



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0051899

(51)^{2020.01} A61K 9/08; A61K 47/02; A61K 47/38; (13) B
A61K 31/4164; A61K 47/12

(21) 1-2021-07719

(22) 05/05/2020

(86) PCT/US2020/031425 05/05/2020

(87) WO 2020/227260 12/11/2020

(30) 62/843,819 06/05/2019 US; 62/844,069 06/05/2019 US; 16/715,998 16/12/2019 US;
16/716,014 16/12/2019 US

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/07/2022 412A

(73) RVL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

400 Crossing Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807, United States of America

(72) DEVRIES, Tina (US); JACOBS, David (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM PHỐI CHẾ DẠNG NƯỚC DÙNG CHO MẮT CHỨA
OXYMETAZOLIN VÀ ĐỒ CHỨA SỬ DỤNG MỘT LẦN CHỨA CHẾ PHẨM
PHỐI CHẾ NÀY

(21) 1-2021-07719

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa oxymetazolin và các phương pháp làm ổn định các chế phẩm oxymetazolin trong khoảng thời gian bảo quản dài. Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm chứa oxymetazolin mà hữu dụng trong điều trị các rối loạn mắt khác nhau có liên quan đến sự sụp mí mắt, chẳng hạn như chứng sa mí mắt. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến đồ chứa sử dụng một lần chứa chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm và các phương pháp để điều trị các rối loạn về mắt bao gồm các rối loạn liên quan đến sụp mí mắt hoặc các tình trạng của nó. Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm chứa oxymetazolin, các muối được dụng của oxymetazolin, và các phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng sa mí mắt (thường được biết là sa mí) là chứng sụp mí mắt trên một phần hoặc hoàn toàn, bất thường mà thường xảy ra do sự loạn chức năng một phần hoặc hoàn toàn của các cơ mà nâng đỡ mí mắt trên: cơ nâng mi trên và/hoặc cơ Müller. Chứng sa mí mắt xảy ra khi các cơ mà nâng mí mắt (cơ nâng mi trên và/hoặc cơ Müller) không đủ mạnh để nâng mí mắt một cách thích hợp. Nó có thể ảnh hưởng đến một mắt hoặc cả hai mắt và phổ biến hơn ở người cao tuổi, do các cơ ở mí mắt bắt đầu kém đi. Nó là một trong những rối loạn mí mắt phổ biến nhất, xảy ra ở khoảng 12% người lớn trên 50 tuổi (G. V. Sridharan, R. C. Tallis, B. Leatherbarrow, W. M. Forman, A., Community Survey of Ptosis of the Eyelid and Pupil Size of Elderly People, *Age and Ageing*, Volume 24, Issue 1, January 1995, pp. 21–24). Chứng sa mí mắt được phân loại là bẩm sinh hoặc mắc phải. Chứng sa mí mắt mắc phải có nhiều nguyên nhân nhưng thông thường nhất là thuộc cân mạc, kết quả của các thay đổi thoái triển đối với màng bao cơ nâng mi (levator aponeurosis) hoặc kết quả của việc kéo căng hoặc phá vỡ trong quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể, thay kính áp tròng, hoặc do kết quả của việc đeo kính áp tròng trong thời gian dài, cả kính áp tròng cứng và kính áp tròng mềm. (Custer P.L., (2008) Blepharoptosis. In: Yanoff M., Duker J.S., editors. *Ophthalmology*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; p. 1397-1403; van den Bosch WA, Lemij H.G., Blepharoptosis induced by prolonged hard contact lens wear. *Ophthalmology*. 1992;99:1759–65; Kersten R.C., Concillii C., Kulwin D.R., Acquired ptosis in the young and middle-aged adult population. *Ophthalmology*. 1995;102:924–8; Reddy A.K., Foroozan R., Arat

Y.O., Edmond J.C., Yen M.T., Ptosis in young soft contact lens wearers. *Ophthalmology*. 2007;114:2370.)

Bệnh nhân mắc chứng sa mí mắt có thể bị suy giảm thị trường bên trên đáng kể, điều này có thể ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày như lái xe, băng qua đường và đọc sách. Việc điều trị chứng sa mí mắt mắc phải thường có liên quan đến việc phẫu thuật, với các nguy cơ bị nhiễm trùng, xuất huyết, điều chỉnh quá mức hoặc dưới mức, giảm tầm nhìn, và chứng hờ mi (không có khả năng nhắm mắt hoàn toàn) (Finsterer J., Ptosis: causes, presentation, and management. *Aesthetic Plast. Surg.* 2003;27(3):193-204). Điều trị cơ học đối với chứng sa mí mắt (kính áp tròng có thanh nâng mi, vật nâng chống sa mí mắt gắn vào kính, hoặc băng dính hoặc bột gắn để dán mí trên với cấu trúc trên ổ mắt) bị hạn chế do bệnh nhân không hài lòng với ngoại hình, dị ứng tiếp xúc, hoặc kích ứng da. (Shah-Desai S.D., Aslam S.A., Pullum K., Beaconsfield M., Rose G.E., Scleral contact lens usage in patients with complex blepharoptosis. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2011 Mar-Apr;27(2):95-8.) Điều trị bằng thuốc đối với chứng sa mí mắt chưa được theo đuổi vì các tác nhân đã được đánh giá (ví dụ, epinephrin, dipivefrin, apraclonidin, phenylephrin, brimonidin) hoặc gây giãn đồng tử, dẫn đến mờ mắt hoặc sợ ánh sáng, hoặc các tác dụng phụ toàn thân không thể chấp nhận được. (Matjucha I.C., The nonsurgical treatment of ptosis. In: Cohen A.J., Weinberg D.A., editors: *Evaluation and management of blepharoptosis*. New York: Springer, 2011. pp. 155-61; Scheinfeld N., The use of apraclonidine eyedrops to treat ptosis after the administration of botulinum toxin to the upper face. *Dermatol. Online J.* 2005 Mar 1;11(1):9; Kass M.A., Mandell A.I., Goldberg I., Paine J.M., Becker B., Dipivefrin and epinephrine treatment of elevated intraocular pressure: a comparative study. *Arch. Ophthalmol.* 1979 Oct;97(10):1865-6; Fraunfelder F.T., Scafidi A.F., Possible adverse effects from topical ocular 10% phenylephrine. *Am. J. Ophthalmol.* 1978;85(4):447-53.)

Oxymetazolin hydroclorua, 6-tert-Butyl-3-(2-imidazolin-2-ylmetyl)-2,4-dimetylphenol monohydroclorua hoặc Phenol, 3-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl]-6-(1,1-dimetyletyl)-2,4-dimetyl-, monohydroclorua, là chất chủ vận α -adrenergic. Oxymetazolin là amin kích thích thần kinh giao cảm hoạt động trực tiếp, chất này hoạt động trên các thụ thể α -adrenergic trong các tiểu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi.

Để giải quyết thách thức đang có trong việc cân bằng hiệu quả với nguy cơ tương đối về các tác dụng phụ, chế phẩm dùng cho mắt mới chứa oxymetazolin hydroclorua đã được phát triển.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế đề cập đến chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromelloza (hypromellose); và tùy ý chất điều chỉnh độ pH; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chiếm từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat và natri xitrat. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa khoảng 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và khoảng 0,17 % khối lượng natri xitrat. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua, khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua, khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat, và khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit fumaric, axit phosphoric, canxi axetat, canxi cacbonat, amoni bicarbonat, amoni sulfat, natri hydroxit, amoni hydroxit, amoni phosphat, và kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế không chứa chất bảo quản. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định trong thời gian 0 đến 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định trong thời gian ít nhất là 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định ở 25°C và độ ẩm tương đối 40% trong thời gian ít nhất là 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm được phối chế trong đồ chứa sử dụng một lần. Theo một số khía cạnh, thể tích đồ chứa sử dụng một lần là khoảng 0,5 mL. Theo một số khía cạnh, đồ chứa sử dụng một lần là nằm trong bao gói chống trẻ em. Theo

một số khía cạnh, đồ chứa sử dụng một lần phân phối khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trên một giọt.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý bao gồm: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromellose; và tùy ý chất điều chỉnh độ pH; trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chiếm từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat và natri xitrat. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa khoảng 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và khoảng 0,17 % khối lượng natri xitrat. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua, khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua, khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat, và khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit fumaric, axit phosphoric, canxi axetat, canxi cacbonat, amoni bicarbonat, amoni sulfat, natri hydroxit, amoni hydroxit, amoni phosphat, và kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định trong thời gian 0 đến 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định trong thời gian ít nhất là 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế là ổn định ở 25°C và độ ẩm tương đối 40% trong thời gian ít nhất là 24 tháng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm được phối chế trong đồ chứa sử dụng một lần. Theo một số khía cạnh, thể tích đồ chứa sử dụng một lần là khoảng 0,5 mL. Theo một số khía cạnh, đồ chứa sử dụng một lần là dưới dạng bao gói chống trẻ em. Theo một số khía cạnh, đồ chứa sử dụng một lần là dưới dạng túi chống trẻ em. Theo một số khía cạnh, đồ chứa sử dụng một lần phân phối khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trên một giọt.

Các chế phẩm theo sáng chế còn đề cập đến chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,1 % khối

lượng oxymetazolin hydroclorua; khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua; khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua; khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.

Các phương pháp theo sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị chứng sa mí mắt ở đối tượng, bao gồm bước cho ít nhất một mắt của đối tượng dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5. Theo một số khía cạnh, chứng sa mí mắt là chứng sa mí mắt mắc phải. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng cho đối tượng vào một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho mỗi mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua.

Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 25 đến khoảng 35 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 300 đến khoảng 700 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, T_{max} sau khi dùng liều đơn chế phẩm phối chế là từ khoảng 0,5 đến khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, phương pháp theo sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị chứng sa mí mắt bằng cách sử dụng chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua; khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua; khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; và khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza.

Các phương pháp theo sáng chế cũng đề cập đến phương pháp gia tăng sự phân tách theo chiều dọc của mí mắt trên và mí mắt dưới ở đối tượng, bao gồm bước cho ít nhất một mắt của đối tượng dùng chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định

về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.

Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng cho đối tượng vào một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho một mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng cho đối tượng vào một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho mỗi mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 25 đến khoảng 35 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 300 đến khoảng 700 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, T_{max} sau khi dùng liều đơn chế phẩm phối chế là từ khoảng 0,5 đến khoảng 6 giờ.

Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua; khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua; khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; và khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza.

Các phương pháp theo sáng chế còn đề cập đến phương pháp cải thiện điểm Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (Leicester Peripheral Field Test - LPFT) ở đối tượng, bao gồm việc cho ít nhất một mắt của đối tượng dùng chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng

hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5, và nhờ đó điểm LPFT trung bình tăng lên khoảng 5 đến 10 điểm sau thời gian khoảng 0,1 đến 16 giờ sau khi dùng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng cho đối tượng vào một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho mỗi mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 25 đến khoảng 35 pg/ml. Theo một số khía cạnh, AUC_{0-∞} trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 300 đến khoảng 700 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, T_{max} sau khi dùng liều đơn chế phẩm phối chế là từ khoảng 0,5 đến khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 6 giờ sau khi dùng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong ít nhất sáu tuần. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua; khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua; khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; và khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza.

Các phương pháp theo sáng chế còn đề cập đến phương pháp cải thiện điểm Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (Marginal Reflex Distance Test 1 - MRD-1) ở đối tượng, bao gồm việc dùng cho ít nhất một mắt của đối tượng chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5, và nhờ đó điểm trung bình tăng lên khoảng 0,2 đến 1,5 điểm sau thời gian khoảng 1 đến 20 phút sau khi dùng hoặc sau thời gian khoảng 1 đến 6 giờ, ví dụ 8 giờ, sau khi dùng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý này được dùng cho đối tượng vào

một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho mỗi mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 25 đến khoảng 35 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình sau khi dùng liều đơn của chế phẩm phối chế là từ khoảng 300 đến khoảng 700 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, $T_{\max}$ sau khi dùng liều đơn chế phẩm phối chế là từ khoảng 0,5 đến khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,2 đến 1,0 điểm sau khoảng 5 phút sau khi dùng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong ít nhất sáu tuần. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt được lý, không chứa chất bảo quản, chứa: khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua; khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua; khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; và khoảng 0,5 % khối lượng hypromellose. Theo một số khía cạnh, việc sử dụng chế phẩm và phương pháp theo sáng chế không biểu hiện sự quen thuốc nhanh. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong 6 tuần. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong thời gian 6 tuần đến 3 tháng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong thời gian 6 tuần, 7 tuần, 8 tuần, 9 tuần, 10 tuần, 11 tuần, 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong suốt quá trình sử dụng chế phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện nồng độ trung bình đạt được sau khi dùng tại chỗ liều đơn của dung dịch dùng cho mắt chứa 0,1 % khối lượng oxymetazolin HCl sử dụng một giọt cho mỗi mắt.

FIG. 2 thể hiện Kiểm tra trường ngoại vi Leicester.

FIG. 3A và FIG. 3B thể hiện dữ liệu độ ổn định 24-tháng và 30-tháng đối với lô chế phẩm oxymetazolin R60681.

FIG. 4A và FIG. 4B thể hiện dữ liệu độ ổn định 24-tháng và 30-tháng đối với lô chế phẩm oxymetazolin R60701.

FIG. 5A và FIG. 5B thể hiện dữ liệu độ ổn định 24-tháng và 30-tháng đối với lô chế phẩm oxymetazolin R60711.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Phần định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế này. Trong trường hợp có khác biệt, bản mô tả sáng chế, gồm các định nghĩa này, sẽ dành quyền kiểm soát. Trừ khi được yêu cầu theo cách khác bởi ngữ cảnh, các thuật ngữ số ít sẽ bao gồm cả số nhiều và các thuật ngữ số nhiều sẽ bao gồm cả số ít. Tất cả các công bố, bằng sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được nêu ở đây được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng nhằm tất cả các mục đích như thể mỗi công bố hoặc mỗi đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế được thể hiện một cách cụ thể và riêng biệt để được kết hợp bằng cách viện dẫn.

Mặc dù các phương pháp và các vật liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và các vật liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm theo sáng chế, nhưng các phương pháp và các vật liệu thích hợp sẽ được mô tả dưới đây. Các nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ để minh họa và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế. Các dấu hiệu và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ được làm rõ hơn dựa vào phần mô tả chi tiết và vào yêu cầu bảo hộ.

Để xác định thêm về sáng chế, các thuật ngữ và các định nghĩa dưới đây được cung cấp.

Dạng số ít bao gồm cả các tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Như vậy, các thuật ngữ “một”, cũng như “một hoặc nhiều”, và “ít nhất một” có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau trong bản mô tả này. Theo các khía cạnh nhất định, thuật ngữ mà không được xác định số lượng cụ thể có nghĩa là "chỉ một". Theo các khía cạnh khác, thuật ngữ mà không xác định số lượng cụ thể bao gồm "hai hoặc nhiều" hoặc "nhiều".

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây có nghĩa là khoảng, khoảng chừng, xung quanh, hoặc trong vùng đó. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng kết hợp với khoảng số liệu thì nó biến đổi khoảng đó bằng cách mở rộng tới các biên trên và dưới các giá trị

số được nêu. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" như được sử dụng ở đây để biến đổi giá trị số liệu tới biên trên và biên dưới của giá trị được nêu một biên độ 10 phần trăm, lên hoặc xuống (cao hơn hoặc thấp hơn).

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng ở đây được hiểu như là bộ cộ cụ thể của mỗi trong số hai đặc trưng hoặc thành phần cùng hoặc không cùng nhau. Vì vậy, thuật ngữ "và/hoặc" khi được sử dụng trong cụm từ như "A và/hoặc B" ở đây được dự định bao gồm "A và B," "A hoặc B," "A" (một mình), và "B" (một mình). Tương tự, thuật ngữ "và/hoặc" khi được sử dụng trong cụm từ như "A, B, và/hoặc C" được dự định bao hàm mỗi trong số các khía cạnh sau: A, B, và C; A, B, hoặc C; A hoặc C; A hoặc B; B hoặc C; A và C; A và B; B và C; A (một mình); B (một mình); và C (một mình).

