



(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)



1-0034968

(51)⁸ A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2018-00387

(22) 24/06/2016

(86) PCT/EP2016/064653 24/06/2016

(87) WO 2016/207340 29/12/2016

(30) 15173997.6 26/06/2015 EP

(45) 27/03/2023 420

(43) 26/04/2018 361A

(73) CONTIPRO A.S. (CZ)

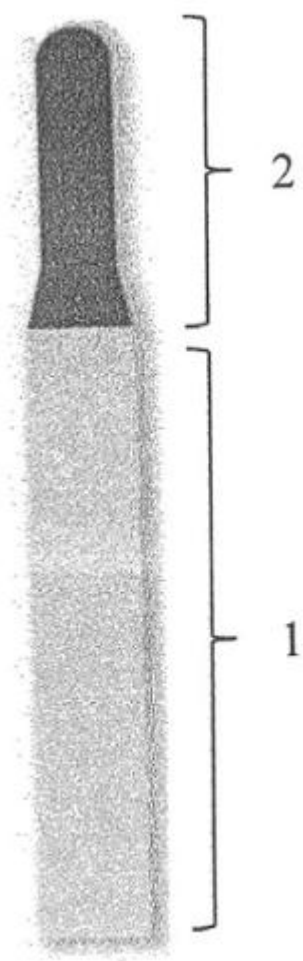
Dolní Dobrouč 401 561 02 Dolní Dobrouč, Czechia

(72) KALKBRENNER, Hans (DE).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC PHÒNG NGỪA CÁC BỆNH HOẶC RỐI LOẠN NHÃN KHOA

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa, trong đó dược phẩm này bao gồm chất mang rắn ở dạng vãi không dẹt hoặc vãi dẹt được làm từ sợi tan trong nước và ít nhất một chất có hoạt tính điều trị, trong đó chất mang rắn đã nêu được tẩm ít nhất một chất có hoạt tính điều trị đã nêu, trong đó chất mang rắn này dễ dàng phân rã khi tiếp xúc với mắt. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng nhãn khoa và việc sử dụng vãi không dẹt/vãi dẹt được mô tả ở đây làm chất mang cho ít nhất một chất có hoạt tính điều trị trong dược phẩm nhãn khoa.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này liên quan đến lĩnh vực nhãn khoa, cụ thể là các dạng liều của dược phẩm nhãn khoa dùng để điều trị các tình trạng của mắt và dược phẩm này được sử dụng trực tiếp cho mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong lĩnh vực dược phẩm, điều cần thiết là các thành phần hoạt tính như thuốc được sử dụng cho vị trí cụ thể hoặc qua đường dùng cụ thể để đạt được tác dụng mong muốn. Hơn nữa, việc lựa chọn chế độ dùng liều có tầm quan trọng đặc biệt để đảm bảo rằng thành phần hoạt tính được sử dụng với lượng chính xác. Do tính chất đặc thù của mắt xét về cấu trúc giải phẫu và sinh lý học, việc phân phối dược chất tới mắt để điều trị các rối loạn và các bệnh nhãn khoa đã là một thử thách trong thời gian dài.

Hiện nay, toàn bộ các thuốc nhãn khoa đều được bào chế chủ yếu ở dạng thuốc nhỏ mắt. Tuy nhiên, dạng sử dụng này có các trở ngại là dạng sử dụng này khó đảm bảo rằng (các) chất điều trị chứa trong nó được giữ lại trên giác mạc trong thời gian thích hợp và việc hấp thu và hiệu quả bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau, như dòng máu ở kết mạc, sự thanh thải bạch huyết và sự pha loãng bởi nước mắt.

Một vấn đề lớn khác là thuốc nhỏ mắt thường được bệnh nhân tự sử dụng. Trong khi điều này thuận tiện ở chỗ là nó cho phép việc sử dụng tại nhà, nó lại bất lợi ở chỗ là việc sử dụng liều dùng chính xác, nghĩa là số giọt chính xác, có thể trở nên khó khăn và chính việc tự sử dụng có thể lại trở thành vấn đề đối với bệnh nhân, cụ thể là người có tuổi. Do vậy, mắt có nguy cơ tiếp nhận liều thuốc với lượng lớn và không thể đoán được hoặc chẳng nhận được lượng thuốc nào.

Do đó, trong lĩnh vực này vẫn cần có các dạng liều thay thế của thuốc nhãn khoa khắc phục được ít nhất là một số trở ngại của các dạng liều hiện có.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế dựa trên việc phát hiện bất ngờ rằng các dược phẩm bao gồm chất mang rắn ở dạng sợi tan trong nước, dễ dàng hòa tan và nhờ đó giải phóng chất có hoạt

tính điều trị khi tiếp xúc với mắt, thích hợp một cách lý tưởng để phân phối liều cụ thể của chất có hoạt tính điều trị đã nêu đến mắt. Sở dĩ như vậy là vì việc sử dụng chất mang rắn như vậy tương đối đơn giản và vì chất mang rắn chỉ hòa tan và giải phóng chất có hoạt tính điều trị khi nó tiếp xúc với mắt, nên có thể đảm bảo được việc phân phối lượng chính xác.

Tốt hơn nếu đạt được sự giải phóng an toàn của chất có hoạt tính điều trị đến mắt và sự hòa tan nhanh chất mang rắn bằng cách tạo ra được phẩm bao gồm chất mang rắn ở dạng sợi tan trong nước bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm axit hyaluronic hoặc muối hoặc dẫn xuất của nó.

Do đó, các dược phẩm mới này thích hợp một cách lý tưởng cho tất cả các loại ứng dụng, đặc biệt là các ứng dụng trong đó bệnh nhân sử dụng thuốc mà không có sự giám sát của chuyên gia y tế.

Do vậy, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa, trong đó dược phẩm này bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm chất mang rắn ở dạng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước và ít nhất một chất có hoạt tính điều trị, trong đó chất mang rắn đã nêu được tẩm ít nhất một chất có hoạt tính điều trị đã nêu và trong đó chất mang rắn này phân rã khi tiếp xúc với mắt.

Theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn phân rã khi tiếp xúc với mắt trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn là ≤ 5 giây, tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây.

Theo nhiều phương án khác nhau, sợi tan trong nước bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm sợi nano.

Sợi tan trong nước hoặc sợi nano có thể bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm hyaluronan (axit hyaluronic) hoặc muối được dụng của nó. Theo nhiều phương án khác nhau, sợi tan trong nước, tốt hơn nếu là sợi nano, bao gồm hyaluronan hoặc muối của nó với lượng ít nhất 40% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo nhiều phương án khác nhau, sợi tan trong nước, tốt hơn nếu là sợi nano, bao gồm hyaluronan hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 95% trọng lượng và tùy ý ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm propinylamino hyaluronan, azidyl hyaluronan, palmitoyl

hyaluronan, formyl hyaluronan, caproyl hyaluronan, palmitoyl formyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, octanoyl formyl hyaluronan, linolenoyl hyaluronan, heptanoyl formyl hyaluronan, caproyl formyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, anhydroformyl hyaluronan và muối được dụng của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng.

Theo nhiều phương án khác nữa, sợi tan trong nước bao gồm hyaluronan hoặc muối của nó, ví dụ, với lượng ít nhất là 40% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 95% trọng lượng, và phần còn lại, nghĩa là từ 5 đến 60% trọng lượng, là một hoặc nhiều polyme được dụng khác tan trong nước khác với hyaluronan và các dẫn xuất hyaluronan, như polyetylen glycol (PEG), dextran, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon và chất tương tự.

Theo nhiều phương án khác nhau, muối của hyaluronan hoặc dẫn xuất hyaluronan được sử dụng có thể là muối của kim loại kiềm, tốt hơn nếu là muối natri.

Theo nhiều phương án khác nhau của sáng chế, dược phẩm được yêu cầu bảo hộ bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm chất mang rắn, chất mang này bao gồm axit hyaluronic hoặc muối hoặc dẫn xuất của nó với lượng ít nhất 10% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 40% trọng lượng, hoặc đặc biệt tốt hơn nữa là ít nhất 80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất mang rắn có thể bao gồm hoặc gồm hyaluronan hoặc muối hoặc dẫn xuất của nó với lượng ít nhất 90 hoặc 100% trọng lượng.

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng và xử lý, chất mang rắn có thể có dạng dải (ví dụ, tương tự với que xét nghiệm được sử dụng cho thử nghiệm nước tiểu hoặc máu) và có thể được gắn với tay cầm hoặc đầu mút (ví dụ, tương tự với que xét nghiệm được sử dụng cho thử nghiệm nước tiểu hoặc máu).

