhưng chỉ để nhằm hiểu rõ hơn sáng chế và không làm giới hạn phạm vi sáng chế.

#### Dược phẩm tiêu biểu

Dược phẩm tiêu biểu điển hình sử dụng hợp chất theo sáng chế sẽ được thể hiện dưới đây. Trong dược phẩm tiêu biểu dưới đây, tổng lượng phối trộn mỗi thành phần cấu thành hàm lượng của dược phẩm trong 100 mL dược phẩm.

[Ví dụ bào chế 1]

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 mL)

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế | 0,001 g |
|------------------------|---------|

|            |       |
|------------|-------|
| Axit boric | 0,2 g |
|------------|-------|

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Glyxerol                 | 2,0 g   |
| Dầu thầu dầu Polyoxyl 35 | 0,5 g   |
| Dinatri edetat           | 0,05 g  |
| Benzalkoni clorua        | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng   | vừa đủ  |
| Natri hydroxit           | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết          | vừa đủ  |

[Ví dụ bào chế 2]

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 mL)

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế   | 0,001 g |
| Natri dihydro phosphat   | 0,2 g   |
| Glyxerol                 | 2,0 g   |
| Dầu thầu dầu Polyoxyl 35 | 0,8 g   |
| Dinatri edetat           | 0,05 g  |
| Benzalkoni clorua        | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng   | vừa đủ  |
| Natri hydroxit           | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết          | vừa đủ  |

[Ví dụ bào chế 3]

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 mL)

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế | 0,001 g |
| Trinatri xitrat        | 0,2 g   |
| Glyxerol               | 2,0 g   |

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Dầu thầu dầu Polyoxyl 35 | 0,3 g   |
| Dinatri edetat           | 0,05 g  |
| Benzalkoni clorua        | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng   | vừa đủ  |
| Natri hydroxit           | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết          | vừa đủ  |

Kiểu và lượng phối trộn của hợp chất theo sáng chế, dầu thầu dầu polyoxyetylen, và các chất phụ gia trong các Dược phẩm tiêu biểu từ 1 đến 3 có thể được điều chỉnh thích hợp để thu được chế phẩm mong muốn.

#### 1. Thử nghiệm đánh giá độ bền vững (1)

Ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt đến độ bền vững của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu.

##### 1-1. Bào chế dược phẩm thử nghiệm

Bổ sung 20 mL dung dịch natri dihydro phosphat 10% và 900 mL nước tinh khiết vào 5 g dầu thầu dầu polyoxyl 35. Sau khi điều chỉnh độ pH đến khoảng 6 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit hoặc axit hydrocloric loãng (vừa đủ), bổ sung và hòa tan 0,003 g isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat (sau đây được gọi là hợp chất A). Bổ sung nước tinh khiết (vừa đủ) vào phần thu được ở trên để thu được tổng số 1000 mL, bằng cách đó thu được dược phẩm theo ví dụ 1.

Bằng cùng phương pháp bào chế nêu trong ví dụ 1, các dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 và 2 nêu trong bảng 1 được bào chế.

##### 1-2. Quy trình thử nghiệm

Sau khi nạp 5 mL dược phẩm thử nghiệm vào ống thủy tinh và bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong thời gian tùy ý, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-

3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat được xác định bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và sau đó, tính toán tỷ lệ còn lại (%) của nó.

### 1-3. Kết quả thử nghiệm và đánh giá

Kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng 1.

[Bảng 1]

| % (trọng lượng/thể tích)                  |             | Ví dụ 1 | Ví dụ so sánh 1  | Ví dụ so sánh 2  |
|-------------------------------------------|-------------|---------|------------------|------------------|
| Hợp chất theo sáng chế A                  |             | 0,0003  | 0,0003           | 0,0003           |
| Dầu thầu dầu polyoxy 35                   |             | 0,5     | -                | -                |
| Dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxyetylen 60 |             | -       | 0,5              | -                |
| Polysorbat 80                             |             | -       | -                | 0,5              |
| Natri dihydro phosphat                    |             | 0,2     | 0,2              | 0,2              |
| HCl/NaOH                                  |             | vừa đủ  | vừa đủ           | vừa đủ           |
| Nước tinh khiết                           |             | vừa đủ  | vừa đủ           | vừa đủ           |
| Độ pH                                     |             | 6       | 6                | 6                |
| Tỷ lệ còn                                 | 60°C/1 tuần | 96,9    | 24,2             | 69,5             |
| lại(%)                                    | 60°C/4 tuần | 71,7    | Không có dữ liệu | Không có dữ liệu |

Như được nêu rõ ràng trong Bảng 1, dược phẩm theo ví dụ 1 vẫn duy trì được tỷ lệ còn lại cao đáng kể ở nhiệt độ 60°C trong 4 tuần, so với các dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 và 2. Kết quả này cho thấy dược phẩm theo sáng chế có độ bền vững cao.