Thuật ngữ "được dùng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Thuật ngữ "ổn định về mặt dược lý" có nghĩa là khả năng dạng liều duy trì các tính chất vật lý, hóa học, điều trị và vi sinh vật trong suốt thời gian bảo quản và sử dụng bởi bệnh nhân.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu trong điều trị" như được sử dụng ở đây để chỉ lượng hoặc khối lượng thuốc hoặc chất có hoạt tính dược lý mà đủ để tạo ra đáp ứng điều trị cần thiết hoặc mong muốn, hoặc nói cách khác, lượng mà đủ để tạo ra đáp ứng sinh học đáng kể khi được dùng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" hoặc "chế phẩm liều đơn vị" như được sử dụng ở đây để chỉ dụng cụ chứa lượng hoạt chất trị liệu, lượng này là lượng mà một hoặc nhiều đơn vị đã xác định trước có thể được cung cấp dưới dạng dùng đơn trị liệu.

Thuật ngữ "% khối lượng" hoặc "khối lượng/thể tích" như được sử dụng ở đây để chỉ tỷ lệ giữa các thành phần so với thể tích. Ví dụ, dung dịch 5% khối lượng etanol trong nước sẽ là dung dịch chứa 5g etanol trong toàn bộ 100 mL nước.

Thuật ngữ " $C_{\max}$ " như được sử dụng ở đây để chỉ nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương sau khi nó được dùng cho đối tượng.

Thuật ngữ " $T_{\max}$ " như được sử dụng ở đây để chỉ thời gian cần thiết để đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương (" $C_{\max}$ ") sau khi dùng thuốc.

Thuật ngữ "AUC" như được sử dụng ở đây để chỉ diện tích dưới đường cong của đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian sau khi dùng thuốc.

Thuật ngữ " AUC_{0-t} " như được sử dụng ở đây để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc-thời gian từ thời điểm không đến thời điểm nồng độ đo được cuối cùng (C_t).

Thuật ngữ " $AUC_{0-\infty}$ " như được sử dụng ở đây để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc-thời gian từ thời điểm không đến vô cùng. $AUC_{0-\infty}$ được tính đối với nồng độ đo được cuối cùng (AUC_{0-T}) và được ngoại suy đối với nồng độ thời điểm vô cùng ($AUC_{T-\infty}$), về mức độ hấp thụ thuốc.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đương lượng bazơ tự do" hoặc "FBE" (free base equivalent) để chỉ lượng oxymetazolin có mặt trong oxymetazolin hoặc muối của nó. Nói cách khác, thuật ngữ "FBE" có nghĩa là lượng bazơ tự do oxymetazolin, hoặc lượng tương đương của bazơ tự do oxymetazolin mà được tạo ra bởi muối oxymetazolin. Ví dụ, do khối lượng của muối hydroclorua, 100 mg oxymetazolin hydroclorua chỉ tạo ra oxymetazolin tối đa là 88 mg dạng bazơ tự do của oxymetazolin. Các muối khác được kỳ vọng là có các hệ số chuyển hóa khác, tùy thuộc vào khối lượng phân tử của muối.

Thuật ngữ "Kiểm tra trường ngoại vi Leicester" hoặc "LPFT" để chỉ kiểm tra thị trường tùy biến được thiết kế đặc biệt để đánh giá chứng sa mí mắt (Ho S.F., Morawski A., Sampath R., Burns J., Modified visual field test for ptosis surgery (Leicester Peripheral Field Test). Eye (Lond). 2011 Mar;25(3):365-9. doi:10.1038/eye.2010.210, Epub 2011 Jan 21), và được thực hiện bằng cách sử dụng máy phân tích thị trường Humphrey (Humphrey Visual Field Analyzer). Đây là kiểm tra sàng lọc hiệu chỉnh theo độ tuổi, trong đó ba mươi lăm điểm được kiểm tra ở trường bên trên trong khi 14 điểm được kiểm tra ở trường bên dưới. Tối đa 48° được kiểm tra trong thị trường bên trên. Tâm cố định được dịch chuyển 15° xuống bên dưới để cho phép kiểm tra trường bên trên tối đa. Kiểm tra trường bên dưới đóng vai trò là tham chiếu nhưng không được sử dụng trong phân tích.

Thuật ngữ "khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mí trên 1 (Marginal Reflex Distance - MRD)" để chỉ một trong hai kiểm tra. MRD-1 để chỉ kiểm tra mà sử dụng bài kiểm tra sử dụng phép đo ảnh khoảng cách từ phản xạ ánh sáng đồng tử trung tâm đến rìa trung tâm của mí mắt trên. Ảnh kỹ thuật số bên ngoài được sử dụng để đo MRD-1. Các phép đo được thực hiện dựa trên khoảng cách từ phản xạ ánh sáng

đồng tử trung tâm đến rìa trung tâm của mí mắt trên, ≤ 2 mm (không phản xạ ánh sáng đồng tử trung tâm nhìn thấy được mặc định là 0). MRD-2 để chỉ phép đo khoảng cách dọc từ tâm đồng tử và viền mí mắt dưới.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” như được sử dụng ở đây để chỉ việc dùng chế phẩm cho đối tượng nhằm mục đích trị liệu.

Thuật ngữ “trung bình” đề cập đến giá trị trung bình trong tập hợp bệnh nhân. Ví dụ, “Cmax trung bình” để chỉ trung bình của các giá trị nồng độ tối đa trong huyết tương của thuốc trong tập hợp bệnh nhân.

Thuật ngữ “người lớn” để chỉ người có độ tuổi từ 18 tuổi trở lên.

II. Chế phẩm

Các chế phẩm theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của chất chủ vận adrenergic alpha được phối chế để dùng cho mắt. Sáng chế đề xuất các chế phẩm và các phương pháp hữu dụng trong điều trị chứng sa mí mắt. Theo một số khía cạnh, chế phẩm này là dung dịch dùng cho mắt. Theo một số khía cạnh, oxymetazolin hydroclorua được phối chế để phân phối tại chỗ cho mắt dưới dạng dung dịch dùng cho mắt được bào chế bằng cách vô trùng, tiệt trùng, không chứa chất bảo quản (nhuốc nhỏ mắt). Dung dịch dùng cho mắt có thể chứa 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua trong dung dịch muối cân bằng với chất cải biến độ nhớt được bổ sung (hypromellose). Nó có thể được nạp vào các lọ trong suốt, liều đơn vị, dung tích 0,5 mL, polyetylen tỷ trọng thấp (low-density polyethylene - LDPE), kiểu thổi-nạp-bịt kín (blow-fill-seal - BFS), lọ này có thể được đóng gói riêng rẽ trong các túi lá kim loại.

Khi được dùng ở mức 0,1 % khối lượng, oxymetazolin được tin là làm kích thích các thụ thể adrenergic α_2 trong cơ Müller khiến cho nó co lại, nhờ đó nâng mí mắt trên, và rút mí mắt dưới đến mức độ ít hơn.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chỉ chứa: khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; từ khoảng 0,2 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng natri clorua; từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 0,10 % khối lượng kali clorua; từ khoảng 0,02 % khối lượng đến khoảng 0,06 % khối lượng canxi clorua; từ khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,05 % khối lượng magie clorua; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; từ khoảng 0,1 % khối lượng đến khoảng 0,90 % khối lượng hypromellose; và tùy ý chất điều chỉnh độ

pH; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.

Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chiếm từ khoảng 0,05 % khối lượng đến khoảng 1,0 % khối lượng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat và natri xitrat. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua, khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua, khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat, và khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit fumaric, axit phosphoric, canxi axetat, canxi cacbonat, amoni bicarbonat, amoni sulfat, natri hydroxit, amoni hydroxit, amoni phosphat, và kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp bao gồm natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS), và các hỗn hợp chất đệm phosphat khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý về cơ bản chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp

của chúng. Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chỉ chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicacbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Một khía cạnh của sáng chế là phương pháp điều trị chứng sa mí mắt ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của oxymetazolin cho một mắt của đối tượng cần điều trị. Theo một số khía cạnh, phương pháp này bao gồm bước cho ít nhất một mắt của đối tượng dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicacbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh của sáng chế, đối tượng là động vật có vú. Theo khía cạnh khác, động vật có vú là người.

Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng ở tổng liều hàng ngày là khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, khối lượng trung bình của một giọt là 0,035 g. Theo một số khía cạnh, một giọt được dùng cho mỗi mắt,

và mỗi giọt chứa xấp xỉ 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua (0,0308 mg bazơ tự do oxymetazolin).

Theo một số khía cạnh, phương pháp bao gồm việc cho ít nhất một mắt dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý về cơ bản chỉ chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicacbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng với lượng khoảng 0,07 mg.

Theo một số khía cạnh, phương pháp bao gồm việc cho ít nhất một mắt dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chỉ chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa natri axetat trihydrat, natri xitrat, axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicacbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối

chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo các khía cạnh khác, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp bao gồm axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa khoảng 0,1 % khối lượng, khoảng 0,2 % khối lượng, khoảng 0,3 % khối lượng, khoảng 0,4 % khối lượng, khoảng 0,5 % khối lượng, khoảng 0,6 % khối lượng, khoảng 0,7 % khối lượng, khoảng 0,8 % khối lượng, khoảng 0,9 % khối lượng, hoặc khoảng 1,0 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa khoảng 0,10 % khối lượng, khoảng 0,12 % khối lượng, khoảng 0,13 % khối lượng, khoảng 0,14 % khối lượng, khoảng 0,15 % khối lượng, khoảng 0,16 % khối lượng, khoảng 0,17 % khối lượng, khoảng 0,18 % khối lượng, khoảng 0,19 % khối lượng, hoặc khoảng 0,20 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa khoảng 0,01 % khối lượng, khoảng 0,02 % khối lượng, khoảng 0,03 % khối lượng, khoảng 0,04 % khối lượng, khoảng 0,05 % khối lượng, khoảng 0,06 % khối lượng, khoảng 0,07 % khối lượng, khoảng 0,08 % khối lượng, hoặc khoảng 0,09 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý về cơ bản chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo các khía cạnh khác, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp bao gồm axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một số khía cạnh, dung dịch là chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chỉ chứa: 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua; 0,64 % khối lượng natri clorua; 0,075 % khối lượng kali clorua; 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat; 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat; một hoặc nhiều chất đệm thích hợp; 0,5 % khối lượng hypromelloza; và tùy ý axit clohydric; trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,5. Theo các khía cạnh khác, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp bao gồm axit boric, natri borat, kali xitrat, axit xitric, natri bicarbonat, TRIS, và các chất đệm phosphat hỗn hợp khác nhau (bao gồm các kết hợp của Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , và KH_2PO_4) và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều chất đệm thích hợp chứa 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa natri clorua, và lượng natri clorua trong chế phẩm phối chế là khoảng 0,2 % khối lượng, khoảng 0,3 % khối lượng, khoảng 0,4 % khối lượng, khoảng 0,5 % khối lượng, khoảng 0,6 % khối lượng, khoảng 0,7 % khối lượng, khoảng 0,8 % khối lượng, khoảng 0,9 % khối lượng, hoặc khoảng 1,0 % khối lượng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa kali clorua, và lượng kali clorua trong chế phẩm phối chế là khoảng 0,01 % khối lượng, khoảng 0,02 % khối lượng, khoảng 0,03 % khối lượng, khoảng 0,04 % khối lượng, khoảng 0,05 % khối lượng, khoảng 0,06 % khối lượng, khoảng 0,07 % khối lượng, khoảng 0,08 % khối lượng, khoảng 0,09 % khối lượng, khoảng 0,1 % khối lượng, khoảng 0,2 % khối lượng, khoảng 0,3 % khối lượng, khoảng 0,4 % khối lượng, hoặc khoảng 0,5 % khối lượng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa canxi clorua, và lượng canxi clorua trong chế phẩm phối chế là khoảng 0,01 % khối lượng, khoảng 0,02 % khối lượng, khoảng 0,03 % khối lượng, khoảng 0,04 % khối lượng, khoảng 0,05 % khối lượng, khoảng 0,06 % khối lượng, khoảng 0,07 % khối lượng, khoảng 0,08 % khối lượng, khoảng 0,09 % khối lượng, khoảng 0,1 % khối lượng, hoặc khoảng 0,2 % khối lượng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa magie clorua, và lượng magie clorua trong chế phẩm phối chế này là khoảng 0,01 % khối lượng, khoảng 0,02 % khối lượng, khoảng 0,03 % khối lượng, khoảng 0,04 % khối lượng, khoảng 0,05 % khối lượng, khoảng 0,06 % khối lượng, khoảng 0,07 % khối lượng, khoảng 0,08 % khối lượng, khoảng 0,09 % khối lượng, khoảng 0,1 % khối lượng, hoặc khoảng 0,2 % khối lượng.

lượng, khoảng 0,09 % khối lượng, khoảng 0,1 % khối lượng, hoặc khoảng 0,2 % khối lượng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế chứa hypromelloza, và lượng hypromelloza trong chế phẩm phối chế là khoảng 0,08 % khối lượng, khoảng 0,09 % khối lượng, khoảng 0,1 % khối lượng, khoảng 0,2 % khối lượng, khoảng 0,3 % khối lượng, khoảng 0,4 % khối lượng, khoảng 0,5 % khối lượng, khoảng 0,6 % khối lượng, khoảng 0,7 % khối lượng, khoảng 0,8 % khối lượng, khoảng 0,9 % khối lượng, khoảng 1,0 % khối lượng, hoặc khoảng 2,0 % khối lượng.

Theo một số khía cạnh, oxymetazolin được cung cấp dưới dạng muối được dùng của oxymetazolin. Thuật ngữ "muối được dùng" đã được hiểu rõ trong lĩnh vực này, và được dùng để chỉ các muối cộng axit vô cơ và hữu cơ, tương đối không độc của các chế phẩm theo sáng chế hoặc các thành phần bất kỳ của nó, bao gồm không chỉ giới hạn ở, các chất trị liệu, các tá dược, các vật liệu khác và các chất tương tự. Ví dụ về các muối được dùng bao gồm các muối thu được từ các axit vô cơ, như axit clohydric và axit sulfuric, và các muối thu được từ axit vô cơ, như axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, và các axit tương tự. Ví dụ về các bazơ vô cơ thích hợp để tạo thành các muối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hydroxit, các cacbonat, và các bicarbonat của mania, natri, lithi, kali, canxi, magie, nhôm, kẽm, và các chất tương tự. Các muối cũng có thể được tạo thành với các bazơ hữu cơ thích hợp, bao gồm các bazơ mà không độc và đủ mạnh để tạo thành các muối này.

III. Độ ổn định của chế phẩm

Chế phẩm theo sáng chế là ổn định. Độ ổn định trong thời gian dài là thuộc tính quan trọng để xem xét khi bào chế các chế phẩm phối chế dùng cho mắt, đặc biệt là các chế phẩm phối chế mà không chứa chất bảo quản. Các thuộc tính chất lượng quan trọng khác nhau phải được duy trì trong suốt thời hạn sử dụng chế phẩm để đảm bảo độ ổn định trong thời gian dài của chế phẩm, bao gồm thuộc tính xét nghiệm, độ thẩm thấu, tạp chất, độ nhớt, giảm khối lượng và độ vô trùng. Các thuộc tính này bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác nhau bao gồm nhiệt độ, độ ẩm tương đối, và/hoặc độ pH.