Theo một phương án, ít nhất một chất có hoạt tính điều trị được chọn từ nhóm bao gồm prostaglandin và chất tương tự prostaglandin, như Latanoprost, Dorzolamid, Bimatoprost, Tafluprost, Travoprost, và/hoặc chất ức chế cacbon anhydraza, như Brinzolamid, và/hoặc imidazolin, như Brimonidin, và/hoặc chất phong bế beta, như Timolol, và/hoặc thuốc kháng sinh, như Ofloxacin, Gentamicin, Dexamthason, Neomycin, và/hoặc thuốc kháng histamin, như Azelastin, Levocabastin, Ketotifen, và/hoặc chất chủ vận alpha tiết adrenalin, như Tetrazylin, và/hoặc chất sát trùng, như Bibrocathol, và/hoặc thuốc kháng viêm, như Prednisolon, axit cromoglicic, Diclofenac, Ketorolac, và/hoặc Carbomer và Povidon. Chất này cũng bao gồm hỗn

hợp của hai hoặc nhiều tác nhân đã liệt kê trên đây.

Theo nhiều phương án khác nhau, bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh glôcôm, hội chứng khô mắt, chứng thoái hóa điểm vàng, bệnh nhiễm khuẩn, chứng viêm và bệnh dị ứng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm nhãn khoa bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm chất mang rắn ở dạng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước và ít nhất một chất có hoạt tính điều trị, trong đó chất mang rắn này được tẩm ít nhất một chất có hoạt tính điều trị đã nêu, trong đó tốt hơn nếu sợi tan trong nước bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm sợi nano và bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm hoặc hyaluronan hoặc muối được dụng của nó và trong đó chất mang rắn này phân rã khi tiếp xúc với mắt, tốt hơn là trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn nữa là ≤ 5 giây, đặc biệt tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây.

Theo nhiều phương án khác nhau về các dược phẩm đã nêu, sợi nano là như được mô tả trên đây.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm sợi nano bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm hyaluronan hoặc muối được dụng của nó làm chất mang rắn cho ít nhất một chất có hoạt tính điều trị trong dược phẩm nhãn khoa, trong đó vải không dệt hoặc vải dệt này phân rã hoàn toàn khi tiếp xúc với mắt, tốt hơn là trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn nữa là ≤ 5 giây, đặc biệt tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn dựa vào phần mô tả chi tiết khi được xem xét kết hợp với các hình vẽ kèm theo.

Fig.1 là hình vẽ thể hiện sơ lược phương án trong đó chất mang rắn được gắn với tay cầm. Cụ thể là chất mang rắn 1 được gắn với tay cầm 2, tay cầm này có thể là tay cầm dùng một lần hoặc tay cầm sử dụng lại được.

Fig.2 là hình vẽ thể hiện sơ lược cách mà bệnh nhân có thể sử dụng chất mang rắn cho mắt mà không chạm vào nó bằng cách sử dụng tay cầm 2. Khi tiếp xúc với dịch nước mắt trong mắt, chất mang rắn hòa tan và giải phóng chất có hoạt tính điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế dựa trên việc phát hiện bất ngờ rằng thuốc cho mắt có thể được sử dụng dễ dàng mà không gây ra nguy cơ bị tràn hoặc bị quá liều bằng cách sử dụng thuốc ở dạng rắn, cụ thể là chất mang rắn được làm từ sợi ở dạng vải không dệt hoặc vải dệt. Các sợi này dễ dàng và nhanh chóng hòa tan khi tiếp xúc với môi trường nước, như dịch nước mắt của mắt, và giải phóng hoạt chất mà chúng đã được tẩm trong quá trình sản xuất. Việc sử dụng chất mang rắn, thường ở dạng dải, là tương đối dễ dàng và dễ chịu một cách đáng ngạc nhiên do động lực học hòa tan nhanh của sợi. Tính chất này khiến cho chất mang rắn trở nên thích hợp một cách lý tưởng cho việc phân phối liều cụ thể của hoạt chất đã nêu tới mắt. Việc chất mang rắn chỉ hòa tan khi nó tiếp xúc với bề mặt ẩm của mắt sẽ ngăn ngừa sự giải phóng sớm của hoạt chất và đảm bảo sự định liều chính xác.

Như đã mô tả trên đây, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để điều trị các bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa, trong đó được phẩm này bao gồm chất mang rắn ở dạng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước được tẩm ít nhất một chất có hoạt tính điều trị và trong đó chất mang rắn này phân rã khi tiếp xúc với mắt.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang rắn" để chỉ chất được dùng phân phối thành phần hoạt tính tới vị trí điều trị. Chất mang được sử dụng theo sáng chế là chất rắn ở áp suất và nhiệt độ tiêu chuẩn (20°C, 1013 mba) và được tạo ra ở dạng các sợi để tạo thành vải không dệt hoặc vải dệt. Các sợi này tan trong nước vì chúng dễ dàng hòa tan khi tiếp xúc với dung dịch nước và do vậy, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân rã của chất mang rắn. Tốt hơn nếu sợi hòa tan hoàn toàn khi tiếp xúc với dung dịch nước.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vải không dệt" để chỉ vải có cấu trúc gồm các sợi hoặc các sợi chỉ riêng rẽ được đặt xen nhau, nhưng không theo cách đều đặn, lặp lại nào. Vải không dệt có thể được tạo ra bởi nhiều quy trình khác nhau, ví dụ như quy trình thổi sợi nóng chảy (meltblowing), quy trình kết dính sợi kéo (spunbonding), quy trình sản xuất vải được chải thô và kết dính và vải không dệt liên quan đến sợi nano có thể được tạo ra bằng cách kéo sợi tĩnh điện, thổi tĩnh điện và phun tĩnh điện.

Tương tự, thuật ngữ "vải dệt" để chỉ vải được tạo ra bởi các sợi hoặc các sợi chỉ riêng rẽ được đặt xen nhau theo cách đều đặn, lặp lại.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phân rã" để chỉ dấu hiệu cấu trúc bên trong của chất mang rắn, ở dạng các sợi để tạo ra vải dệt hoặc vải không dệt, phân tách, thường là bằng cách hòa tan (các sợi tạo ra chất mang rắn) trong dung môi đến mức nó không còn được cảm thấy hoặc nhận ra bởi đối tượng mà nó được sử dụng cho. Sự phân rã này đòi hỏi sợi tan trong nước phân tách và/hoặc tách rời và/hoặc hòa tan sao cho chất mang mất đi sự toàn vẹn cấu trúc của nó và không còn có thể nhận biết được là vật (rắn) lạ bởi đối tượng. Tốt hơn, nếu các sợi với lượng 50% hoặc hơn, tốt hơn nữa là 70% hoặc hơn, tốt nhất là 90% theo trọng lượng hoặc hơn được hydrat hóa, làm ẩm hoặc hòa tan khi chất mang rắn bị phân rã.

Theo nhiều phương án khác nhau, "phân rã", theo nghĩa của sáng chế, để chỉ việc chất mang rắn hiện tại phân tách thành các hạt nhỏ hơn. Các hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 10 μ m, nhỏ hơn hoặc bằng 5 μ m, nhỏ hơn hoặc bằng 2 μ m, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1 μ m. Sự phân tách có thể chỉ xảy ra ở các phần chất mang rắn được tiếp xúc với dung môi, ví dụ, nước hoặc bề mặt ẩm như mắt.

Độ phân rã có thể được xác định, ví dụ, bằng cách cho chất mang rắn tiếp xúc với dung môi trong khoảng thời gian định trước, tách dung môi và chất mang rắn, ví dụ, bằng cách lọc với cỡ lỗ lọc định trước, và xác định lượng vật liệu sợi hòa tan trong dịch lọc hoặc xác định lượng chất rắn còn lại được giữ lại bởi bộ lọc (ví dụ, bởi trọng lực).

Theo cách khác, quá trình hòa tan có thể được theo dõi bằng cách đo độ đục của hỗn hợp dung môi/chất mang rắn theo thời gian. Độ đục có thể được đo bằng cách sử dụng quang kế. Các bước sóng khác nhau có thể được sử dụng để đo độ hấp thụ của chất mang rắn. Ví dụ, nếu chất mang rắn chứa axit hyaluronic, bước sóng bằng 406nm, 450nm hoặc 540nm có thể được sử dụng trong các phép đo trắc quang.