### 2. Thử nghiệm đánh giá độ bền vững (2)

Ảnh hưởng của các chất phụ gia và độ pH trong dược phẩm theo sáng chế được nghiên cứu.

#### 2-1. Bào chế dược phẩm thử nghiệm

Bằng cùng phương pháp bào chế nêu trong ví dụ 1, được phẩm trong ví dụ từ 2 đến 24 nêu trong các bảng từ 2 đến 6 được bào chế.

## 2-2. Quy trình thử nghiệm

Sau khi nạp 5 mL được phẩm thử nghiệm vào ống thủy tinh và bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong thời gian tùy ý, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat được xác định sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và sau đó, tính toán tỷ lệ còn lại (%) của nó.

[Bảng 2]

| % (trọng lượng/thể tích) |             | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ 4          | Ví dụ 5 | Ví dụ 6 | Ví dụ 7 |
|--------------------------|-------------|---------|---------|------------------|---------|---------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế A |             | 0,01    | 0,01    | 0,0003           | 0,001   | 0,01    | 0,03    |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |             | 0,8     | 0,8     | 0,5              | 0,8     | 2       | 2       |
| Natri dihydro phosphat   |             | 0,2     | 0,2     | 0,2              | 0,2     | 0,2     | 0,2     |
| Dinatri edetat dihydrat  |             | 0,01    | -       | 0,05             | 0,05    | 0,05    | 0,05    |
| Glyxerol                 |             | 2,3     | 2,3     | -                | 2,3     | 2,3     | 2,3     |
| Benzalkoni clorua        |             | 0,004   | 0,004   | -                | 0,004   | 0,004   | 0,004   |
| HCl/NaOH                 |             |         | vừa đủ  | vừa đủ           | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết          |             |         | vừa đủ  | vừa đủ           | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  |
| Độ pH                    |             | 5,8     | 5,8     | 6,0              | 5,8     | 5,8     | 5,8     |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/2 tuần | 94,5    | 88,6    | Không có dữ liệu | 93,02   | 94,0    | 94,1    |
|                          | 60°C/4 tuần | 86,2    | 73,0    | 83,2             | 82,2    | 87,1    | 90,9    |

[Bảng 3]

| % (trọng lượng/thể tích) |                 | Ví dụ<br>8 | Ví dụ<br>9 | Ví dụ<br>10 | Ví dụ<br>11 | Ví dụ<br>12 | Ví dụ<br>13 | Ví dụ<br>14 |
|--------------------------|-----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,003      | 0,003      | 0,003       | 0,003       | 0,003       | 0,01        | 0,01        |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |                 | 0,8        | 0,8        | 0,8         | 0,8         | 0,8         | 0,8         | 0,8         |
| Natri dihydro phosphat   |                 | 0,2        | -          | -           | -           | -           | -           | -           |
| Axit boric               |                 | -          | 1          | -           | -           | -           | 1           | -           |
| Trinatri xitratdihydrat  |                 | -          | -          | 0,2         | -           | -           | -           | -           |
| Natri axetattrihiydrat   |                 | -          | -          | -           | 0,2         | -           | -           | -           |
| Axit ε-Aminocaproic      |                 | -          | -          | -           | -           | 0,2         | -           | -           |
| Trometamol               |                 | -          | -          | -           | -           | -           | -           | 0,9         |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,02       | 0,02       | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,05        | 0,05        |
| Glyxerol                 |                 | 2,2        | 1,0        | 2,2         | 2,2         | 2,2         | 1,4         | 0,8         |
| Benzalkoni clorua        |                 | 0,004      | 0,004      | 0,004       | 0,004       | 0,004       | 0,004       | 0,004       |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ     | vừa đủ     | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ     | vừa đủ     | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      |
| Độ pH                    |                 | 6,0        | 6,0        | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 5,8         | 5,8         |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 94,6       | 94,0       | 95,1        | 94,3        | 94,4        | 93,1        | 92,6        |