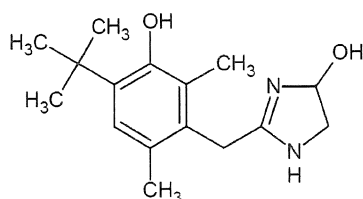
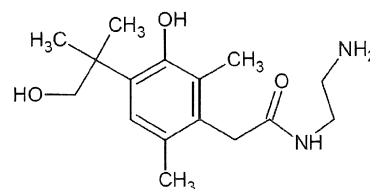
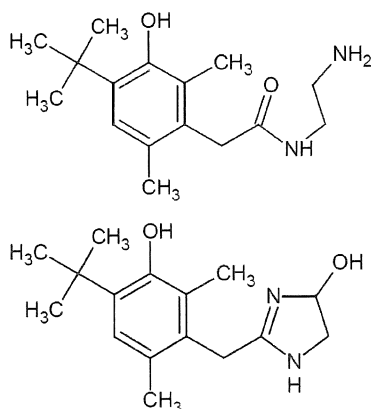
Nồng độ thẩm thấu là nồng độ của tất cả các chất tan trong một khối lượng nước nhất định và được biểu hiện dưới dạng đơn vị nồng độ thẩm thấu và là thuộc tính quan trọng đối với việc duy trì chế phẩm phối chế dùng cho mắt. Mắt của hầu hết các đối tượng có độ thẩm thấu khoảng 300 mOsm, và do đó quan trọng là chế phẩm phối chế

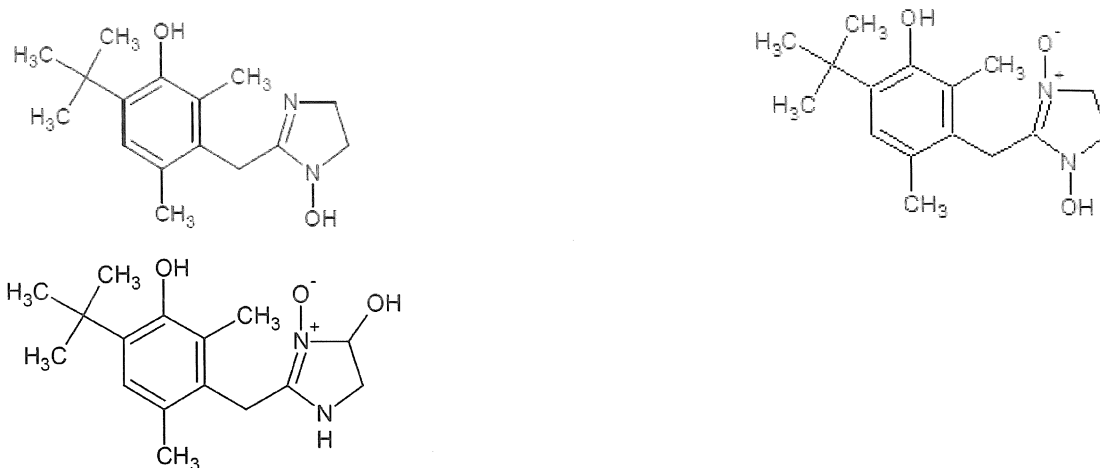
bất kỳ dùng cho mắt được duy trì gần khoảng này, ví dụ, khoảng 290 đến khoảng 365 mOsm/kg, nhờ đó chế phẩm phối chế được dung nạp tốt.

Độ ổn định của độ pH của dung dịch cũng là yếu tố quan trọng đối với sự thoải mái và an toàn. Nếu các thành phần của chế phẩm phối chế dùng cho mắt thay đổi độ pH theo thời gian, thì chế phẩm phối chế có thể trở nên không ổn định. Tương tự, sự thay đổi độ pH có thể dẫn đến việc dùng chế phẩm phối chế có thể gây hại cho mắt. Do đó, quan trọng là độ pH sinh lý mong muốn được duy trì trong suốt toàn bộ thời hạn sử dụng chế phẩm phối chế. Việc duy trì độ pH gần với độ trung hòa và độ pH trung tính của mắt là quan trọng cho sự an toàn.

Độ nhớt là chất lượng của chế phẩm phối chế dùng cho mắt mà là quan trọng để duy trì thời gian lưu của chế phẩm phối chế trong mắt. Quan trọng là độ nhớt của chế phẩm phối chế được duy trì trong suốt thời hạn sử dụng của chế phẩm phối chế sao cho độ nhớt là nhất quán và sự phân phối và thời gian lưu của thành phần hoạt tính được duy trì. Ví dụ, theo một khía cạnh, độ nhớt là từ khoảng 15 đến khoảng 35 cP để duy trì thời gian lưu trong mắt và sự thoải mái cho mắt.

Các dung dịch không ổn định có thể thoái biến theo thời gian tạo ra các sản phẩm thoái biến không mong muốn. Các sản phẩm này có thể là kết quả của các phản ứng hóa học không mong muốn liên quan đến thành phần hoạt tính, bao gồm quá trình thủy phân và oxy hóa. Tính không ổn định của dung dịch liên quan đến các sản phẩm thoái biến có thể dẫn đến cả độc tính do sự sản sinh các tạp chất này, và nồng độ thấp hơn của thành phần hoạt tính do sự thoái biến. Các sản phẩm thoái biến không mong muốn bao gồm N-(2-aminoethyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl]acetamid, dẫn xuất imidazolin hydroxyl hóa, hydroxylamin, và các dẫn xuất N-oxit. Các ví dụ không giới hạn về các sản phẩm thoái biến được sản sinh từ sự thoái biến oxymetazolin bao gồm:





Do đó, sự có mặt của các sản phẩm thoái biến này phải được hạn chế và theo dõi khi chế phẩm phối chế lão hóa, để ngăn chặn khả năng mất hoạt tính của thành phần hoạt tính và để ngăn chặn khả năng có độc tính không mong muốn do sản phẩm thoái biến bất kỳ phát ra.

Sự duy trì tính vô trùng của chế phẩm phối chế cũng là quan trọng. Kiểm tra tính vô trùng đảm bảo rằng chế phẩm phối chế dùng cho mắt là không bị nhiễm tạp vi sinh vật, mà có khả năng dẫn đến sự lây nhiễm hoặc các biến chứng khác.

Sự duy trì hàm lượng nước trong chế phẩm phối chế là quan trọng để duy trì nồng độ mong muốn của các thành phần có trong chế phẩm phối chế, và do đó sự mất khối lượng nước sẽ ảnh hưởng đến nồng độ của các thành phần. Tương tự, sự duy trì và theo dõi sự thoái biến của các thành phần cũng là quan trọng vì các sản phẩm thoái biến cũng có thể ảnh hưởng đến nồng độ của các thành phần, độ pH của dung dịch, và có thể đưa vào các tạp nhiễm không mong muốn mà có thể có nguy cơ đối với độ an toàn của mắt. Việc hạn chế các sản phẩm phân hủy là cực kỳ quan trọng đối với độ an toàn sản phẩm thuốc, và các tham biến của chế phẩm phối chế và các tham biến trong quy trình có thể tác động đến các sản phẩm thoái biến.

Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong khoảng 3 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 9 tháng, khoảng 12 tháng, khoảng 14 tháng, khoảng 18 tháng, khoảng 21 tháng, khoảng 24 tháng, khoảng 30 tháng, khoảng 36 tháng, khoảng 42 tháng, khoảng 48 tháng, khoảng 54 tháng, hoặc khoảng 60 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong khoảng 3 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong khoảng 6 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 9 tháng. Theo một số

khí cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 12 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong khoảng 14 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 18 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong khoảng 21 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 24 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 30 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 36 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 42 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 48 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 54 tháng. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định trong ít nhất khoảng 60 tháng.

Độ ổn định cũng bị ảnh hưởng bởi các điều kiện môi trường có trong quá trình bảo quản. Ví dụ, nhiệt độ và/hoặc độ ẩm môi trường có thể ảnh hưởng đến độ ổn định trong thời gian dài của dạng bào chế dùng cho mắt. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở nhiệt độ từ khoảng 4°C đến khoảng 30°C, khoảng 4°C đến khoảng 25°C, khoảng 4°C đến khoảng 20°C, khoảng 10°C đến khoảng 20°C, khoảng 15°C đến khoảng 20°C, hoặc khoảng 20°C đến khoảng 30°C. Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở khoảng 15°C, khoảng 16°C, khoảng 17°C, khoảng 18°C, khoảng 19°C, khoảng 20°C, khoảng 21°C, khoảng 22°C, khoảng 23°C, khoảng 24°C, khoảng 25°C, khoảng 26°C, khoảng 27°C, khoảng 28°C, khoảng 29°C, hoặc khoảng 30°C.

Theo một số khía cạnh, các chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối từ khoảng 10% đến khoảng 70%, từ khoảng 20% đến khoảng 60%, từ khoảng 30% đến khoảng 50%, từ khoảng 20% đến khoảng 80%, từ khoảng 30% đến khoảng 70%, từ khoảng 40% đến khoảng 60%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối từ khoảng 10% đến khoảng 70%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối từ khoảng 40% đến khoảng 60%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 10%, khoảng 20%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, hoặc khoảng 80%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 10%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm

trương đối khoảng 20%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 30%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 40%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 50%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 60%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 70%. Theo một số khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế là ổn định ở độ ẩm tương đối khoảng 80%.

IV. Phương pháp điều trị

Mí mắt trên thường được nâng bằng sự co của cơ nâng mí trên (cơ nâng) và cơ Muller (cơ Mueller). Chứng sa mí mắt tạo ra vẻ ngoài trông mệt mỏi mà có thể không mong muốn về mặt thẩm mỹ; trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, chứng sa mí mắt có thể cản trở tầm nhìn của (các) mắt bị ảnh hưởng. Ngoài sự mệt mỏi và sự suy yếu liên quan đến tuổi tác của cơ nâng và cơ Muller là nguyên nhân cơ bản của chứng sa mí mắt, có một số tình trạng khác được công nhận là nguyên nhân gây ra chứng sa mí mắt. Ví dụ, chứng sa mí mắt cũng có thể là do nguyên nhân do cơ, thần kinh, cân mạc, cơ học hoặc chấn thương; nó thường xảy ra riêng lẻ, nhưng nó có thể kết hợp với nhiều tình trạng khác, như rối loạn di truyền, miễn dịch hoặc thoái hóa, khối u và nhiễm trùng. Các phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để điều trị chứng sa mí mắt. Theo một số khía cạnh, lượng hữu hiệu trong điều trị của oxymetazolin hydroclorua được phân phối vào trong chất mang chấp nhận được dùng cho mắt. Theo một số khía cạnh, chất mang là nhũ tương, hỗn dịch, gel, thuốc mỡ hoặc dung dịch.

Theo một khía cạnh cụ thể, dung dịch là một dung dịch dùng tại chỗ cho mắt được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt. Nguyên nhân về cơ của chứng sa mí mắt có thể bao gồm các bệnh mà có thể gây yếu cơ hoặc tổn thương thần kinh, chẳng hạn như bệnh nhược cơ và liệt cơ mắt bên ngoài tiến triển mãn tính. Chứng loạn dưỡng hoặc rối loạn phát triển của cơ nâng và/hoặc cơ Muller là những nguyên nhân phổ biến nhất của chứng sa mí mắt bẩm sinh. Chứng sa mí mắt có thể do tổn thương dây thần kinh sọ thứ ba (dây thần kinh vận động cơ mắt) mà điều khiển các cơ nâng mí trên. Chứng sa mí mắt thần kinh bẩm sinh được cho là do hội chứng Horner (còn gọi là hội chứng của Horner) gây ra, trong đó chứng sa mí mắt nhẹ do sự liệt nhẹ cơ Muller có thể liên quan đến chứng đồng tử thu nhỏ một bên (co thắt đồng tử) và chứng giảm tiết mồ hôi. Hội chứng Homer mắc phải có thể là hậu quả của chấn thương, sự tác động khối u hoặc thậm chí là bệnh

mạch máu. Chứng sa mí mắt mắc phải có nguyên nhân phổ biến là do chứng sa mí mắt cân mạc. Điều này có thể xảy ra do quá trình lão hóa, sự nứt nẻ hoặc sự bong màng bao cơ nâng mi.

Hơn nữa, bệnh viêm mãn tính hoặc phẫu thuật nội nhãn có thể dẫn đến hậu quả tương tự. Chứng sa mí mắt do chấn thương có thể xảy ra sau một vết rách ở mí mắt với sự cắt ngang cơ nâng mi trên hoặc gián đoạn đầu vào thần kinh. Các nguyên nhân khác của chứng sa mí mắt bao gồm khối u ở mí mắt, u xơ thần kinh hoặc sự liên sẹo sau khi bị viêm hoặc phẫu thuật. Chứng sa mí mắt nhẹ có thể xảy ra khi lão hóa. Qua quy trình đánh giá một số tác nhân trên một khoảng nồng độ của các tác nhân này, đã bất ngờ phát hiện ra rằng một số chất chủ vận adrenergic alpha nhất định, bao gồm cụ thể là oxymetazolin HCl 0,1% khối lượng, đã tạo ra chế phẩm có hiệu quả cao tạo ra kết quả điều trị đáng ngạc nhiên như được đo bằng hiệu suất Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT). Đã phát hiện ra rằng chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị chứng sa mí mắt, kéo dài trong 4 đến 10 giờ hoặc 6 giờ theo một khía cạnh, sau khi dùng tại chỗ một giọt thuốc như vậy vào mắt bị ảnh hưởng.

Qua quy trình đánh giá một số tác nhân trên một khoảng nồng độ của các tác nhân này, cũng đã bất ngờ phát hiện ra rằng một số chất chủ vận adrenergic alpha nhất định, bao gồm cụ thể là oxymetazolin hydroclorua 0,1% khối lượng, đã tạo ra chế phẩm có hiệu quả cao tạo ra kết quả điều trị đáng ngạc nhiên như được đo bằng hiệu suất Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên (MRD-1). Đã phát hiện ra rằng chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị chứng sa mí mắt, kéo dài trong 4 đến 10 giờ hoặc 6 giờ, sau khi dùng tại chỗ một giọt thuốc như vậy vào mắt bị ảnh hưởng. Sự khởi phát nhanh chóng các tác dụng của oxymetazolin hydroclorua 0,1 % khối lượng cũng được phát hiện, với sự cải thiện chứng sa mí mắt đã được chứng minh là 5 phút sau khi dùng các chế phẩm theo sáng chế. Cũng đã phát hiện ra rằng sự cải thiện hiệu suất MRD-1 kéo dài trong ít nhất 6 giờ sau khi dùng liều. Cũng đã phát hiện ra rằng sự cải thiện hiệu suất MRD-1 kéo dài trong ít nhất 8 giờ. Các hợp chất và phương pháp theo sáng chế không cho thấy sự quen thuốc nhanh, trong đó sự quen thuốc này có nghĩa là đáp ứng giảm nhanh chóng đối với các liều liên tiếp của một loại thuốc, làm cho thuốc kém hiệu quả hơn. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không biểu hiện trong sáu tuần. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không biểu hiện trong khoảng thời gian từ sáu tuần đến ba tháng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc

nhánh không biểu hiện trong thời gian 6 tuần, 7 tuần, 9 tuần, 10 tuần, 11 tuần, 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không biểu hiện trong suốt quá trình sử dụng chế phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế. Theo một số khía cạnh, sự quen thuốc nhanh không biểu hiện trong thời gian khoảng 1 tuần, khoảng 90 ngày, khoảng 180 ngày, hoặc khoảng một năm. Theo một số khía cạnh sự quen thuốc nhanh không được biểu hiện trong thời gian khoảng 1 năm, khoảng 2 năm, khoảng 3 năm, khoảng 5 năm, hoặc khoảng 10 năm.

Một khía cạnh của sáng chế là phương pháp điều trị chứng sa mí mắt ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của oxymetazolin tại chỗ cho bề mặt bên ngoài của một mắt của đối tượng cần điều trị. Như được sử dụng ở đây, “điều trị” có nghĩa là làm giảm, ngay cả khi chỉ là tạm thời, mức độ nghiêm trọng của một tình trạng hoặc bệnh ở đối tượng có tình trạng hoặc bệnh đó. Theo một khía cạnh, việc làm giảm là làm giảm nhẹ, ngay cả khi chỉ tạm thời. Ví dụ, chứng sa mí mắt ở đối tượng được cho là được điều trị theo đúng phương pháp nếu chứng sa mí mắt được làm giảm hoặc giảm nhẹ, ngay cả khi chỉ tạm thời.