Theo các phương án được ưu tiên khác nhau, phương pháp được sử dụng để xác định sự phân rã và hòa tan của chất mang rắn là phương pháp được sửa đổi từ các phương pháp được sử dụng để xác định đặc tính hòa tan của màng tan trong nước được sử dụng để bao gói, như màng được mô tả theo quy định MSTM 25 của công ty Monosol ngày 31.03.2003. Theo phương pháp sửa đổi này, chất mang rắn được giữ ở trạng thái tĩnh trong cơ cấu thích hợp và được ngâm trong cốc có mỏ chứa nước ở nhiệt độ xác định. Thời gian cần thiết để chất mang rắn này phân rã và hòa tan được đo và ghi lại. Để thử nghiệm, chất mang rắn được cố định vào một cơ cấu, như cơ cấu

kẹp, và ngâm trong cốc có mỏ chứa 500ml nước cất mà không được khuấy. Việc điều chỉnh độ sâu của cơ cấu kẹp cần được thiết lập sao cho khi được thả, đầu của kẹp cố định vào chất mang rắn sẽ ở độ sâu 0,6cm bên dưới bề mặt nước. Theo một đề xuất, chất mang rắn bị kẹp được thả vào nước và thiết bị định thời được bật. Quá trình phân rã xảy ra khi chất mang rắn vỡ vụn. Quá trình hòa tan xảy ra khi toàn bộ các mảnh chất mang rắn không còn nhìn thấy nữa và dung dịch trở nên trong suốt. Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, các đặc tính hòa tan đã đề cập ở đây được xác định theo phương pháp này.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được tiếp xúc với dung môi" để chỉ sự tiếp xúc trực tiếp với dung môi hoặc sự tiếp xúc với dung môi nhờ lực kết dính bên trong chất mang rắn. Theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn (được tiếp xúc với dung môi) với lượng ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98% hoặc 100% theo trọng lượng được phân rã trong thời gian 10 giây. Theo các phương án được ưu tiên hơn, chất mang rắn (được tiếp xúc với dung môi) với lượng ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98% hoặc 100% theo trọng lượng được phân rã trong thời gian 5 giây, tốt hơn là 2 giây, tốt hơn nữa là 1 giây. Mức độ phân rã này chỉ liên quan đến các vùng chất mang rắn đã được tiếp xúc với dung môi (trực tiếp hoặc gián tiếp bằng cách kết dính). Ví dụ, vùng 2cm của dải có kích thước 5cm chứa được phẩm theo sáng chế được cho tiếp xúc với mắt và vùng 2cm đã tiếp xúc với mắt này phân tách trong thời gian 1 giây sau khi tiếp xúc thành các mảnh nhỏ hơn 2 μ m và vùng 3cm chưa được tiếp xúc với mắt thì vẫn ở trạng thái rắn. Theo sáng chế, mức độ phân rã này được coi là 100% (nếu cỡ hạt còn lại không thể lớn hơn 2 μ m), ngay cả khi vùng 3cm của dải vẫn còn ở trạng thái rắn, vì tốc độ phân rã chỉ liên quan đến các vùng chất mang rắn đã được tiếp xúc với dung môi, ví dụ nước, mắt, dung dịch đậm v.v..

Do đó, khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "phân rã" và "hòa tan" để chỉ quá trình mà trong đó cấu trúc bên trong của chất mang rắn trước tiên sẽ vỡ vụn hoặc phân tách (phân rã), ví dụ, thành các hạt nhỏ hơn, và sau đó phá vỡ cho đến khi các mảnh không còn nhìn thấy được (hòa tan). Toàn bộ các nội dung đề cập đến sự hòa tan/sự phân rã đều được quy theo các điều kiện tiêu chuẩn, nghĩa là 20°C và 1013 mba và nước cất được dùng làm dung môi nếu không được nêu rõ theo cách khác.

Thuật ngữ "được hòa tan hoàn toàn", khi được sử dụng ở đây, để chỉ việc chất

mang rắn phân rã khi tiếp xúc với môi trường nước, và việc sợi tan trong nước hòa tan tới mức mà các phân tử riêng rẽ tạo ra sợi trở nên được hydrat hóa, ví dụ, trong trường hợp sợi tan trong nước bao gồm hoặc gồm hyaluronan, các sợi này phân rã thành các phân tử hyaluronan riêng rẽ. Theo nhiều phương án khác nhau, sự hòa tan hoàn toàn đòi hỏi rằng sợi tan trong nước được phân tách thành các phân tử riêng rẽ với lượng lớn hơn hoặc bằng 50%, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70%, tốt nhất là lớn hơn hoặc bằng 90%.

Theo nhiều phương án khác nhau, khi tiếp xúc với nước hoặc bề mặt ẩm như mắt, chất mang rắn phân rã trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn là ≤ 5 giây, tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây. Điều này có lợi là do sự phân rã nhanh của chất mang rắn, hoạt chất trong được phẩm có thể được tự sử dụng một cách dễ dàng thậm chí bởi bệnh nhân chưa được huấn luyện hoặc bệnh nhân có tuổi bị mắc chứng run nhẹ, những người mà thường sẽ gặp khó khăn khi dùng các loại thuốc mắt như thuốc nhỏ mắt. Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, chất mang rắn phân rã ngay lập tức khi tiếp xúc với môi trường nước, như dịch nước mắt của mắt (thường làm ướt giác mạc), nghĩa là thời gian phân rã là < 1 giây, tốt hơn là $\leq 0,5, 0,1, 0,05, 0,02$ hoặc $0,01$ giây.

Theo nhiều phương án khác nhau, khi tiếp xúc với nước hoặc bề mặt ẩm như mắt, chất mang rắn hòa tan hoàn toàn trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn là < 5 giây, tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây. Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, chất mang rắn hòa tan ngay lập tức khi tiếp xúc với môi trường nước, như dịch nước mắt của mắt, nghĩa là thời gian hòa tan là < 1 giây, tốt hơn là $\leq 0,5, 0,1, 0,05, 0,02$ hoặc $0,01$ giây.

Động lực học của quá trình phân rã/hòa tan nhanh có thể là do sự phân rã/hòa tan nhanh của sợi tan trong nước mà đến lượt mình, sự phân rã/hòa tan nhanh này cũng khiến cho chất mang rắn được làm bằng sợi này hòa tan nhanh. Do đó, theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn được làm bằng sợi tan trong nước mà khi tiếp xúc với nước sẽ phân rã trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn là ≤ 5 giây, tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây. Theo các phương án được ưu tiên nhất, thời gian phân rã là ≤ 1 giây, tốt hơn là $\leq 0,5, 0,1, 0,05, 0,02$ hoặc $0,01$ giây. Tốt hơn nếu sợi tan trong nước hòa tan hoặc hòa tan hoàn toàn trong các khoảng thời gian nêu trên.

Các phương án về sự phân rã/hòa tan tức thời của chất mang rắn như vậy được

đặc biệt ưu tiên, do việc sử dụng hoạt chất cho mắt sau đó xảy ra gần như ngay tức khắc và không gây ra bất kỳ hiện tượng đau, hiện tượng kích ứng hoặc hiện tượng khó chịu nào cho bệnh nhân. Nói cách khác, ngay khi người tiếp nhận được phẩm chớp mắt, thì thành phần hoạt tính đã được sử dụng rồi. Điều này đặc biệt có lợi cho những người có khó khăn trong việc bóp lọ chứa thuốc nhỏ mắt thông thường hoặc người mắc chứng run như bệnh nhân bị yếu tay và/hoặc có các rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson.

Hơn nữa, được phẩm được mô tả ở đây rất có lợi, vì nó cho phép sự phản hồi rõ ràng về việc liệu thành phần hoạt tính có được sử dụng cho mắt hay không. Nếu việc sử dụng đã xảy ra thì chất mang rắn được hòa tan/phân rã, ít nhất là một phần. Nếu người mắc chứng run chẳng hạn mà không đưa được chất mang rắn vào mắt thì chất này vẫn còn nguyên và do đó bệnh nhân có thể sử dụng lại.

Bằng cách sử dụng được phẩm được mô tả ở đây, liều cụ thể và được xác định rõ của thành phần hoạt tính có thể được phân phối tới mắt.

Để đạt được động lực học hòa tan mong muốn khi tiếp xúc với các lượng nước nhỏ, như bề mặt ẩm của giác mạc trong mắt, tốt hơn nếu các sợi tạo ra vải dệt hoặc vải không dệt của chất mang rắn là sợi nano. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sợi nano" để chỉ các sợi có độ mảnh, nghĩa là đường kính, nằm trong khoảng từ 50 đến 1200nm. Sợi nano có thể được sắp xếp theo mọi cách đã biết, ví dụ, theo cách ngẫu nhiên hoặc theo thứ tự trong đó chúng được sắp xếp về cơ bản là song song với nhau hoặc theo lớp sao cho các sợi này được sắp xếp thành các lớp về cơ bản là vuông góc với nhau (theo trục dọc của các sợi trong lớp tương ứng). Tùy thuộc vào cách mà sợi nano được sắp xếp, độ bền vật liệu dệt của vải không dệt được làm từ sợi nano có thể nằm trong khoảng từ 2000 đến 14000 MPa.

Ưu điểm của sợi nano là đường kính sợi nhỏ, bề mặt riêng rất lớn và số lượng lớn của các lỗ nhỏ giữa các sợi. Điều này dẫn đến khả năng phản ứng cao của sợi nano do kích thước nhỏ của chúng tạo ra sự giải phóng nhanh và con đường khuếch tán ngắn của các thành phần hoạt tính được kết hợp và sự phân rã nhanh của chất mang rắn làm bằng sợi nano.