[Bảng 4]

| % (trọng lượng/thể tích) |                 | Ví dụ 15 | Ví dụ 16 | Ví dụ 17 | Ví dụ 18 |
|--------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,01     | 0,01     | 0,01     | 0,01     |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |                 | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      |
| Natri dihydro phosphat   |                 | 0,2      | 0,2      | 0,2      | 0,2      |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,05     | 0,05     | 0,05     | 0,05     |
| Glyxerol                 |                 | 2,3      | 2,3      | 2,3      | 2,3      |
| Benzalkoni clorua        |                 | 0,002    | 0,008    | 0,004    | 0,004    |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    |                 | 5,8      | 5,8      | 5,0      | 6,5      |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 95,3     | 94,1     | 94,8     | 92,6     |

[Bảng 5]

| % (trọng lượng/thể tích) |                 | Ví dụ 19 | Ví dụ 20 | Ví dụ 21 | Ví dụ 22 |
|--------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,003    | 0,003    | 0,003    | 0,003    |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |                 | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      |
| Axit boric               |                 | 1        | 1        | -        | -        |
| Axit ε-aminocaproic      |                 | -        | -        | 0,2      | 0,2      |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,02     | 0,02     | 0,02     | 0,02     |
| Glyxerol                 |                 | 1        | -        | 2,3      | -        |
| Mannitol                 |                 | -        | 2,0      | -        | 4,5      |
| Benzalkoni clorua        |                 | 0,0013   | 0,0013   | 0,0013   | 0,0013   |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    |                 | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 6,0      |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 93,3     | 93,0     | 93,4     | 93,6     |

[Bảng 6]

| % (trọng lượng/thể tích) |              | Ví dụ<br>23 | Ví dụ<br>24 |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Hợp chất theo sáng chế A |              | 0,0003      | 0,0003      |
| Dầu thầu dầu polyoxy 35  |              | 0,8         | 0,8         |
| Axit boric               |              | 1           | 1           |
| Axit Sorbic              |              | 0,1         | -           |
| Dinatri edetat dihydrat  |              | 0,05        | 0,05        |
| Glyxerol                 |              | 1           | 1           |
| Benzalkoni clorua        |              | 0,01        | 0,01        |
| HCl/NaOH                 |              | vừa đủ      | vừa đủ      |
| Nước tinh khiết          |              | vừa đủ      | vừa đủ      |
| pH                       |              | 6,5         | 6,5         |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/ 2 tuần | 89,1        | 92,5        |

Như được nêu rõ ràng trong Các bảng từ 2 đến 6, dược phẩm trong ví dụ từ 2 đến 24 vẫn duy trì được tỷ lệ còn lại cao ở nhiệt độ 60°C trong 2 hoặc 4 tuần.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 2/0,03 đến 5000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-yl-amino)axetat hoặc muối của nó và được phẩm này không chứa axit sorbic.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, và dầu thầu dầu polyoxyl 40.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen chứa dầu thầu dầu polyoxyl 35.
4. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)-axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (trọng lượng/thể tích).
6. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (trọng lượng/thể tích).
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích).
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 100 đến 3000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

11. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dược phẩm này còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.

12. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dược phẩm này còn chứa axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó.

13. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và

dầu thầu dầu polyoxyetylen, và

axit edetic hoặc muối của nó, và

axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và

glyxerol, và

nước,

trong đó dược phẩm này không chứa axit sorbic,

dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35,

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích) trong dược phẩm này, và

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

14. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và

dầu thầu dầu polyoxyetylen, và

axit edetic hoặc muối của nó, và

axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và

glyxerol, và

natri hydroxit và/hoặc axit clohydric, và

nước,

trong đó dược phẩm này không chứa axit sorbic,

dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35,

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích) trong dược phẩm này, và

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

15. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và

dầu thầu dầu polyoxyetylen, và

axit edetic hoặc muối của nó, và

axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và

glyxerol, và

benzalkoni clorua, và

nước,

trong đó dược phẩm này không chứa axit sorbic,

dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35,

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích) trong dược phẩm này, và

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

16. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và

dầu thầu dầu polyoxyetylen, và

axit edetic hoặc muối của nó, và

axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và

glyxerol, và

benzalkoni clorua, và

natri hydroxit và/hoặc axit clohydric, và

nước,

trong đó dược phẩm này không chứa axit sorbic,

dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35,

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (trọng lượng/thể tích) trong dược phẩm này, và

hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen nằm trong khoảng từ 200 đến 2000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

17. Phương pháp làm bền vững isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)amino-metyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó bằng cách bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen vào dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2/0,03 đến 5000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

18. Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn dầu thầu dầu polyoxyetylen với lượng nằm trong khoảng từ 2/0,03 đến 5000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và dược phẩm này không chứa axit sorbic.