Các phương pháp theo sáng chế cũng liên quan đến việc điều trị các bệnh về mí mắt khác hoặc các tình trạng không cụ thể, theo đó tình trạng này được điều trị bằng cách nâng cao mí mắt. Các tình trạng khác mà có thể được điều trị bởi các chế phẩm phối chế theo sáng chế bao gồm hội chứng Horner và chứng nhược cơ năng. Các phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng lâm sàng khác liên quan đến mắt, chẳng hạn như rối loạn về mắt hoặc bệnh về mắt. Phương pháp này bao gồm việc cho ít nhất một mắt của đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế. Theo một số khía cạnh, tình trạng lâm sàng liên quan đến mắt bao gồm hội chứng khô mắt (ví dụ, viêm giác kết mạc khô), hội chứng Sjogren, alacrima bẩm sinh, bệnh khô mắt (khô mắt do thiếu vitamin A), bệnh khô nhuyển giác mạc, bệnh mắt tuyến giáp, bệnh rosacea mắt, rối loạn mí mắt, bệnh tuyến meibomian, rối loạn chức năng tuyến meibomian, tật lộn mi, viêm mí mắt, sa da mí, bệnh sarcoid, viêm cấp tuyến ở đáy lông mi do nhiễm trùng, lệo mắt, chắp, sa mí mắt, mộng thịt, phù nề mí mắt, viêm da mí mắt, chứng lông quặm, chứng rụng lông mi, lông mày, viêm tuyến lệ, hội chứng stevens-johnson, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ ở mắt, viêm túi lệ, viêm kết mạc, viêm giác kết mạc, viêm kết mạc mí, viêm giác kết mạc mí, viêm kết mạc dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân, đỏ kết mạc, sa kết mạc

(conjunctivochalasis), xuất huyết dưới kết mạc, mộng thịt, u mỡ mí mắt, phù kết mạc, viêm móng mắt, viêm móng mắt-thể mi, bệnh glôcôm, bệnh tăng nhãn áp, mắt đỏ, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm thượng củng mạc, viêm loét vùng rìa giác mạc (peripheral ulcerative keratitis), viêm giác mạc dinh dưỡng thần kinh, bệnh mắt dinh dưỡng thần kinh, loét giác mạc, viêm loét giác mạc, trầy xước giác mạc, viêm giác mạc ánh sáng (photokeratitis), viêm giác mạc cực tím, viêm giác mạc phơi nhiễm, và loạn dưỡng giác mạc.

Các tình trạng khác bao gồm viêm hậu phẫu sau khi phẫu thuật mắt (ví dụ, phẫu thuật mí mắt, phẫu thuật thủy tinh thể, phẫu thuật giác mạc, phẫu thuật khúc xạ bao gồm cắt giác mạc khúc xạ quang học, phẫu thuật glôcôm, phẫu thuật tuyến lệ, phẫu thuật kết mạc, phẫu thuật cơ mắt, chấn thương vật lý, các tình trạng mắt gây ra bởi rối loạn tự miễn hoặc rối loạn mạch sau đây: viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, viêm cột sống dính khớp, hội chứng reiter, viêm khớp-ruột (enteropathic arthritis), viêm khớp vảy nến, lupus ban đỏ dạng đĩa và hệ thống, đa xơ cứng, bệnh graves, hội chứng kháng phospholipid, bệnh sarcoid, bệnh u hạt wegner, hội chứng behcet, viêm nút quanh động mạch (polyarteritis nodosa), viêm động mạch takayasu, viêm da cơ, bệnh vảy nến, viêm đa sụn tái phát, viêm mạch, bệnh thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh tiểu đường typ II, bệnh vồng mạc tiểu đường, và kết hợp của các bệnh này.

V. Tần suất dùng liều và việc tăng liều

Theo sáng chế, đối tượng (ví dụ, người) bị hoặc có nguy cơ bị chứng sa mí mắt được dùng được phẩm bất kỳ được mô tả ở đây. Theo một số khía cạnh, các được phẩm được dùng ở liều hữu hiệu trong điều trị, không đổi từ khi bắt đầu điều trị. Liều hữu hiệu trong điều trị có thể chứa 0,1 % khối lượng oxymetazolin HCl và là một giọt cho mỗi mắt. Theo một khía cạnh, liều gồm hai giọt khoảng 0,035 g/giọt dung dịch 0,1 % khối lượng để tổng liều khoảng 0,07 mg và trong đó được phẩm chứa khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trong mỗi giọt.

Dược phẩm có thể được dùng ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày dưới dạng liều đơn vị, trong đó tổng liều được phẩm mỗi ngày là khoảng 0,005 g, khoảng 0,01 g, khoảng 0,02 g, khoảng 0,03 g, khoảng 0,04 g, khoảng 0,05 g, khoảng 0,06 g, khoảng 0,07 g, khoảng 0,08 g, khoảng 0,09 g, hoặc khoảng 0,10 g. Dược phẩm chứa oxymetazolin hydroclorua 0,1 % khối lượng có thể được dùng ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc một lần mỗi ngày dưới dạng liều đơn vị, trong đó tổng liều

oxymetazolin hydroclorua mỗi ngày là khoảng 0,050 mg, khoảng 0,010 mg, khoảng 0,020 mg, khoảng 0,030 mg, khoảng 0,035 mg, khoảng 0,040 mg, khoảng 0,050 mg, khoảng 0,060 mg, khoảng 0,070 mg, khoảng 0,080 mg, khoảng 0,090 mg, khoảng 0,1 mg, khoảng 0,14 mg hoặc khoảng 0,21 mg. Theo một số khía cạnh, dược phẩm được dùng ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc một lần mỗi ngày dưới dạng liều đơn vị cho mỗi mắt. Theo một số khía cạnh, tổng liều dược phẩm hàng ngày là khoảng 0,07 mg, khoảng 0,14 mg, hoặc khoảng 0,21 mg.

Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng với lượng khoảng 0,07 mg. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng trong một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở mức liều một giọt cho một mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,035 mg. Theo một số khía cạnh, chế phẩm phối chế được dùng vào một hoặc nhiều ngày liên tiếp ở liều lượng một giọt cho mỗi mắt để tổng liều hàng ngày khoảng 0,07 mg oxymetazolin hydroclorua.

Theo một khía cạnh, dược phẩm được dùng một lần mỗi ngày cho một hoặc cả hai mắt. Theo một khía cạnh, dược phẩm được dùng vào buổi sáng. Theo một khía cạnh, dược phẩm được dùng vào buổi chiều. Theo một khía cạnh, dược phẩm được dùng vào buổi tối. Theo một khía cạnh, dược phẩm được dùng trên 4 giờ trước khi đi ngủ. Theo một số khía cạnh, dược phẩm chứa oxymetazolin hoặc muối được dụng của nó, được dùng hai lần mỗi ngày hoặc một lần mỗi ngày với liều đơn vị chứa khoảng 0,015 mg, khoảng 0,035 mg, hoặc khoảng 0,07 mg. Theo một số khía cạnh, một giọt duy nhất được dùng cho mỗi mắt trong mỗi lần dùng liều. Theo một số khía cạnh, mỗi giọt duy nhất được dùng cho chỉ một mắt trong mỗi lần dùng liều.

VI. Dược phẩm

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa oxymetazolin hydroclorua. Đối với việc áp dụng cho mắt, tốt hơn là dung dịch được điều chế bằng cách sử dụng dung dịch nước muối sinh lý làm chất dẫn. Độ pH của dung dịch dùng cho mắt như vậy tốt hơn là nên được duy trì từ 4,5 đến 8,0 bằng hệ đệm thích hợp. Lý tưởng là, độ pH của dung dịch như vậy được duy trì từ 6,3 đến 6,5. Các chế phẩm phối chế cũng có thể chứa các chất làm ổn định và các chất hoạt động bề mặt được dụng thông thường. Các chất điều chỉnh độ trương có thể được bổ sung nếu cần hoặc nếu thuận tiện. Chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối, đặc biệt là natri clorua, kali clorua, manitol và glycerin, hoặc chất điều chỉnh độ trương chấp nhận được dùng cho mắt thích

hợp bất kỳ khác. Các chất đệm và các cách khác nhau để điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng miễn là dạng bào chế thu được là chấp nhận được dùng cho mắt. Do đó, các chất đệm bao gồm các chất đệm axetat, các chất đệm xitrat, các chất đệm phosphat và các chất đệm borat. Theo một số khía cạnh, dược phẩm là ở dạng liều lượng dùng cho mắt. Sáng chế không chỉ giới hạn ở dạng liều lượng dùng cho mắt cụ thể, và dạng liều lượng bất kỳ có khả năng phân phối oxymetazolin hydroclorua cho bệnh nhân đều thích hợp đối với sáng chế, miễn là dạng liều lượng này đạt được hiệu quả dược động học và hiệu quả trị liệu được mô tả trong sáng chế.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phối chế không chứa (các) chất bảo quản.

Theo một số khía cạnh, dược phẩm chứa chất hấp thụ, chất chống oxy hóa, chất đệm, và/hoặc chất pha loãng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất hấp thụ" được dự tính để chỉ chất có khả năng giữ các phân tử khác trên bề mặt của nó bằng các biện pháp vật lý hoặc hóa học (hấp thụ hóa học). Các hợp chất như vậy bao gồm, ví dụ và không chỉ giới hạn ở, than bột và hoạt tính và các vật liệu khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất chống oxy hóa" được dự tính để chỉ chất mà ức chế sự oxy hóa và do đó được sử dụng để ngăn ngừa sự hư hỏng của các dạng điều chế do quy trình oxy hóa. Các hợp chất như vậy bao gồm, ví dụ và không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, hydroxylanisol butyl hóa, hydroxytoluen butyl hóa, axit hypophosphorơ, monothioglycerol, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri xitrat, natri formaldehyt sulfoxylat và natri metabisulfit và các vật liệu khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đệm" được dự tính để chỉ hợp chất được sử dụng để chống lại sự thay đổi độ pH khi pha loãng hoặc bổ sung axit hoặc kiềm. Các hợp chất như vậy bao gồm, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, kali metaphosphat, kali phosphat, natri axetat một gốc bazơ và natri xitrat khan và dihydrat và các vật liệu khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

VII. Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT)

Hiệu quả của các chế phẩm theo sáng chế có thể được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều loại kiểm tra để đánh giá sự cải thiện của bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được sử dụng để đánh giá kết quả cải thiện

của bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, Kiểm tra tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được sử dụng để đánh giá, và điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) và điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được xác định. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5-10 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5,2 điểm hoặc khoảng 6,3 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5,2 điểm hoặc khoảng 6,3 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6 điểm đến khoảng 8 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,4 điểm hoặc khoảng 7,7 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,4 điểm hoặc khoảng 7,7 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5-10 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5-10 điểm sau khoảng 5 đến 10 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5,2 điểm hoặc khoảng 6,3 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5,2 điểm hoặc khoảng 6,3 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5,2 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,3 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 7,7 điểm sau khoảng 2 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,4 điểm sau khoảng 2 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng

5 đến 10 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6 điểm đến khoảng 8 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,4 điểm hoặc khoảng 7,7 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 6,4 điểm hoặc khoảng 7,7 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5-10 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 7 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được sử dụng để đánh giá, và điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) và điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được xác định. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 2 giờ hoặc sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 7 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 9 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 9 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5 đến 20 điểm sau khoảng 1 đến 9 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5 đến 15 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 10 đến 15 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5 đến 15 điểm sau khoảng 2 đến khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng 5 đến 15 điểm sau khoảng 1 đến 14 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng

khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 1 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 14 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 14 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 5 đến 10 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại

vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 10 đến 15 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) được gia tăng khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 11, khoảng 12, khoảng 13, khoảng 14, khoảng 15, khoảng 16, khoảng 17, khoảng 18, khoảng 19, hoặc khoảng 20 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (LPFT) duy trì gia tăng trong thời gian khoảng 10 phút, khoảng 20 phút, khoảng 1 giờ, khoảng 6 giờ, khoảng 8 giờ, khoảng 12 giờ, hoặc khoảng 24 giờ.

VIII. Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (Marginal Reflex Distance 1 - MRD-1)

Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được thực hiện bằng cách sử dụng phép đo ảnh để đánh giá khoảng cách từ phản xạ ánh sáng đồng tử trung tâm đến rìa trung tâm của mí mắt trên. Ảnh kỹ thuật số bên ngoài được sử dụng để đo MRD-1. Các phép đo được thực hiện dựa trên khoảng cách từ điểm phản xạ ánh sáng đồng tử trung tâm đến rìa trung tâm của mí mắt trên, ≤ 2 mm (không phản xạ ánh sáng đồng tử trung tâm nhìn thấy được mặc định là 0). Kiểm tra MRD-1 là hữu dụng để đánh giá hiệu quả của việc điều trị.

Theo một số khía cạnh, kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được sử dụng để đánh giá kết quả cải thiện của bệnh nhân. Theo một số khía cạnh, kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được sử dụng để đánh giá, và điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) và điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được xác định. Theo một số khía cạnh, kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được thực hiện, và điểm trung bình của phép kiểm tra này được gia tăng khoảng 0,2 đến 1,0 điểm sau khoảng 1 đến 10 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,2 đến 1,0 điểm sau khoảng 5 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra khoảng

cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,6 điểm sau khoảng 5 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 10 đến 20 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 15 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của Kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,9 điểm sau khoảng 15 phút.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 5 phút đến khoảng 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 15 phút đến khoảng 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 15 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình được gia tăng khoảng 0,2 đến 1,0 điểm sau khoảng 5 phút đến khoảng 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình được gia tăng khoảng 0,5 đến 1,5 điểm sau khoảng 5 phút đến khoảng 42 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 1,5 điểm, khoảng 1,4 điểm, khoảng 1,3 điểm, khoảng 1,2 điểm, khoảng 1,1 điểm, khoảng 1,0 điểm, khoảng 0,9 điểm, khoảng 0,8 điểm, khoảng 0,7 điểm, khoảng 0,6 điểm, khoảng 0,5 điểm, khoảng 0,4 điểm, hoặc khoảng 0,3 điểm sau khoảng 5 phút đến khoảng 16 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 1,5 điểm, khoảng 1,4 điểm, khoảng 1,3 điểm, khoảng 1,2 điểm, khoảng 1,1 điểm, khoảng 1,0 điểm, khoảng 0,9 điểm, khoảng 0,8 điểm, khoảng 0,7 điểm, khoảng 0,6 điểm, khoảng 0,5 điểm, khoảng 0,4 điểm, hoặc khoảng 0,3 điểm sau khoảng 5 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 1,5 điểm, khoảng 1,4 điểm, khoảng 1,3 điểm, khoảng 1,2 điểm, khoảng 1,1 điểm, khoảng 1,0 điểm, khoảng 0,9 điểm, khoảng 0,8 điểm, khoảng

0,7 điểm, khoảng 0,6 điểm, khoảng 0,5 điểm, khoảng 0,4 điểm, hoặc khoảng 0,3 điểm sau khoảng 15 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 1,5 điểm, khoảng 1,4 điểm, khoảng 1,3 điểm, khoảng 1,2 điểm, khoảng 1,1 điểm, khoảng 1,0 điểm, khoảng 0,9 điểm, khoảng 0,8 điểm, khoảng 0,7 điểm, khoảng 0,6 điểm, khoảng 0,5 điểm, khoảng 0,4 điểm, hoặc khoảng 0,3 điểm sau khoảng 16 giờ.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 1 đến 20 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 5 phút.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 10 đến 20 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 15 phút.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 2 đến 12 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản

quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 2 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 6 giờ.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 5 đến 20 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 30 đến 60 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung bình của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 42 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng

0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 1 đến 20 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 0,1 đến 16 giờ, ví dụ, 8 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 5 phút.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 10 đến 20 phút. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 15 phút.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 2 đến 12 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6,

khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 2 giờ. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 6 giờ.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 5 đến 20 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 14 ngày.

Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 30 đến 60 ngày. Theo một số khía cạnh, điểm trung vị của kiểm tra khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (MRD-1) được gia tăng khoảng 0,1, khoảng 0,2, khoảng 0,3, khoảng 0,4, khoảng 0,5, khoảng 0,6, khoảng 0,7, khoảng 0,8, khoảng 0,9, khoảng 1,0, khoảng 1,1, khoảng 1,2, khoảng 1,3, khoảng 1,4, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 điểm sau khoảng 42 ngày.