Theo nhiều phương án khác nhau, profin giải phóng của thành phần hoạt tính có thể được thay đổi bằng cách biến đổi cấu trúc của vật liệu sợi nano.

Theo phương án được ưu tiên, chất mang rắn là vải không dệt tan trong nước

gồm các sợi nano.

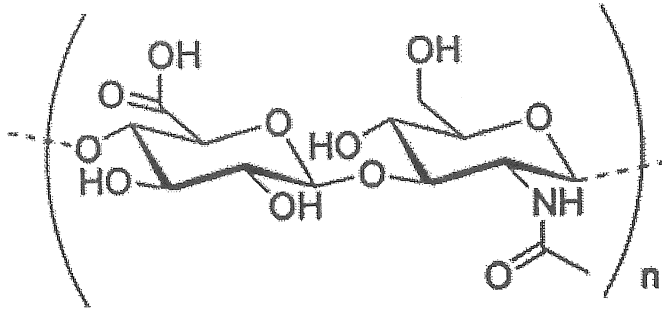
Theo nhiều phương án khác nhau, vải không dệt làm bằng sợi nano có giá trị khối lượng trên một đơn vị diện tích nằm trong khoảng từ 0,5 đến 200 g/m², tốt hơn là từ 1 đến 10 g/m², tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 5 g/m² và tốt nhất là từ 2,5 đến 3,5 g/m².

Trong khi chất mang rắn có thể được tạo ra theo nhiều kích thước và hình dạng khác nhau, được lựa chọn dựa trên ứng dụng cụ thể, chất mang này thường có dạng dải có kích thước khiến cho nó trở nên thích hợp để dùng cho mắt. Theo nhiều phương án khác nhau, dải như vậy có hình dạng gần như hình chữ nhật với chiều dài nằm trong khoảng từ 1 đến 6cm, tốt hơn là từ 1,5 đến 4cm, chiều rộng nằm trong khoảng từ 1 đến 15mm, tốt hơn là từ 3 đến 10mm và chiều dày nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 μ m, tốt hơn là từ 10 đến 500 μ m. Chất mang rắn giữ lại thành phần hoạt tính cho đến khi nó phân rã khi tiếp xúc với dung dịch nước, nghĩa là dịch nước mắt trong mắt. Theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn có giá trị khối lượng trên một đơn vị diện tích nằm trong khoảng từ 1 đến 10 g/m², tốt hơn là từ 1,5 đến 5 g/m² và tốt hơn nữa là từ 2,5 đến 3,5 g/m².

Chất mang rắn ở dạng vải không dệt tan trong nước được làm bằng sợi tan trong nước có ưu điểm ở chỗ, chất mang rắn này có thể hòa tan rất nhanh trong thời gian tính bằng giây. Tác dụng này đặc biệt được thấy rõ nếu chất mang rắn làm bằng vải không dệt tan trong nước gồm các sợi nano. Do vậy, sự khó chịu mà bệnh nhân có thể cảm thấy khi sử dụng được phẩm sẽ chấm dứt rất nhanh. Trong hoàn cảnh như vậy thì sự khó chịu ban đầu chỉ là sự xác nhận đối với bệnh nhân rằng được phẩm đã được sử dụng chính xác.

Theo phương án được ưu tiên, sợi tan trong nước, tốt hơn nếu là sợi nano, tạo ra vải dệt hoặc vải không dệt của chất mang rắn bao gồm hoặc gồm hyaluronan.

Các thuật ngữ "hyaluronan" và "axit hyaluronic" và "HA" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này và đều đề cập đến glycosaminoglycan dạng anion chưa được sulfat hóa và phân bố rộng rãi trong các mô liên kết, biểu mô, và mô thần kinh được tạo ra từ các monome axit D-glucuronic và D-N-axetylglucosamin được liên kết thông qua các liên kết β -1,4 và β -1,3 glycosidic xen kẽ. Chất này thường là polyme có công thức (I):



Trong số các hợp chất glycosaminoglycan, đáng chú ý là hợp chất này không được sulfat hóa, và được tạo ra ở màng sinh chất thay vì thể Golgi, và có thể là rất lớn, với trọng lượng phân tử của nó thường nằm trong khoảng hàng triệu Da. Là một trong số các thành phần chính của khuôn ngoại bào, hyaluronan góp phần đáng kể vào quá trình tăng sinh và di trú của tế bào.

Ví dụ, các phân tử hyaluronan có thể có độ dài gồm 25000 đơn vị lặp lại của disacarit, nghĩa là giá trị n trong công thức (I) có thể là ≤ 25000 . Hyaluronan có thể có kích thước thay đổi trong khoảng từ 5.000 đến 20.000.000 Da *in vivo*. Trọng lượng phân tử trung bình trong hoạt dịch của người nằm trong khoảng từ 3 đến 4 triệu Da, và hyaluronan được tinh chế từ dây rốn của người có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 3.000.000 đến 3.200.000 Da.

Theo các phương án được ưu tiên khác nhau của sáng chế, chất mang rắn bao gồm hyaluronan ở dạng sợi tan trong nước với lượng ít nhất 20% trọng lượng, 30% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng, 60% trọng lượng, 65% trọng lượng, 70% trọng lượng, 75% trọng lượng, 80% trọng lượng, 85% trọng lượng, 90% trọng lượng hoặc 95% trọng lượng. Theo các phương án khác nữa, chất mang rắn bao gồm ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước ở dạng sợi tan trong nước với lượng ít nhất 5% trọng lượng, 10% trọng lượng, 15% trọng lượng, 20% trọng lượng, 25% trọng lượng, 30% trọng lượng, 35% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng hoặc 60% trọng lượng. Theo nhiều phương án khác nhau, các lượng đã mô tả trên đây cho hyaluronan và ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước có thể được kết hợp trong một loại chất mang rắn ở dạng sợi tan trong nước. Do đó, theo nhiều phương án khác nhau, sợi hoặc sợi nano bao gồm hyaluronan với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 95% trọng lượng và/hoặc ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước với

lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng. Theo nhiều phương án được ưu tiên khác của sáng chế, sợi hoặc sợi nano bao gồm hyaluronan với lượng ít nhất 20% trọng lượng, 30% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng, 60% trọng lượng, 65% trọng lượng, 70% trọng lượng, 75% trọng lượng, 80% trọng lượng, 85% trọng lượng, 90% trọng lượng hoặc 95% trọng lượng. Theo các phương án khác nữa, sợi hoặc sợi nano bao gồm ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước với lượng ít nhất 5% trọng lượng, 10% trọng lượng, 15% trọng lượng, 20% trọng lượng, 25% trọng lượng, 30% trọng lượng, 35% trọng lượng, 40% trọng lượng, 45% trọng lượng, 50% trọng lượng, 55% trọng lượng hoặc 60% trọng lượng. Theo nhiều phương án khác nhau, các lượng đã mô tả trên đây cho hyaluronan và ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước có thể được kết hợp trong một loại sợi hoặc sợi nano. Theo nhiều phương án khác, sợi hoặc sợi nano gồm hyaluronan hoặc muối của nó, nghĩa là không chứa vật liệu hoặc dẫn xuất hyaluronan khác bất kỳ.

Theo nhiều phương án khác nhau trong đó chất mang rắn (còn) bao gồm các dẫn xuất hyaluronan tan trong nước, tốt hơn là các dẫn xuất này được chọn từ nhóm bao gồm propinylamino hyaluronan, azidyl hyaluronan, palmitoyl hyaluronan, formyl hyaluronan, caproyl hyaluronan, palmitoyl formyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, octanoyl formyl hyaluronan, linolenoyl hyaluronan, heptanoyl formyl hyaluronan, caproyl formyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, anhydroformyl hyaluronan và muối được dụng của chúng. Các dẫn xuất hyaluronan tan trong nước được đặc biệt ưu tiên là natri palmitoyl hyaluronat, natri caproyl hyaluronat, natri palmitoyl formyl hyaluronat, natri oleyl hyaluronat, natri octanoyl formyl hyaluronat, natri linolenoyl hyaluronat, natri heptanoyl formyl hyaluronat, natri caproyl formyl hyaluronat, natri butanoyl hyaluronat, natri anhydroformyl hyaluronat. Đây là trường hợp khi các dẫn xuất này đặc biệt phù hợp để điều chế chất mang rắn cho các chất có hoạt tính sinh học.

Theo nhiều phương án khác nhau, ngoài axit hyaluronic hoặc muối của nó và/hoặc ít nhất một dẫn xuất hyaluronan, chất mang rắn còn bao gồm ít nhất một polyme tan trong nước khác với hyaluronan và các dẫn xuất của nó. Các polyme tan trong nước bổ sung này có thể là các polyme mang các nhóm có điện tích âm hoặc dương dọc theo mạch polyme. Các polyme tan trong nước được ưu tiên là polyetylen glycol (PEG), dextran, rượu polyvinyl, và polyvinyl pyrrolidon. Theo nhiều phương án

khác nhau, được phẩm bao gồm hỗn hợp gồm axit hyaluronic và polyetylen glycol. Trong các hỗn hợp này, lượng polyme tan trong nước khác, như PEG, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 30% trọng lượng và đặc biệt tốt hơn nữa là bằng 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất mang rắn. Trong các phương án này, phần còn lại có thể là hyaluronan hoặc muối của nó và/hoặc dẫn xuất hyaluronan, như đã mô tả trên đây, trong đó tốt hơn nếu hyaluronan hoặc muối của nó chiếm ít nhất là 40% trọng lượng trong tổng trọng lượng chất mang rắn. Do vậy, theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn bao gồm polyme tan trong nước khác với hyaluronan hoặc dẫn xuất hyaluronan, tốt hơn nếu là PEG, với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 30% trọng lượng và đặc biệt tốt hơn nữa là bằng 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất mang rắn, và hyaluronan (hoặc muối của nó) hoặc hỗn hợp của hyaluronan và ít nhất một dẫn xuất hyaluronan với lượng ít nhất là từ 40 đến 95% trọng lượng, tốt hơn là từ 70 đến 85% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là khoảng 80% trọng lượng.

Nếu hyaluronan hoặc dẫn xuất hyaluronan được sử dụng ở dạng muối, muối này có thể là muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, tốt hơn nếu là muối natri.

Sợi tan trong nước, tốt hơn nếu là sợi nano, bao gồm hyaluronan và ít nhất một dẫn xuất hyaluronan và/hoặc polyme tan trong nước khác, như được mô tả trên đây, có ưu điểm là chúng có thể được biến đổi theo nhu cầu cụ thể của các ứng dụng khác nhau thông qua việc biến đổi các thông số như tốc độ phân rã khi tiếp xúc với dung dịch nước, độ xốp và các tính chất chống kết dính. Ngoài ra, các đặc điểm bề mặt, có thể có liên quan đến sự liên kết cộng hóa trị của các hợp chất hoặc các chất hoặc liên kết ngang do vậy có thể được kiểm soát. Tùy thuộc vào loại và lượng của các dẫn xuất hyaluronan và/hoặc các polyme tan trong nước khác được sử dụng, độ tan của sợi nano và độ tan của chất mang rắn có thể được tối ưu hóa đối với một ứng dụng cụ thể. Hơn nữa, profin giải phóng của thành phần hoạt tính cũng có thể được thay đổi bằng cách thay đổi loại hyaluronan hoặc tỷ lệ của hyaluronan/dẫn xuất hyaluronan/polyme tan trong nước khác.

Theo các phương án đã mô tả trên đây, mỗi hợp chất hyaluronan, dẫn xuất hyaluronan và polyme tan trong nước khác có thể tạo ra các sợi tách rời được kết hợp trong vải dệt hoặc vải không dệt để tạo ra chất mang rắn hoặc hai hoặc nhiều polyme này có thể được kết hợp trong một loại sợi của vải dệt hoặc vải không dệt để tạo ra

chất mang rắn.

Ví dụ về vải không dệt hoặc vải dệt đã xác định trên đây được làm từ các sợi hyaluronan tan trong nước, cụ thể là sợi nano, là đã biết trong lĩnh vực và đã được phổ biến và sử dụng làm khung trong kỹ thuật xử lý mô hoặc làm lớp trong đồ băng bó vết thương. Ví dụ, chúng được bán sẵn trên thị trường từ công ty Contipro (Dolní Dobrouč, Cộng hòa Séc). Công ty này còn giới thiệu thêm nhiều hợp chất có nền axit hyaluronic tan trong nước khác nhau có trọng lượng phân tử khác nhau và/hoặc chứa các cải biến hóa học. Ví dụ khác về dẫn xuất axit hyaluronic tan trong nước có thể được sử dụng để thu được chất mang rắn theo sáng chế được bộc lộ trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.143.391 B2.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được phẩm" để chỉ chế phẩm được bào chế sao cho nó trở nên thích hợp để dùng cho động vật hoặc người, ví dụ chế phẩm này được bào chế theo điều kiện thực hành sản xuất thuốc tốt (Good Manufacturing Practice: GMP). Chế phẩm ở dạng rắn và có thể có dạng dải. Thông thường, chế phẩm được bào chế từ chất mang rắn được tẩm hoạt chất và các thành phần khác tùy ý.

Do đó, theo nhiều phương án khác nhau, ngoài chất mang rắn và hoạt chất, chế phẩm còn có thể chứa các tá dược được dụng khác, ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất pha loãng, chất hoạt động bề mặt, chất ổn định, chất độn, chất đệm, chất phụ trợ, chất hòa tan, chất kết dính, và chất tạo chelat.

Ví dụ, chất pha loãng có thể bao gồm propylen glycol và dẫn xuất của nó, glyxerol và dẫn xuất của nó, dẫn xuất xenluloza, sucroza và dẫn xuất của nó, rượu béo, axit béo và este của nó.

Chất phụ trợ có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất chống oxy hóa, chất bảo quản, thành phần dầu tự nhiên hoặc tổng hợp, rượu, chất làm đặc, các vitamin và muối vô cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Các muối vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri clorua, canxi clorua, magie clorua, và kali clorua.

Các chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tocopherol, tocotrienol, tocomonoenol và tocopherol có nguồn gốc từ biển (Marine Derived Tocopherol: MDT). Cụ thể, chất chống oxy hóa có thể được chọn từ nhóm bao gồm alpha-, beta-, gama-, delta- tocopherol, alpha-, beta-, gama-, delta-tocotrienol, alpha-, beta-, gama-, delta- tocomonoenol, alpha-, beta-, gama-, và delta-MDT và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm có thể còn bao gồm chất bảo quản. Chất bảo quản hữu ích là các chất không gây kích ứng cho da hoặc mắt và tương hợp với các thành phần của dược phẩm. Chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit sorbic và axit etylenđiamin tetraaxetic (Ethylenediamine Tetraacetic Acid: EDTA). Theo một số phương án, chất bảo quản có thể là polyhexanit. Chất bảo quản có thể được sử dụng với lượng tính lực học sinh vật để ngăn ngừa sự nhiễm tạp của chế phẩm. Theo phương án khác, dược phẩm không chứa chất bảo quản. Theo phương án như vậy, tốt hơn nếu dược phẩm được cung cấp trong bao gói vô trùng, ví dụ, trong túi hoặc vial vô trùng. Sự tiệt trùng có thể được tiến hành, ví dụ, bằng nhiệt ẩm, etylen oxit (Ethylene Oxide: ETO) hoặc chiếu xạ tia gama.

Nếu dược phẩm chứa chất hoạt động bề mặt, tốt hơn nếu các chất hoạt động bề mặt này là chất hoạt động bề mặt không ion. Ví dụ thích hợp bao gồm polysorbat, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit (Pluronic®), dầu thầu dầu được polyetoxi hóa (Cremophor®), copolyme liên kết ngang của axit acrylic, và C10-C30 alkyl acrylat (Pemulen®).

Các chất đệm có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Tris (Tris(hydroxymetyl)aminometan), NaOH, histidin, trixin, lysin, glyxin và serin được điều chỉnh đến độ pH chính xác bằng thành phần axit có lực ion thấp.

Dược phẩm có thể còn chứa các chất phụ trợ khác được chọn từ hypromelozơ (hydroxypropylmethylxenlulozơ), chitosan, lubrixin, gôm xantan, paraben, benzalkoni clorua, polyhexametylen diguanua, arginin, glyxin, heparin, natri pentosan polysulfat, lysin và hỗn hợp của chúng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược dụng" để chỉ chất không làm mất hoạt tính dược lý của hoạt chất ở mức không chấp nhận được hoặc không có tác dụng phụ bất lợi ở mức không chấp nhận được. Do vậy, thuật ngữ này bao gồm các chất thường được sử dụng trong dược khoa và được biết là an toàn cho động vật và người.

Khi được hòa tan trong nước ở nhiệt độ 20°C, dược phẩm có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn là từ 7 đến 8,5 hoặc từ 6 đến 8, hoặc tốt hơn nữa là từ 7,3 đến 7,5 hoặc khoảng 7,3.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hoạt chất" hoặc "thành phần hoạt tính" để chỉ chất được dự định phân phối, nghĩa là chất này có khả năng đạt được hiệu quả hoặc tác dụng mong muốn. Các chất như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất có

hoạt tính dược. Theo các phương án khác, các hoạt chất có thể bao gồm chất chẩn đoán, chất trang điểm, chất bổ sung dinh dưỡng và hỗn hợp của chúng. Tác dụng hoặc hiệu quả mong muốn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (i) tác dụng phòng ngừa đối với sinh vật, nghĩa là ngăn ngừa tác dụng sinh học không mong muốn như ngăn ngừa bệnh nhiễm khuẩn, (ii) làm giảm nhẹ tình trạng do bệnh gây ra, ví dụ, làm giảm nhẹ chứng đau hoặc chứng viêm do bệnh gây ra, và/hoặc (iii) làm giảm nhẹ, hạn chế, hoặc loại bỏ hoàn toàn bệnh khỏi sinh vật. Tác dụng có thể có tính chất cục bộ, hoặc nó có thể có tính chất toàn thân. Theo đó, thuật ngữ "chất có hoạt tính điều trị" để chỉ chất có tác dụng điều trị, ví dụ như được mô tả trên đây, đối với sinh vật được điều trị. Sinh vật được điều trị thường là động vật có vú, tốt hơn là người.

Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về thành phần hoạt tính là thuốc kháng sinh, chất chống nấm, chất giảm đau, chất gây tê, chất chống dị ứng, chất kháng viêm, và chất điều trị bệnh glôcôm, ví dụ, chất tương tự prostaglandin, như Xalatan®, Lumigan®, và Travatan Z®, chất phong bế beta, như Timolol, chất chủ vận alpha, như Alphagan®P và iopidine®, cũng như chất ức chế cacbon anhydraza.

Theo nhiều phương án khác nhau, ít nhất một chất có hoạt tính điều trị được chọn từ nhóm bao gồm prostaglandin và chất tương tự prostaglandin, chất ức chế cacbon anhydraza, chất phong bế beta, thuốc kháng sinh, thuốc kháng histamin, chất đối kháng alpha, chất sát trùng, thuốc kháng viêm, và chế phẩm nước mắt nhân tạo.

Theo nhiều phương án khác nhau, ít nhất một chất có hoạt tính điều trị được chọn từ prostaglandin, chất tương tự prostaglandin Latanoprost, Dorzolamid, Bimatoprost, Tafluprost, và Travoprost, chất ức chế cacbon anhydraza Brinzolamid, imidazolin Brimonidin, chất phong bế beta Timolol, thuốc kháng sinh, Ofloxacin, Gentamicin, Dexamthason, và Neomycin, thuốc kháng histamin Azelastin, Levocabastin, và Ketotifen, chất đối kháng alpha Tetryzolin, chất sát trùng Bibrocathol, thuốc kháng viêm Prednisolon, axit Cromoglicic, Diclofenac, và Ketorolac, Carbomer và Povidon cũng như hỗn hợp của chúng.

Theo nhiều phương án khác nhau, thành phần hoạt tính có mặt trong dược phẩm với lượng hữu hiệu. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" để chỉ lượng thành phần hoạt tính đủ để tạo ra tác dụng và hiệu năng cục bộ hoặc toàn thân mong muốn ở tỷ lệ rủi ro/lợi ích hợp lý.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm ở dạng đơn liều, nghĩa là chứa thành

phần hoạt tính với lượng đủ để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn khi sử dụng. Điều này chỉ liên quan đến tính chất mà mỗi được phẩm tạo ra cho một lần sử dụng, nghĩa là nó không thể được sử dụng hai lần hoặc nhiều hơn. Tuy nhiên, có thể sử dụng hai hoặc nhiều chế phẩm đơn liều ở cùng khoảng thời gian (ví dụ, một chế phẩm cho mỗi mắt hoặc hai hoặc nhiều chế phẩm cho mỗi mắt để làm tăng liều hoạt chất) hoặc ở các thời điểm khác nhau trong quá trình tính bằng ngày, tuần, tháng, v.v..

Theo nhiều phương án khác nhau, chất mang rắn được gắn với tay cầm hoặc đầu mút. Tay cầm hoặc đầu mút như vậy có thể là loại dùng một lần hoặc tái sử dụng. Tay cầm hoặc đầu mút này thường không tan trong nước và do đó, có thể có thành phần vật liệu khác với chất mang rắn. Tốt hơn nếu nó được làm từ chất dẻo hoặc giấy có bán trên thị trường. Theo cách khác, tay cầm có thể được làm từ cùng vật liệu như chất mang rắn nhưng có thể được bảo vệ khỏi sự hòa tan khi cầm bằng lớp phủ đặc biệt. Trong trường hợp chất mang rắn tạo ra dải về cơ bản có dạng hình chữ nhật, tay cầm hoặc đầu mút có thể được gắn trên cạnh ngắn của chất mang rắn. Kiểu gắn như vậy được thể hiện trên Fig.1, trong đó tay cầm 2 được gắn với chất mang rắn. Đầu mút hoặc tay cầm cũng có thể tạo ra dải và có thể có chiều rộng như chất mang rắn. Theo nhiều phương án khác nhau, chiều rộng của đầu mút hoặc tay cầm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5cm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5cm. Tốt hơn nếu chiều dài của đầu mút hoặc tay cầm có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 3cm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2cm.

Điều này là có lợi, vì trong trường hợp chất mang rắn có thể rất nhỏ, khi được sử dụng thông qua tay cầm hoặc đầu mút, bệnh nhân không cần cầm trực tiếp chất mang rắn. Đặc biệt đối với bệnh nhân mắc chứng run, như người có tuổi, điều này là có ích. Hơn nữa, nếu chất mang rắn càng nhỏ càng tốt, sự khó chịu bất kỳ có thể được cảm nhận thấy khi sử dụng cũng như thời gian phân rã của chất mang rắn được làm giảm đến mức thấp nhất.

Theo phương án được ưu tiên, thành phần hoạt tính được đưa vào sợi nano trong quá trình sản xuất sợi này và/hoặc ít nhất một thành phần hoạt tính được đưa vào vải không dệt/vải dệt trong quá trình sản xuất vải này và/hoặc thành phần hoạt tính được đưa vào chất mang rắn sau quá trình sản xuất chất mang này. Việc đưa vào thành phần hoạt tính, nghĩa là chất có hoạt tính điều trị, có thể xảy ra bằng cách tẩm các sợi, vải không dệt/vải dệt hoặc chất mang rắn với hoạt chất, ví dụ, ở dạng bột hoặc dung

dịch, tốt hơn là dung dịch không chứa nước để ngăn ngừa sự hòa tan sớm của sợi. Bột hoặc dung dịch như vậy có thể được phun hoặc in lên chất mang rắn, chất mang rắn này có thể được nhúng hoặc ngâm trong bột hoặc dung dịch đã nêu, hoặc kỹ thuật thích hợp bất kỳ khác để tẩm chất mang rắn với hoạt chất có thể được sử dụng. Cần hiểu rằng, khi được sử dụng trong phần mô tả này, thuật ngữ "tẩm" bao gồm các phương án trong đó hoạt chất được phủ lên chất mang rắn, cũng như các phương án trong đó hoạt chất thấm vào cấu trúc chất mang rắn và, ví dụ, được hấp thụ vào các lỗ.

Trong khi sáng chế bao gồm các được phẩm được mô tả trên đây để dùng trong nhãn khoa như vậy, theo nhiều phương án khác nhau, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm như được mô tả trên đây dùng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng nhãn khoa, như bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tình trạng nhãn khoa" để chỉ các tình trạng, các bệnh hoặc rối loạn về mắt thuộc phạm vi từ sự khó chịu mà bệnh nhân cảm thấy dù không mắc bệnh gì đến các bệnh nghiêm trọng và không chữa được ở mắt, kể cả toàn bộ mô, dịch và cơ tạo ra mắt.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "rối loạn" và "bệnh" để chỉ tình trạng gây ra chứng đau, sự loạn chức năng, tình trạng nguy cấp, các vấn đề xã hội đối với người bị mắc, hoặc các vấn đề tương tự mà tình trạng đó truyền cho người bao gồm các thương tổn, sự mất khả năng, rối loạn, hội chứng, bệnh nhiễm khuẩn và các triệu chứng riêng biệt.

Theo nhiều phương án khác nhau, bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa được chọn từ nhóm bao gồm bệnh glôcôm, u nguyên bào võng mạc, viêm kết mạc, hội chứng khô mắt, chứng thoái hóa điểm vàng, bệnh nhiễm khuẩn, chứng viêm và bệnh dị ứng.