IX. Dược động học

Theo một khía cạnh, liều gồm hai giọt khoảng 0,035 g/giọt chế phẩm 0,1 % khối lượng để tổng liều khoảng 0,070 mg và trong đó dược phẩm chứa khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trong mỗi giọt. Theo khía cạnh khác, mỗi giọt dung dịch dùng cho mắt chứa 0,035 mg (0,1% oxymetazolin hydroclorua, mà tương đương với 0,031 mg (0,088% đương lượng bazơ tự do oxymetazolin).

Các chế phẩm và các phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để tối thiểu hóa sự phơi nhiễm toàn thân của bệnh nhân đối với oxymetazolin hydroclorua. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 300 đến khoảng 700 $pg \cdot giờ/mL$. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 468 $pg \cdot giờ/mL$.

Theo một số khía cạnh, T_{max} của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 6 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 2 đến 4 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 0,5 đến 4 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 2 giờ.

Theo một số khía cạnh, T_{max} trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn cho bệnh nhân là từ khoảng 0,5 giờ đến khoảng 12 giờ, từ khoảng 0,5 giờ đến khoảng 10 giờ, từ khoảng 0,5 giờ đến khoảng 8 giờ, từ khoảng 0,5 giờ đến khoảng 6 giờ, từ khoảng 6 giờ đến khoảng 12 giờ, từ khoảng 6 giờ đến khoảng 10 giờ, từ khoảng 6 giờ đến khoảng 8 giờ, từ khoảng 7 giờ đến khoảng 12 giờ, từ khoảng 7 giờ đến khoảng 10 giờ, từ khoảng 7 giờ đến khoảng 8 giờ, từ khoảng 8 giờ đến khoảng 12 giờ, từ khoảng 8 giờ đến khoảng 10 giờ, từ khoảng 9 giờ đến khoảng 12 giờ, từ khoảng 9 giờ đến khoảng 10 giờ, hoặc từ khoảng 10 giờ đến khoảng 12 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} trung bình của dược phẩm là từ khoảng 0 giờ đến khoảng 6 giờ, từ khoảng 1 giờ đến khoảng 6 giờ, từ khoảng 1 giờ đến khoảng 5 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 5 giờ, từ khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ, hoặc từ khoảng 2 giờ đến khoảng 3 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} trung bình của dược phẩm là khoảng 2,5 giờ. Theo một số khía cạnh, T_{max} trung vị của dược phẩm là khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ, khoảng 4 giờ, khoảng 5 giờ, khoảng 6 giờ, khoảng 7 giờ, khoảng 8 giờ, khoảng 9 giờ, hoặc khoảng 10 giờ.

Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 25 pg/ml đến khoảng 35 pg/ml . Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng từ 28 đến 32 pg/ml . Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 30,5 pg/ml .

Theo một số khía cạnh, liều gồm hai giọt khoảng 0,035 g/giọt chế phẩm 0,1 % khối lượng để tổng cộng là khoảng 0,070 g và trong đó dược phẩm chứa khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trong mỗi giọt. Theo một số khía cạnh, C_{max} trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn cho bệnh nhân là từ khoảng 10 pg/ml đến khoảng 40

pg/ml, từ khoảng 12 pg/ml đến khoảng 38 pg/ml, từ khoảng 14 pg/ml đến khoảng 36 pg/ml, từ khoảng 16 pg/ml đến khoảng 34 pg/ml, từ khoảng 18 pg/ml đến khoảng 32 pg/ml, hoặc từ khoảng 20 pg/ml đến khoảng 30 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 20 pg/ml, khoảng 21 pg/ml, khoảng 22 pg/ml, khoảng 22 pg/ml, khoảng 23 pg/ml, khoảng 24 pg/ml, khoảng 25 pg/ml, khoảng 26 pg/ml, khoảng 27 pg/ml, khoảng 28 pg/ml, khoảng 29 pg/ml, khoảng 30 pg/ml, khoảng 31 pg/ml, khoảng 32 pg/ml, khoảng 33 pg/ml, khoảng 34 pg/ml, khoảng 35 pg/ml, khoảng 36 pg/ml, khoảng 37 pg/ml, khoảng 38 pg/ml, khoảng 39 pg/ml, hoặc khoảng 40 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 25 pg/ml đến khoảng 35 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng từ 28 đến 32 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 30,5 pg/ml. Theo một số khía cạnh, $C_{\max}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 30,5 pg/ml, và $C_{\max}$ trung bình hình học là khoảng 28,3pg/mL.

Theo một số khía cạnh, diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian ($AUC_{0-\infty}$) được đo. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 0 pg·giờ/mL đến khoảng 800 pg·giờ/mL, từ khoảng 50 pg·giờ/mL đến khoảng 800 pg·giờ/mL, từ khoảng 50 pg·giờ/mL đến khoảng 750 pg·giờ/mL, từ khoảng 100 pg·giờ/mL đến khoảng 750 pg·giờ/mL, từ khoảng 100 pg·giờ/mL đến khoảng 700 pg·giờ/mL, từ khoảng 150 pg·giờ/mL đến khoảng 700 pg·giờ/mL, từ khoảng 150 pg·giờ/mL đến khoảng 650 pg·giờ/mL, từ khoảng 200 pg·giờ/mL đến khoảng 650 pg·giờ/mL, từ khoảng 200 pg·giờ/mL đến khoảng 600 pg·giờ/mL, từ khoảng 250 pg·giờ/mL đến khoảng 600 pg·giờ/mL, từ khoảng 250 pg·giờ/mL đến khoảng 550 pg·giờ/mL, từ khoảng 300 pg·giờ/mL đến khoảng 550 pg·giờ/mL, từ khoảng 300 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, từ khoảng 350 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, từ khoảng 400 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, hoặc từ khoảng 420 pg·giờ/mL đến khoảng 480 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 468 pg·giờ/mL.

Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình hình học của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là từ khoảng 0 pg·giờ/mL đến khoảng 800 pg·giờ/mL, từ khoảng 50 pg·giờ/mL đến khoảng 800 pg·giờ/mL, từ khoảng 50 pg·giờ/mL đến khoảng 750 pg·giờ/mL, từ

khoảng 100 pg·giờ/mL đến khoảng 750 pg·giờ/mL, từ khoảng 100 pg·giờ/mL đến khoảng 700 pg·giờ/mL, từ khoảng 150 pg·giờ/mL đến khoảng 700 pg·giờ/mL, từ khoảng 150 pg·giờ/mL đến khoảng 650 pg·giờ/mL, từ khoảng 200 pg·giờ/mL đến khoảng 650 pg·giờ/mL, từ khoảng 200 pg·giờ/mL đến khoảng 600 pg·giờ/mL, từ khoảng 250 pg·giờ/mL đến khoảng 600 pg·giờ/mL, từ khoảng 250 pg·giờ/mL đến khoảng 550 pg·giờ/mL, từ khoảng 300 pg·giờ/mL đến khoảng 550 pg·giờ/mL, từ khoảng 300 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, từ khoảng 350 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, từ khoảng 400 pg·giờ/mL đến khoảng 500 pg·giờ/mL, hoặc từ khoảng 420 pg·giờ/mL đến khoảng 480 pg·giờ/mL. Theo một số khía cạnh, $AUC_{0-\infty}$ trung bình hình học của dược phẩm sau khi dùng liều đơn là khoảng 439 pg·giờ/mL.

X. Đóng gói

Dạng bao gói và cách đóng gói của chế phẩm phối chế cũng là quan trọng để duy trì và phân phối sản phẩm nhất quán. Các phương pháp đóng gói theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng đồ chứa liều đơn duy nhất được tạo ra từ nhựa polyetylen tỷ trọng thấp (LDPE) trong suốt. Theo một số khía cạnh, các đồ chứa sử dụng một lần được tạo ra bằng quy trình thổi/nạp/bịt kín ("B/F/S" hoặc "BFS"). Theo một số khía cạnh, quy trình BFS được thực hiện trong môi trường vô trùng. Quy trình BFS là quy trình trong đó đồ chứa được tạo ra, được nạp, và được bịt kín trong một hệ liên tục, tự động, trong đó các thành phần bên trong được giữ vô trùng. Các lọ BFS được sản xuất liên tục trên máy mà đùn hạt nhựa ở nhiệt độ cao, làm cho nhựa vô trùng. Các hạt nhựa được cho vào phễu ở phía trên cùng của máy xuống bộ phận đùn nhờ trọng lực. Bộ phận đùn gia nhiệt hạt nhựa đến khoảng 170°C đến khoảng 230°C, làm nóng chảy hạt nhựa để tạo ra ống nhựa vô trùng được đùn (ống đúc thổi). Quy trình bắt đầu bằng cách làm nóng chảy và đùn nhựa polyetylen tỷ trọng thấp (LDPE) để tạo thành ống đúc thổi (dạng ống rỗng của nhựa nóng). Sau đó các khuôn bịt kín đóng lại, bịt kín các lọ, và các khuôn giải phóng ra các lọ được nạp và được bịt kín. Toàn bộ quy trình được thực hiện mà không có sự can thiệp của con người, do đó giảm nguy cơ nhiễm tạp. Các lọ BFS có thể được nạp ngược để đảm bảo sự nạp đồng nhất và được bịt kín để tạo thành "thẻ" chứa nhiều lọ nhỏ. Kỹ thuật đóng gói vô trùng là quan trọng khi thành phần bên trong không chứa các chất bảo quản hoặc các chất kháng vi sinh vật. Theo một số khía cạnh, lọ BFS có thể tích khoảng 0,1 mL, khoảng 0,2 mL, khoảng 0,3 mL, khoảng 0,4 mL, khoảng 0,5

mL, khoảng 0,6 mL, khoảng 0,7 mL, khoảng 0,8 mL, khoảng 0,9 mL, hoặc khoảng 1,0 mL. Theo một số khía cạnh, lọ BFS có thể tích khoảng 1 mL, khoảng 2 mL, khoảng 3 mL, khoảng 4 mL, khoảng 5 mL, khoảng 6 mL, khoảng 7 mL, khoảng 8 mL, khoảng 9 mL, hoặc khoảng 10 mL. Theo một số khía cạnh, lọ BFS có thể tích khoảng 0,5 mL. Theo một số khía cạnh, lọ BFS có thể tích khoảng 0,34 mL.

Sau khi đóng gói BFS, các đồ chứa có thể được bao gói trong túi lá kim loại để đóng gói riêng rẽ, và/hoặc được bao gói trong túi có khóa kéo chống trẻ em để ngăn chặn sự tiếp cận không mong muốn. Dược phẩm thường yêu cầu sự đóng gói sản phẩm tuân thủ theo các quy định của chính phủ để có các tính chất chống trẻ em để ngăn chặn trẻ nhỏ, ví dụ, trẻ 5 tuổi hoặc nhỏ hơn, khỏi tiếp cận sản phẩm mà có thể gây ra bệnh hoặc tổn thương nghiêm trọng. Cách khác, các đồ chứa có thể được bao gói trong túi lá kim loại chống trẻ em. Các vật liệu túi bao gói chống trẻ em có thể bao gồm PET, lá nhôm, và/hoặc chất bịt kín mà có thể cung cấp tính chống thủng, khả năng gia công, tính nguyên vẹn và tính chống trẻ em.

Sáng chế được minh họa tiếp bằng các ví dụ sau đây, các ví dụ này sẽ không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế. Nội dung của tất cả các tài liệu viện dẫn được nêu trong toàn bộ đơn sáng chế này được kết hợp chính xác vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chế phẩm

Dung dịch dùng cho mắt oxymetazolin hydroclorua, 0,1 % khối lượng, được sản xuất ở cỡ mẻ là 200 kg. Công thức mẻ sản xuất đối với sản phẩm thuốc này được cung cấp trong bảng 1.

Bảng 1: Công thức mẻ sản xuất đối với dung dịch dùng cho mắt Oxymetazolin HCl, 0,1 % khối lượng

Thành phần	Tiêu chuẩn chất lượng	Chức năng	Lượng trên mỗi mẻ	Lượng (mg/mL)	Lượng (mg/đơn vị liều lượng)
Oxymetazolin Hydroclorua	USP	Hoạt tính	200,00 g*	1,00	0,34
Natri Clorua	USP	Tá dược	1280,00 g	6,40	2,18
Kali Clorua	USP	Tá dược	150,00 g	0,75	0,26
Canxi Clorua, Dihydrat	USP	Tá dược	96,00 g	0,48	0,16
Magie clorua Hexahydrat	USP	Tá dược	60,00 g	0,30	0,10
Natri Axetat Trihydrat	USP	Tá dược	780,00 g	3,90	1,33
Natri xitrat	NF	Tá dược	340,00 g	1,70	0,58
Hypromelloza ** (Methocel E4M)	USP	Tá dược	1000,00 g	5,00	1,70
Axit clohydric	NF	Chất điều chỉnh độ pH	25 mL	Điều chỉnh độ pH đến 6,3 đến 6,5	Điều chỉnh độ pH đến 6,3 đến 6,5
Nước để tiêm	USP	Chất pha loãng	Lượng vừa đủ đến 200 kg	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ đến 0,34 mL
Nitơ (được lọc vô trùng)	NF	Khí nạp và hỗ trợ	Không khả dụng	Không khả dụng	Không khả dụng

* Được điều chỉnh dựa trên giá trị thử nghiệm

**Điều chỉnh để bù cho 5 kg sạch

Những cải tiến về chế phẩm phối chế đã được theo đuổi trong nỗ lực để cải thiện sự hấp thụ tổng thể của oxymetazolin trong mắt mà không cần sử dụng chất bảo quản. Chế phẩm tá dược lỏng là dung dịch muối cân bằng được dự tính để rửa mắt mà được

tạo độ pH sinh lý và nồng độ muối đẳng trương. Việc bổ sung hypromelloza tá được, mà là chất cải biến độ nhớt, giúp có thêm thời gian lưu trong mắt, cũng như tăng cường sự thoải mái cho mắt. Tám mề phát triển được thử nghiệm sử dụng Hypromelloza (HPMC) hoặc Natri Carboxymetyl-xenluloza (NA CMC). Tác dụng của thay đổi này đối với độ pH được xác định rõ. Các nghiên cứu độ ổn định được tiến hành ở $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối 40%, $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối 25% NMT, và 55°C /độ ẩm tương đối môi trường. Các thành phần và các kết quả của các thử nghiệm này, bao gồm dữ liệu thử nghiệm độ ổn định 3 tháng, có thể được thấy trên bảng 2 và bảng 3 dưới đây:

Bảng 2: Thành phần (% khối lượng/khối lượng) của tám mề phát triển (cỡ mề ~ 91 đến 172 g)

Thành phần	Lot EPS-352-057	Lot EPS-352-059	Lot EPS-352-060	Lot EPS-352-061	Lot EPS-352-062	Lot EPS-352-065	Lot EPS-357-036	Lot EPS-357-039
Natri Clorua	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%
Kali Clorua	0,075 %	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%
Canxi Clorua	0,048 %	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%
Magie clorua	0,030 %	0,030%	0,030%	0,030%	0,030%	0,030%	0,030%	0,030%
Natri axetat	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%
Natri xitrat	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%
HPMC (Hypromelloza)	-	1,0%	-	0,5%	-	-	-	-
Natri Carboxymetyl-xeluloza	1,0%	-	0,5%	-	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
pH	7,2	7,2	7,2	7,2	5,5	6,0	6,5	7,0
Nước để tiêm	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ

Bảng 3: Dữ liệu ban đầu đối với tám mẻ phát triển (cỡ mẻ ~ 91 đến 172 g)

ID chế phẩm	Nồng độ Oxymetazolin (mg/mL)	pH	Độ thẩm thấu (mOsm/kg)	Nồng độ Oxymetazolin (mg/mL) Thử nghiệm độ ổn định 3 tháng ở 25°C±2°C/ độ ẩm tương đối 40%	Nồng độ Oxymetazolin (mg/mL) Thử nghiệm độ ổn định 3 tháng ở 40°C±2°C/ độ ẩm tương đối 25% NMT
EPS-352-057 (1% Na CMC)	0,99	6,6	326	0,99	0,97
EPS-352-059 (1% HPMC)	0,90	6,5	314	0,94	0,91
EPS-352-060 (0,5% Na CMC)	0,99	6,5	313	0,98	0,99
EPS-352-061 (0,5% HPMC)	0,95	6,5	308	0,96	0,95
EPS-352-062 (0,25% Na CMC; pH 5,5)	0,97	5,6	301	0,98	1,00
EPS-352-065 (0,25% Na CMC; pH 6,0)	0,99	5,8	309	0,99	1,00
EPS-357-036 (0,25% Na CMC; pH 6,5)	0,97	6,0	302	0,98	0,95
EPS-357-039 (0,25% Na CMC; pH 7,0)	1,00	6,6	305	0,99	0,97

Ví dụ 2

Phân tích dược động học

Dữ liệu dược động học dưới đây được tạo ra dựa vào liều một giọt cho mỗi mắt, mỗi giọt chứa khoảng 0,035 mg oxymetazolin HCl, để tổng cộng là 0,07 mg oxymetazolin HCl.

Các thông số $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$, và $T_{\max}$ được đánh giá dựa trên tập hợp thử nghiệm gồm 24 bệnh nhân.

Thử nghiệm được thực hiện để xác định nồng độ oxymetazolin trung bình trong huyết tương sau khi dùng liều đơn của dung dịch Oxymetazolin HCl dùng cho mắt, 0,1 % khối lượng. Kết quả của nghiên cứu được mô tả chi tiết trên Fig.1, bảng 4, và bảng 5.

Bảng 4: Tổng kết các thông số dược động học sau khi dùng Oxymetazolin cho mắt của các tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh, Nghiên cứu dược động học

Thông số	Thử nghiệm				Giá trị trung bình hình học
	n	Trung bình	SD (độ lệch chuẩn)	CV%	
t _{max} (h) ^a	23	2,00 (0,500 – 12,0)			-
C _{max} (pg/mL)	23	30,5	12,7	41,8	28,3184
AUC _{0-t_ldc}	23				367,5829
(giờ*pg/mL)		400	188	47,1	
AUC _{inf} (giờ*pg/mL)	19	468	214	45,7	438,9934
AUC%extrap	21	12,4	5,41	43,7	-
kel (h ⁻¹)	21	0,084			-
		1	0,0190	22,6	
t _{1/2} (h) ^b	21	8,25	-	-	-

Nhóm điều trị A: một giọt oxymetazolin HCl (dung dịch dùng cho mắt, 0,1 % khối lượng) cho mỗi mắt (Thử nghiệm)

Lưu ý: Các thông số dược động học được trình bày dưới dạng trung bình số học, độ lệch chuẩn (standard deviation - SD), và hệ số biến thiên (coefficient of variation - CV%) trừ khi được lưu ý theo cách khác.

Các giá trị AUC_{inf} với sự ngoại suy > 20% được loại trừ khỏi phép thống kê tổng kết.

^a t_{max} được biểu thị dưới dạng số trung vị (tối thiểu – tối đa)

^b t_{1/2} được biểu thị dưới dạng trung bình điều hòa

Bảng 5. Tổng kết dữ liệu nồng độ oxymetazolin-thời gian sau khi dùng liều đơn của dung dịch oxymetazolin HCl dùng cho mắt, 0,1%; Nhóm điều trị A

Điều trị	Thời gian (giờ)	n	Trung bình (pg/mL)	SD (pg/mL)	CV %	Tối thiểu (pg/mL)	Trung vị (pg/mL)	Tối đa (pg/mL)
A	0,00	23	0,00	0,00	NC	0,00	0,00	0,00
	0,17	23	11,6	6,45	55,4	4,64	11,1	29,4
	0,33	23	16,4	7,51	45,8	4,44	14,1	32,5
	0,50	23	18,8	7,02	37,4	8,73	18,1	33,5
	0,75	23	19,7	7,05	35,7	9,91	17,9	34,8
	1,00	23	20,2	7,90	39,1	9,37	17,6	39,0
	1,50	23	23,3	10,8	46,4	7,15	21,8	54,7
	2,00	23	23,0	8,27	35,9	7,82	23,8	48,6
	3,00	23	24,4	9,25	37,9	8,54	23,6	50,0
	4,00	23	25,8	12,3	47,7	9,87	21,5	51,8
	6,00	23	22,7	11,7	51,4	9,12	17,9	58,4
	8,00	23	19,7	10,2	51,5	9,01	18,3	50,6
	12,00	23	13,8	7,42	53,9	6,40	12,6	39,0
	16,00	23	11,3	6,88	60,7	4,36	10,1	35,2
	24,00	23	6,37	4,75	74,5	0,00	5,76	21,9
	30,00	23	3,36	3,44	102	0,00	3,36	12,9
	36,00	23	1,21	2,35	195	0,00	0,00	9,01

Ví dụ 3

Dữ liệu pha 3, Nghiên cứu 1

Nghiên cứu 1: Nghiên cứu này là nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên hóa, mù đôi, đối chứng bằng giả dược, nghiên cứu pha 3 về độ an toàn và hiệu quả của việc điều trị dùng liều một lần mỗi ngày (QD) (một giọt mỗi mắt) bằng dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1% so với tá dược lỏng ở các đối tượng bị chứng sa mí mắt mắc phải. Tổng cộng 140 đối tượng được ngẫu nhiên hóa với tỷ lệ khoảng 2:1 gồm: oxymetazolin hydroclorua 0,1 % khối lượng QD (N = 94); Tá dược lỏng (N = 46) ở 16 vị trí. Oxymetazolin hydroclorua được dùng tại chỗ trong 42 ngày (6 tuần). Nghiên cứu được thực hiện trong 2 giai đoạn; Giai đoạn 1 (độ an toàn và hiệu quả) là trong thời gian 2 tuần, và Giai đoạn 2 (độ an toàn kéo dài và sự thoải mái) là trong thời gian 4 tuần. Độ tuổi trung bình của các đối tượng là 64,2 năm.

3.2 Hiệu quả

Hiệu quả được đánh giá bằng LPFT (chính) và số đo ảnh của MRD-1. Điểm cuối về hiệu quả chính được sắp xếp theo thứ bậc để so sánh oxymetazolin hydroclorua so với tá dược lỏng đối với sự tăng trung bình từ điểm cơ sở (Ngày 1 Giờ 0) về số lượng điểm nhìn thấy được trên 4 hàng trên cùng của LPFT trong mắt nghiên cứu ở:

1. Giờ 6 vào Ngày 1
2. Giờ 2 vào Ngày 14

Nghiên cứu này đã được hoàn thành và kết quả được trình bày dưới đây. Sự tăng về số lượng điểm nhìn thấy trong thị trường bên trên (thay đổi về LPFT) ở cả hai mốc thời gian trong nhóm oxymetazolin hydroclorua so với nhóm tá dược lỏng là có ý nghĩa thống kê, điều này thể hiện rằng sự cải thiện thị trường bên trên là rõ ràng ở 6 giờ sau khi dùng liều ở Ngày 1 và 2 giờ sau khi dùng liều ở Ngày 14, bảng 6. Thay đổi trung bình từ đường cơ sở đối với dữ liệu thị trường tại mốc thời gian Ngày 14, giờ 6, Ngày 14, giờ 8, và Ngày 42 có thể được thấy trên bảng 7.

Bảng 6: Quan sát được và thay đổi từ đường cơ sở về điểm trung bình nhìn thấy được trong thị trường bên trên trong LPFT ở mắt nghiên cứu tại mốc thời gian hiệu lực chính (Tập hợp ITT), Nghiên cứu 1

Thông số	Các điểm nhìn thấy trong thị trường bên trên		Chênh lệch trung bình, Giá trị P^a [95% CI] Giá trị P^b
	Thử nghiệm N = 94	Tá được lông N = 46	Thử nghiệm so với tá được lông
Điểm trung bình tại đường cơ sở (SD)	17 (4,41)	1(5,21)	–
Điểm trung bình tại các mốc thời gian hiệu lực chính			
N	94	46	
Ngày 1, Giờ 6, giá trị trung bình quan sát được (SD)	22,2 (6,18)	18,4 (6,01)	
Thay đổi trung bình từ đường cơ sở (SD)	5,2 (5,97)	1,5 (3,93)	3,67, < 0,0001 ^a , [2,00, 5,34] 0,0002 ^b
N	91	46	
Ngày 14, Giờ 2, giá trị trung bình quan sát được (SD)	23,4 (5,60)	19,1 (6,13)	
Thay đổi trung bình từ đường cơ sở (SD)	6,4 (5,04)	2,2 (5,80)	4,20, < 0,0001 ^a , [2,30, 6,10] < 0,0001 ^b

CI = khoảng tin cậy (confidence interval); ITT = dự định điều trị (intent-to-treat);

LPFT = Kiểm tra trường ngoại vi Leicester (Leicester Peripheral Field Test); SD = độ lệch chuẩn (standard deviation)

^a giá trị P = kiểm định t 2 chiều

^b giá trị P = kiểm định Wilcoxon

Bảng 7: Thay đổi trung bình từ đường cơ sở về khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (Marginal Reflex Distance 1) ở mắt nghiên cứu (tập hợp ITT), Nghiên cứu 1

Thông số	Thử nghiệm N = 94	Tá dược lỏng N = 46	Chênh lệch trung bình, giá trị P^a [95% CI] <i>Giá trị P^b</i>
			Thử nghiệm so với tá dược lỏng
MRD-1 trung bình tại đường cơ sở, mm (SD)	1,16 (0,661)	1,03 (0,678)	—
Thay đổi trung bình về MRD-1 từ đường cơ sở ở mốc thời gian hiệu lực chính, mm (SD)			
Ngày 1, Giờ 6	n = 94 0,94 (0,924)	n = 46 0,67 (1,001)	0,27, 0,1198 ^a , [-0,07, 0,61] 0,0276 ^b
Ngày 14, Giờ 2	n = 91 1,09 (0,799)	n = 46 0,58 (0,875)	0,52, 0,0007 ^a , [0,22, 0,81] 0,0004 ^b
Thay đổi trung bình về MRD-1 từ đường cơ sở tại mốc thời gian còn lại sau khi dùng liều, mm (SD)			
Ngày 1, Giờ 2	n = 94 0,99 (0,776)	n = 46 0,50 (0,803)	0,49, 0,0007 ^a , [0,21, 0,77] < 0,0001 ^b
Ngày 1, Giờ 8	n = 94 0,93 (0,958)	n = 46 0,70 (0,771)	0,24, 0,1491 ^a , [-0,09, 0,56] 0,1701 ^b
Ngày 14, Giờ 6	n = 92 1,03 (0,856)	n = 45 0,70 (0,985)	0,33, 0,0477 ^a , [0,00, 0,65] 0,0101 ^b
Ngày 14, Giờ 8	n = 91 0,88 (0,857)	n = 45 0,68 (1,023)	0,20, 0,2295 ^a , [-0,13, 0,53] 0,1511 ^b
Ngày 42	n = 91 1,25 (1,036)	n = 45 0,79 (1,020)	0,46, 0,0160 ^a , [0,09, 0,83] 0,0113 ^b

CI = khoảng tin cậy (confidence interval); ITT = dự định điều trị (intent-to-treat); MRD -1 = khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (marginal reflex distance -1); SD = độ lệch chuẩn (standard deviation)

^a giá trị P = kiểm định t 2 chiều

^b giá trị P = kiểm định Wilcoxon

Ví dụ 4

Dữ liệu pha 3, Nghiên cứu 2

Nghiên cứu 2: Nghiên cứu này là nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên hóa, mù đôi, đối chứng bằng giả dược, nghiên cứu pha 3 về độ an toàn và hiệu quả của việc điều trị dùng liều một lần mỗi ngày (QD) (một giọt mỗi mắt) bằng oxymetazolin hydroclorua so với tá dược lỏng ở các đối tượng bị chứng sa mí mắt mắc phải. Tổng cộng 164 đối tượng được ngẫu nhiên hóa với tỷ lệ khoảng 2:1 gồm: oxymetazolin hydroclorua 0,1 % khối lượng QD (N = 109); Tá dược lỏng (N = 55) ở 27 vị trí. Oxymetazolin hydroclorua 0,1 % khối lượng được dùng tại chỗ trong 42 ngày (6 tuần). Nghiên cứu được thực hiện trong 2 giai đoạn; Giai đoạn 1 (độ an toàn và hiệu quả) là trong thời gian 2 tuần, và Giai đoạn 2 (độ an toàn kéo dài và sự thoải mái) là trong thời gian 4 tuần. Độ tuổi trung bình của các đối tượng là 63,5 năm. Một đối tượng là trẻ hơn 18 tuổi.

4.1 Hiệu quả

Hiệu quả được đánh giá bằng LPFT (chính) và số đo ảnh của MRD-1. Điểm cuối về hiệu quả chính được sắp xếp theo thứ bậc để so sánh oxymetazolin hydroclorua so với tá dược lỏng đối với sự tăng trung bình từ điểm cơ sở (Ngày 1 Giờ 0) về số lượng điểm nhìn thấy được trên 4 hàng trên cùng của LPFT trong mắt nghiên cứu ở:

1. Giờ 6 vào Ngày 1
2. Giờ 2 vào Ngày 14

Kết quả được thể hiện dưới đây. Sự tăng về số lượng điểm nhìn thấy trong thị trường bên trên (thay đổi về LPFT) ở cả hai mốc thời gian trong nhóm oxymetazolin hydroclorua so với nhóm tá dược lỏng là có ý nghĩa thống kê, điều này thể hiện rằng sự cải thiện thị trường bên trên là rõ ràng ở 6 giờ sau khi dùng liều ở Ngày 1 và 2 giờ sau khi dùng liều ở Ngày 14, bảng 8.

Số đo ảnh của MRD-1 cũng thể hiện tác dụng tích cực với việc điều trị bằng oxymetazolin hydroclorua. Sự tăng ở LPFT trong nhóm oxymetazolin hydroclorua là lớn hơn về mặt số lượng so với ở nhóm Tá dược lỏng ở tất cả các mốc thời gian sau khi dùng liều. Sự tăng MRD-1 lớn hơn được thấy đối với nhóm oxymetazolin hydroclorua so với nhóm Tá dược lỏng ở tất cả các mốc thời gian sau khi dùng liều trong 6 tuần, bảng 9. Giá trị MRD-1 gia tăng được quan sát ở 5 phút sau khi dùng liều thể hiện sự bắt đầu tác dụng khoảng 5 phút.

4.2 Độ an toàn

Oxymetazolin hydroclorua là dung nạp tốt, và tất cả các tác dụng phụ (AE- Adverse Event) mà quan sát được chủ yếu là ở cường độ nhẹ.