Bệnh glôcôm là thuật ngữ mô tả nhóm các rối loạn về mắt dẫn đến tổn thương thần kinh thị giác, thường liên quan đến áp suất dịch tăng trong mắt (áp suất nội nhãn). Các rối loạn có thể được tạm chia thành hai loại chính là bệnh glôcôm "góc mở" và bệnh glôcôm "góc đóng". Bệnh glôcôm góc mở mạn tính thì không đau, có xu hướng phát triển chậm theo thời gian và thường không có triệu chứng nào cho đến khi bệnh đã tiến triển đáng kể. Bệnh này được điều trị bằng thuốc điều trị bệnh glôcôm để làm giảm áp suất, hoặc bằng các phẫu thuật glôcôm khác nhau để làm giảm áp suất. Tuy nhiên, bệnh glôcôm góc đóng lại đặc trưng bởi chứng đau mắt cấp, mắt đỏ, chứng nôn mửa, và các triệu chứng khác do sự tăng đột ngột áp suất nội nhãn gây ra, và được điều trị dưới dạng tình trạng khẩn cấp y học. Bệnh glôcôm có thể gây tổn thương vĩnh viễn

đối với thị giác ở (các) mắt bị ảnh hưởng, trước hết bằng cách làm giảm thị giác ngoại vi (làm giảm thị trường), và sau đó có thể dẫn tới chứng mù nếu không được điều trị. Nhiều phân nhóm khác nhau của bệnh glôcôm có thể đều được coi là nhóm bệnh thần kinh thị giác. Tổn thương thần kinh liên quan đến sự mất tế bào hạch võng mạc theo kiểu đặc trưng. Áp suất nội nhãn tăng (trên 21mmHg hoặc 2,8 kPa) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất và chỉ có thể quy cho bệnh glôcôm. Một số bệnh nhân có thể có áp suất ở mắt cao trong nhiều năm và chưa bao giờ phát triển thành tổn thương, tình trạng này được gọi là "tăng nhãn áp". Ngược lại, thuật ngữ bệnh glôcôm 'nhãn áp thấp' hoặc 'nhãn áp bình thường' được sử dụng cho các trường hợp có tổn thương thần kinh thị giác và chứng giảm thị trường kèm theo, nhưng lại có áp suất nội nhãn ở mức bình thường hoặc mức thấp.

Hội chứng khô mắt là bệnh ở mắt do chứng khô mắt gây ra, tới lượt mình, chứng khô mắt này lại được gây ra bởi sự tạo nước mắt giảm hoặc sự bay hơi màng nước mắt tăng. Hội chứng này là bệnh mắt thông thường nhất, ảnh hưởng đến 5 - 6% dân số.

Chứng thoái hóa điểm vàng (chẩn đoán) (MDD), thường là chứng thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi già (AMD), là tình trạng y học thường ảnh hưởng đến người lớn tuổi và dẫn đến sự mất thị lực ở trung tâm thị trường (điểm vàng) do tổn thương ở võng mạc gây ra. Chứng thoái hóa điểm vàng có thể khiến cho việc đọc hoặc nhận diện khuôn mặt trở nên khó khăn hoặc không thể thực hiện được, mặc dù thị giác ngoại vi vẫn cho phép thực hiện các hoạt động khác trong cuộc sống hàng ngày. Ở dạng khô (không xuất tiết), các mảnh tế bào gọi là drusen tích tụ giữa võng mạc và màng mạch, gây ra chứng teo và tạo sẹo đối với võng mạc. Ở dạng ướt (xuất tiết), là dạng nghiêm trọng hơn, các mạch máu tăng trưởng từ màng mạch phía sau võng mạc, các mạch máu này có thể bị rò rỉ dịch và chất lưu và còn gây ra chứng xuất huyết. Dạng này có thể được điều trị bằng phương pháp đông máu bằng laze, và thông thường hơn là bằng thuốc làm chấm dứt và đôi khi là làm đảo ngược sự tăng trưởng mạch máu.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước bao gồm hoặc gồm sợi nano được làm từ hyaluronan hoặc muối được dụng của nó, như được mô tả ở đây, làm chất mang rắn cho ít nhất một chất có hoạt tính điều trị trong dược phẩm nhãn khoa, trong đó vải không dệt hoặc vải dệt

này phân rã, hòa tan hoặc hòa tan hoàn toàn khi tiếp xúc với mắt, tốt hơn là trong các khoảng thời gian được mô tả trên đây và liên quan đến dược phẩm.

Toàn bộ các dấu hiệu và các phương án được mô tả trong phần mô tả dược phẩm, cụ thể là toàn bộ các dấu hiệu và các phương án được mô tả đối với chất mang rắn, cũng được mô tả rõ ràng ở đây đối với dược phẩm nhãn khoa và việc sử dụng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phủ sợi nano bằng thành phần có hoạt tính dược (Active Pharmaceutical Ingredient: API)

Ví dụ này chứng minh rằng sợi nano có thể dễ dàng được phủ bằng API tan trong nước và sau khi hòa tan các lớp đã phủ trong nước, API sẽ được thấy trong dung dịch. Trong ví dụ này, các lớp rất mỏng có kích thước 10 x 20mm (thành phần: 80% axit hyaluronic (82kDa) - HA và 20% polyetylen glycol (400 kDa) – PEG; giá trị khối lượng trên một đơn vị diện tích: 8 - 10 g/m²) được sử dụng. Thành phần có hoạt tính dược là Gentamixin sulfat theo Dược điển châu Âu.

Trình tự thử nghiệm là như sau:

1. Xác định trọng lượng của 5 lớp sợi nano.
2. Mỗi lớp được tẩm API bằng cách xoay lớp này trong bột rắn.
3. Xác định trọng lượng của mỗi lớp sợi nano được tẩm.
4. Mỗi lớp trong số 5 lớp được tẩm được đặt vào lọ thủy tinh nhỏ và hòa tan trong khoảng 1ml nước R không chứa CO₂ (Dược điển châu Âu).
5. Xác định độ đồng nhất của API trong mỗi dung dịch trong số 5 dung dịch bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng A, Dược điển châu Âu, chuyên khảo Gentamixin sulfat.

Bảng 1

Lớp sợi nano 1x2cm	1	2	3	4	5
Trọng lượng không chứa API (mg)	2,20	3,04	3,23	2,70	2,33

Trọng lượng được tẩm API (mg)	6,97	7,13	5,68	15,30	4,25
Lượng HA trong lớp (mg)	1,76	2,43	2,58	2,16	1,86
Lượng PEG trong lớp (mg)	0,44	0,61	0,35	0,54	0,47
Lượng API (mg)	4,77	4,09	2,45	12,6	1,92
Lượng Gentamixin sulfat (IE)	3428,7	2939,9	1761,1	9056,9	1380,1
Sự hòa tan	Các lớp đã tẩm được hòa tan dễ dàng, tức thì và hoàn toàn. Các dung dịch đục và không nhót lắm.			Lớp đã tẩm được hòa tan dễ dàng, tức thì và hoàn toàn. Dung dịch hơi đục và không nhót lắm.	Lớp đã tẩm được hòa tan dễ dàng, tức thì và hoàn toàn. Dung dịch đục và không nhót lắm.
Tham khảo các giá trị Rf từ phép sắc ký lớp mỏng:	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48
0,48	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
0,60					

Các lớp sợi nano có thể dễ dàng được tẩm API Gentamixin sulfat. Trọng lượng các lớp tăng gấp hơn hai lần sau khi phủ. Lớp 4 chứa API với lượng nhiều hơn so với các lớp khác, do thay vì quay lớp này trong API, thì API được xúc ra bằng lớp này.

Các lớp đã phủ được hòa tan dễ dàng, tức thì và hoàn toàn. Các dung dịch có trạng thái từ hơi đục đến đục và không nhót lắm.

Ví dụ 2: Đánh giá sự khuếch tán sợi nano trên mắt người

Ví dụ này chứng minh rằng sợi nano có thể được dễ dàng khuếch tán trên mắt người. Ở ví dụ này, các lớp rất mỏng có kích thước 10 x 20mm (thành phần: 80% axit hyaluronic (82 kDa) - HA; 20% polyetylen glycol (400 kDa) - PEG; giá trị khối lượng trên một đơn vị diện tích: 3 g/m²) được sử dụng.

Các điều kiện thử nghiệm là như sau: Việc sử dụng thuốc bằng tay được thực hiện với một dải được giữ giữa ngón cái và ngón trỏ hoặc bằng nhíp. Các đối tượng thử nghiệm đeo găng tay khi sử dụng các dải chứa sợi nano để đảm bảo sự vô trùng và để tránh tiếp xúc với mồ hôi tay mà có thể dẫn đến sự hòa tan sớm của vật thử nghiệm. Các dải được sử dụng bằng cách lau nhẹ bề mặt mắt hoặc túi kết mạc từ mắt này sang mắt kia. Sợi nano của dải hòa tan tức thì khi chúng tiếp xúc với màng nước mắt. Mắt được giữ cho mở với sự hỗ trợ bằng tay do ánh sáng rất chói cần thiết để theo dõi bằng hệ thống camera. Tốc độ hòa tan/phân rã được theo dõi bằng hệ thống camera có dòng thời gian.

Các lớp sợi nano được dễ dàng hòa tan. Thời gian cần thiết để hòa tan dải 1,5cm chứa sợi nano axit hyaluronic là khoảng 0,4 giây. Chế độ thiết lập camera tốc độ cao xác nhận rằng thời gian hòa tan phụ thuộc vào sự tiếp xúc với mắt. Nếu không có sự tiếp xúc thì sản phẩm thử nghiệm không hòa tan, nếu có sự tiếp xúc với bề mặt mắt thì sản phẩm này hòa tan. Điều này giúp bệnh nhân kiểm soát 100% việc liệu bệnh nhân này đã chạm vào bề mặt mắt hay chưa và liệu thành phần hoạt tính đã được phân phối tới mắt hay chưa.

Ví dụ 3: Đánh giá sự dễ chịu của dải sợi nano so với thuốc nhỏ mắt (Eye Drop: ED)

Ví dụ này được tiến hành để so sánh các dải sợi nano theo sáng chế với thuốc nhỏ mắt về khả năng sử dụng và sự dễ chịu khi sử dụng. Trong thử nghiệm này, vi sợi natri hyaluronat (3 g/m²) được thiết kế để phân phối hướng đích hoạt chất dùng ở bề mặt tới mắt đã được sử dụng. Các dải được so sánh với thuốc nhỏ mắt VISMED® (TRB Chemedica: thuốc nhỏ làm trơn mắt không có chất bảo quản và chứa 0,18% natri hyaluronat thu được từ quá trình lên men để điều trị cảm giác khô ở mắt; Dạng bào chế: đơn vị liều đơn).

Quần thể thử nghiệm là nhóm gồm các đối tượng thử nghiệm nam và nữ trưởng

thành tham gia trên cơ sở tự nguyện và cung cấp văn bản chấp thuận đã được hiểu rõ và ký.

Mỗi đối tượng phải sử dụng dải sợi nano theo sáng chế và thuốc nhỏ mắt (VISMED®) một lần (một vật thử nghiệm cho mỗi mắt). Việc sử dụng vật thử nghiệm trên mắt tương ứng được đối tượng thực hiện một lần mà không sử dụng gương.

Để thử nghiệm, tấm sợi nano (3 g/m^2 HA) được cắt thành các dải mảnh (chiều rộng $\sim 3\text{mm}$ và chiều dài 4cm) bởi người điều phối thử nghiệm bằng cách sử dụng kéo vô trùng. Các đối tượng thử nghiệm đeo găng tay khi sử dụng các dải để đảm bảo sự vô trùng và để tránh tiếp xúc với mồ hôi tay mà có thể dẫn đến sự hòa tan sớm của vật thử nghiệm. Các dải được tiếp xúc bằng cách lau nhẹ bề mặt mắt hoặc túi kết mạc từ mặt này sang mặt kia. Sợi nano của dải hòa tan tức thì khi chúng tiếp xúc với màng nước mắt. Liều đơn VISMED® được sử dụng theo hướng dẫn của nhà cung cấp.

Ngay sau khi sử dụng, đối tượng được yêu cầu hoàn thành bảng câu hỏi dành cho bệnh nhân để so sánh hai vật thử nghiệm về khả năng sử dụng và sự dễ chịu khi sử dụng. Kết quả của các bảng câu hỏi được tóm tắt trên Fig.4.

Khả năng sử dụng của cả hai dạng sử dụng được thực hiện sau khi cả hai vật thử nghiệm đã được sử dụng. Đối tượng được đề nghị đánh giá các khía cạnh khác nhau bằng cách cân nhắc mục đích chính được dự định của các dải theo sáng chế, cụ thể là sự phân phối hướng đích và đáng tin cậy của liều xác định chứa hợp chất thuốc chứa trong đó theo giả định. Kết quả chi tiết được thể hiện trên Fig.4. Việc kiểm soát thân thiện với người dùng của dải sợi nano so với thuốc nhỏ mắt được đánh giá là "tốt hơn" bởi đa số đối tượng (71,4%). 21,4% đối tượng cảm thấy không có khác biệt và 7,1% ưa thích việc kiểm soát thuốc nhỏ mắt.

Toàn bộ đối tượng đều xác nhận sự sẵn sàng theo giả thuyết về việc sử dụng sợi nano thường xuyên (100%).

Đa số đối tượng thông báo rằng họ thích dạng sử dụng dải sợi nano hơn (57,1%), trong khi 28,6% không có sự ưu tiên nào đối với vật thử nghiệm. 14,3% ưa dùng thuốc nhỏ mắt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn nhãn khoa, trong đó dược phẩm này bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm chất mang rắn ở dạng vải không dệt hoặc vải dệt được làm từ sợi tan trong nước và ít nhất một chất có hoạt tính điều trị, trong đó chất mang rắn này được tẩm ít nhất một chất có hoạt tính điều trị đã nêu và trong đó chất mang rắn này phân rã khi tiếp xúc với mắt trong khoảng thời gian ≤ 10 giây, tốt hơn là ≤ 5 giây, tốt hơn nữa là ≤ 2 giây, tốt nhất là ≤ 1 giây, trong đó sợi tan trong nước bao gồm hyaluronan (axit hyaluronic) hoặc muối được dụng của nó với lượng ít nhất 40% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 100% trọng lượng.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó sợi tan trong nước bao gồm, chủ yếu bao gồm hoặc gồm sợi nano.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó sợi bao gồm từ 40 đến 95% trọng lượng hyaluronan và 5 đến 60% trọng lượng của ít nhất một dẫn xuất hyaluronan tan trong nước, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm propinylamino hyaluronan, azidyl hyaluronan, palmitoyl hyaluronan, formyl hyaluronan, caproyl hyaluronan, palmitoyl formyl hyaluronan, oleyl hyaluronan, octanoyl formyl hyaluronan, linolenoyl hyaluronan, heptanoyl formyl hyaluronan, caproyl formyl hyaluronan, butanoyl hyaluronan, anhydroformyl hyaluronan và muối được dụng của chúng.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối của hyaluronan hoặc dẫn xuất hyaluronan là muối của kim loại kiềm, tốt hơn là muối natri.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất mang rắn còn bao gồm từ 5 đến 60% trọng lượng, tốt hơn là từ 15 đến 30% trọng lượng và tốt hơn nữa là 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất mang rắn của polyme tan trong nước khác với hyaluronan hoặc dẫn xuất hyaluronan, tốt hơn là PEG, và ít nhất là từ 40 đến 95% trọng lượng, tốt hơn là từ 70 đến 85% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 80% trọng lượng của hyaluronan hoặc muối của nó hoặc hỗn hợp của hyaluronan và ít nhất một dẫn xuất hyaluronan.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất mang rắn có dạng dải.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất mang rắn được gắn với tay cầm hoặc đầu nút.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó ít nhất một chất có hoạt tính điều trị được chọn từ nhóm bao gồm Latanoprost, Dorzolamid, Brinzolamid, Bimatoprost, Tafluprost, Travoprost, Brimonidin, Timolol, Ofloxacin, Gentamicin, Dexamthason, Neomycin, Azelastin, Prednisolon, Tetrazylin, Bibrocathol, Cromoglicinsäure, Levocabastin, Ketotifen, Diclofenac, Ketorolac, Carbomer, Povidon và hỗn hợp của chúng.

1/2

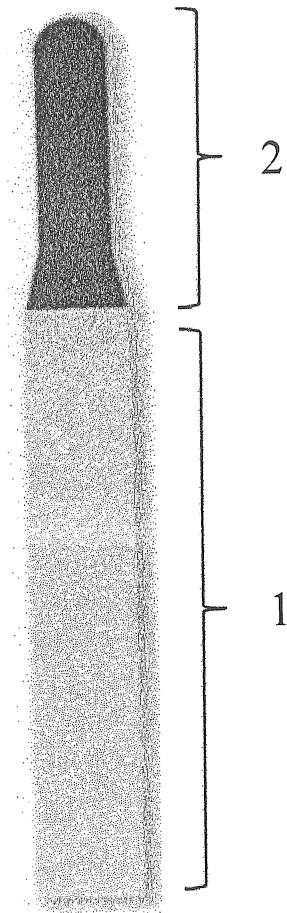


Fig. 1

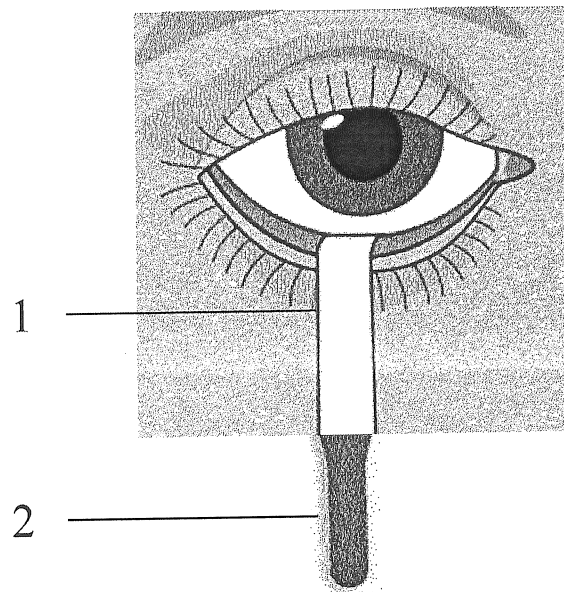


Fig. 2