4.3 Kết quả

LPFT được thực hiện bằng cách sử dụng máy phân tích thị trường Humphrey. Đây là thử nghiệm sàng lọc được hiệu chỉnh theo tuổi tác với chiến lược ba vùng. Ba mươi lăm điểm được kiểm tra trong trường bên trên trong khi 14 điểm được kiểm tra trong trường bên dưới. Tối đa 48° được kiểm tra trong thị trường bên trên. Tâm cố định được dịch chuyển 15° xuống bên dưới để cho phép kiểm tra trường bên trên tối đa (Ho et al., 2011). Kiểm tra trường bên dưới đóng vai trò là tham chiếu nhưng không được sử dụng trong phân tích. Lưới tọa độ kiểm tra trường ngoại vi Leicester đại diện có thể được thấy trên Fig.2. Các đối tượng giữ cằm và trán của họ dựa vào phần tựa cằm và trán, và giữ cho lông mày của họ được thư giãn. Các đối tượng nhìn vào mục tiêu cố định trong suốt bài kiểm tra. Kính hiệu chỉnh là không cần thiết đối với LPFT trừ khi đối tượng sẽ gặp khó khăn khi nhìn mục tiêu nếu không có kính hiệu chỉnh này (ví dụ, cận thị nặng, viễn thị nặng, hoặc loạn thị nặng)

Bảng 8: Quan sát được và thay đổi từ đường cơ sở về điểm trung bình nhìn thấy được trong thị trường bên trên trong LPFT ở mắt nghiên cứu tại mốc thời gian hiệu lực chính (Tập hợp ITT), Nghiên cứu 2

Thông số	Các điểm nhìn thấy trong thị trường bên trên		Chênh lệch trung bình, (95% CL), giá trị p ^a giá trị p ^b
	Oxymetazolin Hydroclorua N = 109	Tá được lỏng N = 55	Oxymetazolin Hydroclorua so với tá được lỏng
Điểm trung bình tại đường cơ sở (SD)	17,6 (4,92)	17,6 (5,48)	
Điểm trung bình tại các mốc thời gian hiệu lực chính			
Ngày 1, Giờ 6, giá trị trung bình quan sát được (SD)	23,9 (6,67)	19,7 (6,16)	
Thay đổi trung bình từ đường cơ sở (SD)	6,3 (6,72)	2,1 (4,28)	4.23 (2.36, 6.09), <0,0001 ^a <0,0003 ^b
Ngày 14, Giờ 2, giá trị trung bình quan sát được (SD)	25,3 (6,35)	20,0 (5,84)	
Thay đổi trung bình từ đường cơ sở (SD)	7,7 (6,41)	2,4 (5,26)	5,30 (3,45, 7,14), <0,0001 ^a <0,0003 ^b

CL = giới hạn tin cậy (confidence limit); ITT = dự định điều trị (intent-to-treat); SD = độ lệch chuẩn (standard deviation)

^a giá trị p (kiểm định t 2 chiều) thu được từ mô hình ANCOVA với việc điều trị là yếu tố cố định và điểm cơ sở là đồng tham số

^b giá trị p (kiểm định tổng hạng Wilcoxon)

Dữ liệu bổ sung từ LPFT trên đây được mô tả chi tiết dưới đây trong bảng 9:

Bảng 9: Thay đổi trung bình từ đường cơ sở về khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (Marginal Reflex Distance 1) ở mắt nghiên cứu (tập hợp ITT), Nghiên cứu 2

Thông số	Oxymetazolin Hydroclorua N = 109	Tá dược lỏng N = 55	Chênh lệch trung bình, (95% CL), giá trị p ^a giá trị p ^b
			Oxymetazolin Hydroclorua so với tá dược lỏng
MRD-1 trung bình tại đường cơ sở, mm (SD)	1,04 (0,735)	1,07 (0,697)	—
Thay đổi trung bình về MRD-1 từ đường cơ sở ở mốc thời gian hiệu lực chính, mm (SD)			
Ngày 1, 5 phút	0,59 (0,721)	0,20 (0,571)	0,38, (0,16, 0,59), 0,0007 ^a 0,0007 ^b
Ngày 1, 15 phút	0,93 (0,811)	0,32 (0,641)	0,60, (0,36, 0,84), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 1, 2 giờ	1,05 (0,903)	0,33 (0,555)	0,71, (0,45, 0,96), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 1, 6 giờ	0,98 (0,867)	0,35 (0,567)	0,61, (0,37, 0,86), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 14, 0 giờ	0,37 (0,805)	0,40 (0,743)	-0,04, (-0,29, 0,22), 0,7800 ^a 0,9648 ^b
Ngày 14, 5 phút	0,77 (0,853)	0,42 (0,775)	0,33, (0,07, 0,60), 0,0151 ^a 0,0115 ^b
Ngày 14, 15 phút	1,11 (0,922)	0,41 (0,833)	0,68, (0,39, 0,97), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 14, 2 giờ	1,22 (0,926)	0,43 (0,734)	0,78, (0,50, 1,06), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 14, 6 giờ	1,06 (0,902)	0,47 (0,737)	0,58, (0,31, 0,85), <0,0001 ^a <0,0001 ^b
Ngày 42, 5 phút	0,86 (0,849)	0,42 (0,799)	0,42, (0,15, 0,68), 0,0020 ^a 0,0033 ^b
Ngày 42, 15 phút	1,04 (0,912)	0,47 (0,926)	0,55, (0,26, 0,84), 0,0003 ^a 0,0005 ^b

CL = giới hạn tin cậy (confidence limit); ITT = dự định điều trị (intent-to-treat); MRD -1 = khoảng cách từ điểm phản quang trên giác mạc đến giữa bờ mi trên 1 (marginal reflex distance 1); SD = độ lệch chuẩn (standard deviation)

^a giá trị p (kiểm định t 2 chiều) thu được từ mô hình ANCOVA với việc điều trị là yếu tố cố định và điểm cơ sở là đồng tham số

^b giá trị p (kiểm định tổng hạng Wilcoxon)

Ví dụ 5

Độ ổn định của chế phẩm phối chế Oxymetazolin HCl

Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện đối với các dạng bào chế oxymetazolin hydroclorua trong suốt khoảng thời gian 24 tháng ở độ ẩm tương đối 40%. Kết quả của thử nghiệm độ ổn định được thể hiện dưới đây trong bảng 10, và dữ liệu độ ổn định của tá dược lỏng có thể được thấy trong bảng 11.

Bảng 10: Kết quả độ ổn định mỗi 6 tháng ở 25°C/ độ ẩm tương đối 40%

Thử nghiệm	Phương pháp	Mô tả đề xuất	Mốc thời gian (tháng)				
			0	6	12	18	24
Hình thức	EPS TP-042	Dung dịch không màu, trong suốt Không có hạt hay sự kết tinh bất kỳ	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
pH	EPS SOP SAS-013	5,8-6,8	6,5	6,4	6,5	6,5	6,4
Độ thẩm thấu	EPS SOP SAS-005	290 - 330 mOsm/kg	315	304	320	300	318
Độ nhớt	EPS SOP SAS-057	5 - 25 cp	24,9	NT	NT	NT	NT
Thử nghiệm	EPS TP-101	90,0 - 110,0% của giá trị yêu cầu trên nhãn (1,0mg/mL)	99,1%	96,5%	95,9%	95,2%	93,9%
ID bằng HPLC	EPS TP-101 (USP)	Phù hợp	Phù hợp	NT	NT	NT	NT
Các chất liên quan	EPS TP-113	TBD (0,05% giới hạn báo cáo)					
		cá thể không xác định RRT = 0,42	NT	NT	ND	0,13%	ND
		cá thể không xác định RRT = 0,50	NT	NT	0,46%	0,73%	0,13%
		cá thể không xác định RRT = 0,54 - 0,57	NT	NT	0,53%	0,79%	0,87%
		cá thể không xác định RRT = 0,61 - 62	NT	NT	ND	ND	0,90
		cá thể không xác định	NT	NT	0,60%	0,79%	ND

		RRT = 0,81 - 0,86					
		cá thể không xác định RRT = 1,2	NT	NT	0,07%	ND	1,01%
		cá thể không xác định RRT = 1,9	NT	NT	0,09%	0,10%	0,10%
		Tổng lượng các chất liên quan (Kết quả báo cáo)	NT	NT	1,68%	2,61%	3,07%
Vật chất dạng hạt	EPS TP-034 hiển vi	$\geq 10\mu\text{m}$ NMT 50 trên ml	1	NT	NT	NT	NT
		$\geq 25\mu\text{m}$ NMT 50 trên ml	0	NT	NT	NT	NT
		$\geq 50\mu\text{m}$ NMT 50 trên ml	0	NT	NT	NT	NT
NT = không được thử nghiệm							

Bảng 11: Kết quả độ ổn định mỗi 6 tháng ở 25°C/ độ ẩm tương đối 40%
(Tá được lỏng)

Thử nghiệm	Phương pháp	Mô tả đề xuất	Mốc thời gian (tháng)				
			0	6	12	18	24
Hình thức	EPS TP-042	Dung dịch không màu, trong suốt không có hạt hay sự kết tinh bất kỳ	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
pH	EPS SOP SAS-013	5,8-6,8	6,5	6,2	6,4	6,4	6,5
Độ thẩm thấu	EPS SOP SAS-005	290 - 330 mOsm/kg	312	306	313	296	311
Độ nhớt	EPS SOP SAS-057	5 - 25 cp	18,4	NT	NT	NT	NT
Thử nghiệm	EPS TP-101	90,0 - 110,0% của giá trị yêu cầu trên nhãn (1,0mg/mL)	0,0%	NT	NT	NT	NT
ID bằng HPLC	EPS TP-101 (USP)	Phù hợp (không phát hiện được)	Phù hợp	NT	NT	NT	NT
Vật chất dạng hạt	EPS TP-034 Hiện vi	≥ 10µm NMT 50 trên ml	1	NT	NT	NT	NT
		≥ 25µm NMT 5 trên ml	0	NT	NT	NT	NT
		≥ 50µm NMT 2 trên ml	0	NT	NT	NT	NT

NT = không được thử nghiệm

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua là ổn định qua năm mốc thời gian được đo ở 0 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng, và 24 tháng, điều này thể hiện độ ổn định và thời hạn sử dụng đối với các dạng bào chế là tốt.

Ví dụ 6

Thử nghiệm độ ổn định đối với nguồn cung cấp Oxymetazolin HCl trên lâm sàng

Các chế phẩm phối chế oxymetazolin hydroclorua được bào chế theo bảng 12. Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện đối với các dạng bào chế oxymetazolin trong suốt khoảng thời gian 24 và 30 tháng.

Bảng 12: Tổng kết các mẻ được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1% (RVL-1201)

Số mẻ	Hoạt chất hoặc tá dược lỏng	Cỡ mẻ	Đồ chứa/bao gói ngăn/Nạp
1680614	Hoạt chất	3 L	ống nhỏ giọt dung tích 1 ml, nạp 0,7 mL
1680615	Tá dược lỏng	3 L	ống nhỏ giọt dung tích 1 ml, nạp 0,7 mL
RD427	Hoạt chất	150 kg	0,5 mL BFS trong túi lá kim loại, nạp 0,34 mL
RD425	Tá dược lỏng	150 kg	0,5 mL BFS trong túi lá kim loại, nạp 0,34 mL
R80261	Hoạt chất	200 kg	0,5 mL BFS trong túi lá kim loại, nạp 0,34 mL
R80251	Tá dược lỏng	200 kg	0,5 mL BFS trong túi lá kim loại, nạp 0,34 mL

Ba mẻ xử lý một bước, quy mô thương mại (R60681, R60701, và R60711) được thử nghiệm khi kết thúc thời hạn sử dụng, và kết quả chứng minh thời hạn sử dụng 24 tháng đề xuất. Dữ liệu độ ổn định 24 tháng và 30 tháng được thể hiện trên các FIG. 3A-3B, 4A-4B, và 5A-5B đối với mỗi mẻ (lần lượt là R60681, R60701, và R60711).

Trong bản mô tả này, các công bố khác nhau được tham chiếu trong ngoặc đơn bằng tên tác giả và ngày công bố, hoặc bằng số bằng sáng chế hoặc số công bố bằng sáng chế. Toàn bộ nội dung bộc lộ của những công bố này được kết hợp vào đơn sáng chế này bằng cách viện dẫn để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật đã biết đối với người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực vào thời điểm sáng chế được mô tả và yêu cầu bảo hộ ở đây. Tuy nhiên, sự trích dẫn của một tài liệu viện dẫn ở đây không được hiểu như là thừa nhận rằng tài liệu viện dẫn như vậy là tình trạng kỹ thuật của sáng chế này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Đồ chứa sử dụng một lần chứa chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa:
 - a) khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua;
 - b) khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua;
 - c) khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua;
 - d) khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat;
 - e) khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat;
 - f) khoảng 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và khoảng 0,17 % khối lượng natri xitrat; và
 - g) khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza;trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,8 đến khoảng 6,8, trong đó chế phẩm phối chế này có độ nhớt từ khoảng 15 cP đến khoảng 35 cP, trong đó chế phẩm phối chế này là ổn định ở 25°C và độ ẩm tương đối 40% trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng, và trong đó chế phẩm phối chế này không chứa chất bảo quản.
2. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 1, trong đó chế phẩm phối chế còn chứa chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric, axit fumaric, axit phosphoric, canxi axetat, canxi cacbonat, amoni bicarbonat, amoni sulfat, natri hydroxit, amoni hydroxit, amoni phosphat, và kết hợp của chúng.
3. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 2, trong đó chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric.
4. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 1, trong đó thể tích của đồ chứa sử dụng một lần là khoảng 0,5 mL.
5. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 4, trong đó đồ chứa sử dụng một lần nằm trong túi chống trẻ em.

6. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 1, trong đó đồ chứa sử dụng một lần phân phối khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trên một giọt.
7. Chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý chứa:
- a) khoảng 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua;
 - b) khoảng 0,64 % khối lượng natri clorua;
 - c) khoảng 0,075 % khối lượng kali clorua;
 - d) khoảng 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat;
 - e) khoảng 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat;
 - f) khoảng 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và khoảng 0,17 % khối lượng natri xitrat;
 - g) khoảng 0,5 % khối lượng hypromelloza;
 - h) chất điều chỉnh độ pH; và
 - i) nước vừa đủ;
- trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,8 đến khoảng 6,8, trong đó chế phẩm phối chế này có độ nhớt từ khoảng 15 cP đến khoảng 35 cP, và trong đó chế phẩm phối chế này là ổn định ở 25°C và độ ẩm tương đối 40% trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng.
8. Đồ chứa sử dụng một lần chứa chế phẩm phối chế theo điểm 7.
9. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 8, trong đó thể tích của đồ chứa sử dụng một lần là khoảng 0,5 mL.
10. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 8, trong đó đồ chứa sử dụng một lần nằm trong bao gói chống trẻ em.
11. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 8, trong đó đồ chứa sử dụng một lần phân phối khoảng 0,035 mg oxymetazolin hydroclorua trên một giọt.

12. Đồ chứa sử dụng một lần chứa chế phẩm phối chế dạng nước dùng cho mắt ổn định về mặt dược lý không chứa chất bảo quản, chứa:
- a) 0,1 % khối lượng oxymetazolin hydroclorua;
 - b) 0,64 % khối lượng natri clorua;
 - c) 0,075 % khối lượng kali clorua;
 - d) 0,048 % khối lượng canxi clorua dihydrat;
 - e) 0,03 % khối lượng magie clorua hexahydrat;
 - f) 0,39 % khối lượng natri axetat trihydrat và 0,17 % khối lượng natri xitrat; và
 - g) 0,5 % khối lượng hypromelloza;
- trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,8 đến khoảng 6,8, trong đó chế phẩm phối chế này có độ nhớt từ khoảng 15 cP đến khoảng 35 cP, và trong đó chế phẩm phối chế này là ổn định ở 25°C và độ ẩm tương đối 40% trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng.
13. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 1, trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.
14. Chế phẩm phối chế theo điểm 7, trong đó chế phẩm phối chế này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.
15. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 12, trong đó chế phẩm phối chế có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,3 đến khoảng 6,5.
16. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 1, trong đó natri xitrat là natri xitrat dihydrat.
17. Chế phẩm phối chế theo điểm 7, trong đó natri xitrat là natri xitrat dihydrat.
18. Đồ chứa sử dụng một lần theo điểm 12, trong đó natri xitrat là natri xitrat dihydrat.
19. Chế phẩm phối chế theo điểm 7, trong đó chất điều chỉnh độ pH là axit clohydric.

1/8

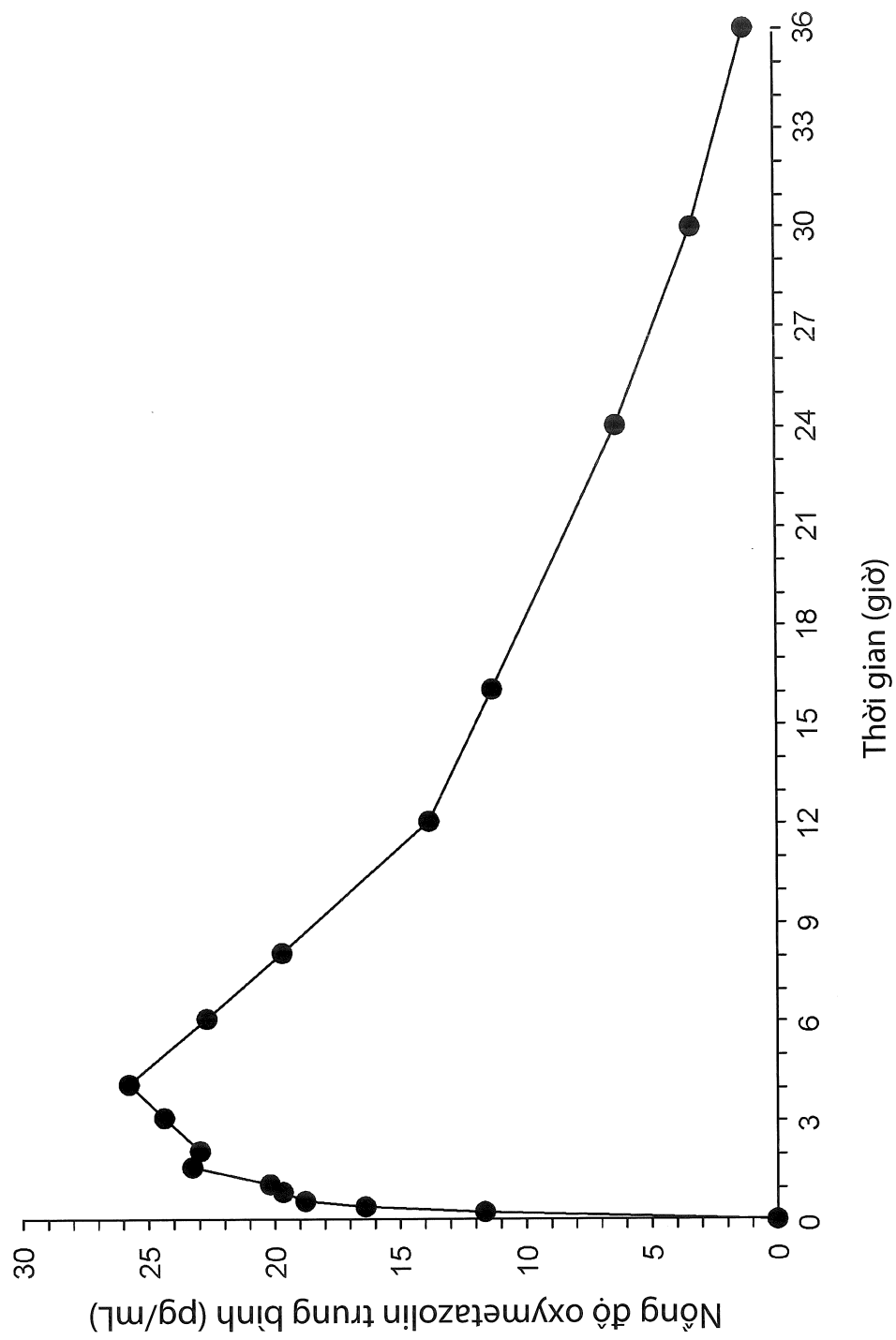


FIG. 1

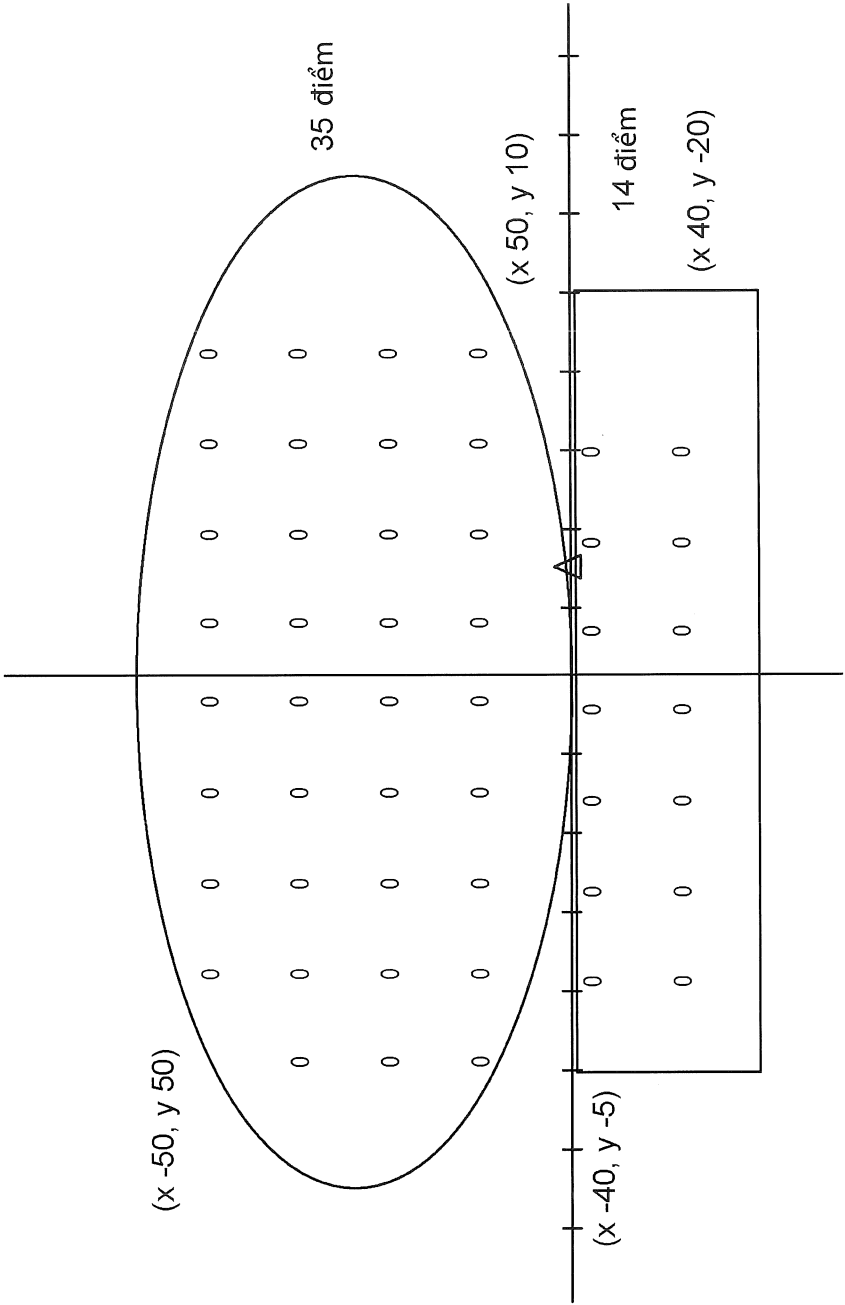


FIG. 2

3/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60681

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /Độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT	THỬ NGHIỆM	MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
1	Mô tả	Dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt, không có hạt hay sự kết tinh bất kỳ	CTM-SC-AS-6714	Phù hợp	Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			12/12/18	02/07/19
2	Độ thẩm thấu	290 – 365 mOsm/kg	SOP-SC-AS-6428	337 mOsm/kg	325 mOsm/kg
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			10/12/18	07/07/19
3	pH	5,8-6,8	SOP-SC-AS-6112	6,4	6,4
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			13/12/18	03/07/19
4	Thử nghiệm	90,0 - 110,0% của giá trị yêu cầu trên nhãn	CTM-SC-AS-6540	101,7%	104,4%
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			03/01/19	12/07/19
5	Chất liên quan	Mô tả:		1	1
	A. Hợp chất liên quan A	A. NMT 2,5%	CTM-SC-AS-6548	A. 1,0%	A. 0,5%
	B. Các chất đồng phân nhóm T-butyl được mono-hydroxyl hóa của Hợp chất liên quan A	B. NMT 1,0%		B. 0,1%	B. ND
	C. Imidazolin hydroxyl hóa	C. NMT 1,0%		C. 0,3%	C. ND
	D. Dẫn xuất hydroxylamin	D. NMT 1,0%		D. 0,5%	D. ND
	E. Oxymetazolin N-oxit	E. NMT 1,0%		E. 0,1%	E. ND
	F. Mỗi tạp chất không biết riêng rẽ	F. NMT 0,1%		F. < 0,1% (RRT 0,293)	F. 0,1% (RRT 0,305) < 0,1% (RRT 1,187) < 0,1% (RRT 1,236) < 0,1% (RRT 1,288) < 0,1% (RRT 1,414) 0,1% (RRT 1,610) 0,1% (RRT 1,827)
	G. Tổng lượng tạp chất	G. NMT 3,5%		G. 1,9%	G. 0,8%
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			03/01/19	19/07/19	
6	Độ nhớt	15-35 cP	CTM-SC-AS-6660	26 cP	26 cP
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			02/01/19	09/07/19

¹ Các chất liên quan được thử nghiệm theo CTM-SC-AS-6548.

FIG. 3A

4/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60681

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /Độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT	THỬ NGHIỆM	MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
7	Tồn thất khối lượng	NMT 5%	CTM-SC-AS-6509	0,4%	Không thử nghiệm
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			06/12/18	
8	Vật chất dạng hạt A. $\geq 10 \mu\text{m}$ B. $\geq 25 \mu\text{m}$ C. $\geq 50 \mu\text{m}$	Mô tả: A. NMT 50/mL B. NMT 5/mL C. NMT 2/mL	Phương pháp hiển vi USP <789>		A. 1 B. 0 C. 0
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				22/07/19
9	Thử nghiệm ngâm xâm nhập thuốc nhuộm	Không có bằng chứng trực quan về sự xâm nhập thuốc nhuộm và sự hấp thụ không xảy ra ở khoảng 665nm.	MTM-SC-MB-6380		Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				11/07/19
10	Mức độ vô trùng	Không quan sát thấy có sự phát triển của vi sinh vật	MTM-SC-MB-6308 USP<71>	Phù hợp	Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			01/01/19	19/07/19

FIG. 3B

5/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60701

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực (25°C±2°C/Độ ẩm tương đối 60% ± 5%)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT		MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
1	Mô tả	Dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt, không có hạt hay sự kết tinh bất kỳ	CTM-SC-AS-6714	Phù hợp	Phù hợp
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				12/12/18	02/07/19
2	Độ thẩm thấu	290 – 365 mOsm/kg	SOP-SC-AS-6428	322 mOsm/kg	341 mOsm/kg
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				10/12/18	07/07/19
3	pH	5,8-6,8	SOP-SC-AS-6112	6,3	6,4
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				13/12/18	03/07/19
4	Thử nghiệm	90,0 - 110,0% của giá trị yêu cầu trên nhãn	CTM-SC-AS-6540	102,9%	99,8%
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				03/01/19	12/07/19
5	Chất liên quan	Mô tả:	CTM-SC-AS-6548	1	1
	A. Hợp chất liên quan A	A. NMT 2,5%		A. 1,0%	A. 0,5%
	B. Các chất đồng phân nhóm T-butyl được mono-hydroxyl hóa của Hợp chất liên quan A	B. NMT 1,0%		B. 0,1%	B. ND
	C. Imidazolin hydroxyl hóa	C. NMT 1,0%		C. 0,3%	C. ND
	D. Dẫn xuất hydroxylamin	D. NMT 1,0%		D. 0,4%	D. ND
	E. Oxymetazolin N-oxit	E. NMT 1,0%		E. 0,1%	E. ND
	F. Mỗi tạp chất không biết riêng rẽ	F. NMT 0,1%		F. < 0,1% (RRT 0,293)	F. < 0,1% (RRT 1,186) < 0,1% (RRT 1,236) < 0,1% (RRT 1,287) < 0,1% (RRT 1,413) 0,1% (RRT 1,609) 0,1% (RRT 1,823)
	G. Tổng lượng tạp chất	G. NMT 3,5%		G. 1,9%	G. 0,7%
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				03/01/19	19/07/19
6	Độ nhớt	15-35 cP	CTM-SC-AS-6660	30 cP	26 cP
NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				02/01/19	09/07/19

¹ Các chất liên quan được thử nghiệm theo CTM-SC-AS-6548.

FIG. 4A

6/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60701

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /Độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT	THỬ NGHIỆM	MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
7	Tồn thất khối lượng	NMT 5,0%	CTM-SC-AS-6509	0,8%	Không thử nghiệm
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			06/12/18	
8	Vật chất dạng hạt A. $\geq 10 \mu\text{m}$ B. $\geq 25 \mu\text{m}$ C. $\geq 50 \mu\text{m}$	Mô tả: A. NMT 50/mL B. NMT 5/mL C. NMT 2/mL	Phương pháp hiển vi USP <789>		A. 1 B. 1 C. 0
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				22/07/19
9	Thử nghiệm ngâm xâm nhập thuốc nhuộm	Không có bằng chứng trực quan về sự xâm nhập thuốc nhuộm và sự hấp thụ không xảy ra ở khoảng 665nm.	MTM-SC-MB-6380		Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				11/07/19
10	Mức độ vô trùng	Không quan sát thấy có sự phát triển của vi sinh vật	MTM-SC-MB-6308 USP<71>	Phù hợp	Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			21/03/19	15/07/19

FIG. 4B

7/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60711

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /Độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT	THỬ NGHIỆM	MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
1	Mô tả	Dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt, không có hạt hay sự kết tinh bất kỳ	CTM-SC-AS-6714	Phù hợp	Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			12/12/18	02/07/19
2	Độ thâm thấu	290 – 365 mOsm/kg	SOP-SC-AS-6428	302 mOsm/kg	327 mOsm/kg
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			10/12/18	07/07/19
3	pH	5,8-6,8	SOP-SC-AS-6112	6,3	6,4
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			13/12/18	03/07/19
4	Thử nghiệm	90,0 - 110,0% của giá trị yêu cầu trên nhãn	CTM-SC-AS-6540	92,8%	105,2%
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			03/01/19	12/07/19
5	Chất liên quan	Mô tả:	CTM-SC-AS-6548	1	1
	A. Hợp chất liên quan A	A. NMT 2,5%		A. 0,8%	A. 0,4%
	B. Các chất đồng phân nhóm T-butyl được mono-hydroxyl hóa của Hợp chất liên quan A	B. NMT 1,0%		B. 0,1%	B. ND
	C. Imidazolin hydroxyl hóa	C. NMT 1,0%		C. 0,3%	C. ND
	D. Dẫn xuất hydroxylamin	D. NMT 1,0%		D. 0,4%	D. ND
	E. Oxymetazolin N-oxit	E. NMT 1,0%		E. 0,1%	E. ND
	F. Mỗi tạp chất không biết riêng rẽ	F. NMT 0,1%		F. < 0,1% (RRT 0,292)	F. < 0,1% (RRT 1,187) < 0,1% (RRT 1,239) < 0,1% (RRT 1,286) < 0,1% (RRT 1,413) 0,1% (RRT 1,605) 0,1% (RRT 1,824)
	G. Tổng lượng tạp chất	G. NMT 3,5%		G. 1,6%	G. 0,6%
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			03/01/19	19/07/19
6	Độ nhớt	15-35 cP	CTM-SC-AS-6660	22 cP	24 cP
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			02/01/19	09/07/19

¹ Các chất liên quan được thử nghiệm theo CTM-SC-AS-6548.

FIG. 5A

8/8

BÁO CÁO ĐỘ ỔN ĐỊNH

Dung dịch oxymetazolin hydroclorua dùng cho mắt, 0,1%; LOT# R60711

Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu và phát triển

Điều kiện: Thời gian thực ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /Độ ẩm tương đối $60\% \pm 5\%$)

Hướng: Ngang

THỜI GIAN (THÁNG)				24	30
NGÀY THỰC HIỆN				05/12/18	28/06/19
STT	THỬ NGHIỆM	MÔ TẢ	PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM		
7	Tồn thất khối lượng	NMT 5,0%	CTM-SC-AS-6509	0,2%	Không thử nghiệm
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			06/12/18	
8	Vật chất dạng hạt A. $\geq 10 \mu\text{m}$ B. $\geq 25 \mu\text{m}$ C. $\geq 50 \mu\text{m}$	Mô tả: A. NMT 50/mL B. NMT 5/mL C. NMT 2/mL	Phương pháp hiển vi USP <789>		A. 3 B. 1 C. 0
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				22/07/19
9	Thử nghiệm ngâm xâm nhập thuốc nhuộm	Không có bằng chứng trực quan về sự xâm nhập thuốc nhuộm và sự hấp thụ không xảy ra ở khoảng 665nm.	MTM-SC-MB-6380		Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM				11/07/19
10	Mức độ vô trùng	Không quan sát thấy có sự phát triển của vi sinh vật	MTM-SC-MB-6308 USP<71>	Phù hợp	Phù hợp
	NGÀY HOÀN THÀNH THỬ NGHIỆM			01/01/19	15/07/19

FIG. 5B