



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

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

(11)



1-0052364

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61P 27/06; A61K 9/10;
A61K 31/5377

(13) B

(21) 1-2020-05470

(22) 25/03/2019

(86) PCT/EP2019/057429 25/03/2019

(87) WO2019/185543 03/10/2019

(30) 18164563.1 28/03/2018 EP; 18185436.5 25/07/2018 EP

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/01/2021 394A

(73) Novaliq GmbH (DE)

Im Neuenheimer Feld 515, Heidelberg, 69120, Germany

(72) Frank LÖSCHER (DE); Sonja KRÖSSER (DE); Diana STREHL (DE); Bernhard
HAUPTMEIER (DE); Kirsten EICKHOFF (DE).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM CÓ CHỨA TIMOLOL VÀ KIT CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2020-05470

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa chất phong bế thụ thể beta 1 (μ_1) timolol và chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa. Dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để dùng tại chỗ, ví dụ như dùng tại chỗ cho mắt và để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó và b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa. Dược phẩm theo sáng chế có thể hữu dụng để dùng tại chỗ, đặc biệt là dùng tại chỗ cho mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dược phẩm ở dạng lỏng thể hiện một trong các dạng được ưu tiên của chế phẩm thuốc. Các đường dùng tại chỗ nhất định, chẳng hạn như dùng cho mắt, thường là đòi hỏi dạng lỏng để tạo phân phối hiệu quả thành phần hoạt tính và phương thức sử dụng thân thiện với bệnh nhân.

Loại đơn giản nhất của chế phẩm lỏng là dung dịch, chẳng hạn như dung dịch chứa nước của thành phần có hoạt tính dược. Tuy nhiên, trong các trường hợp nhất định, việc nghiên cứu phát triển chế phẩm phức tạp hơn chẳng hạn như huyền phù có thể được xem xét. Ví dụ như, nếu chất thuốc tan rất kém trong hệ thống dung môi chứa nước hoặc tương thích sinh học khác, hoặc nếu nó dễ bị thủy phân, dung dịch đơn giản có thể không khả thi hoặc là lựa chọn tốt nhất.

Timolol thuộc nhóm hợp chất có tên là chất phong bế beta. Timolol ở dạng dùng qua đường miệng được sử dụng để điều trị huyết áp cao và ngăn ngừa các cơn đau tim. Ở dạng dùng cho mắt nó được sử dụng để điều trị chứng tăng nhãn áp góc mở.

Chất phong bế beta tác động bằng cách phong bế thụ thể beta ở cấp độ thể mi và bằng cách làm giảm sự sản xuất thủy dịch, bằng cách đó làm giảm áp suất trong mắt (IOP). Hai loại chất phong bế beta tại chỗ có sẵn để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp là: chất phong bế beta không chọn lọc, mà phong bế cả chất nhận adrenalin beta 1 (β_1) và beta 2 (β_2); và chất phong bế beta chọn lọc tim, mà chỉ phong bế thụ thể beta 1.

Timolol là chất đối kháng thụ thể gây tiết beta-adrenalin không chọn lọc. Timolol, khi dùng tại chỗ cho mắt, có tác động làm giảm áp suất trong mắt tăng cao, cũng như là bình thường, dù có kèm theo hay không kèm theo chứng tăng nhãn áp. Áp suất trong mắt tăng cao là yếu tố nguy cơ chính trong việc phát sinh bệnh của sự mất trường nhìn do chứng tăng nhãn áp và sự hư hỏng thần kinh thị giác.

Áp suất trong mắt tăng là rối loạn thường hay xảy ra của mắt mà thường kết hợp với sự hư hỏng thần kinh thị giác, trong trường hợp đó bệnh là chứng tăng nhãn áp. Khi không có sự hư hỏng thần kinh thị giác, tình trạng bệnh được đề cập đến dưới dạng chứng tăng huyết áp mắt.

Áp suất trong mắt bình thường thường được xác định là nằm trong khoảng từ 10 đến 21 mmHg. Áp suất này chủ yếu bắt nguồn từ sự cân bằng giữa tốc độ sản xuất và tốc độ dẫn lưu của thủy dịch trong mắt. Ngoài ra, nó bị ảnh hưởng bởi độ dày và độ cứng giác mạc. Áp suất trong mắt thường dao động quanh khoảng từ 15 đến 16 mmHg với biên độ lên đến 6 mmHg. Ví dụ như, nó thường giảm đi vào ban đêm do sự sản xuất thủy dịch giảm. Nó cũng đáp ứng với các yếu tố sinh lý khác nhau chẳng hạn như tập thể dục, số lần đập của tim, sự hô hấp, sự hấp thụ dịch lỏng, cũng như là các loại thuốc toàn thân hoặc tại chỗ nhất định.

Thủy dịch được sản xuất bởi thể mi của mắt, từ đó nó chảy vào buồng sau. Thành phần của thủy dịch rất tương tự với thành phần của huyết tương nhưng khác với thành phần của huyết tương ở chỗ hàm lượng protein thấp hơn. Các thành phần chính của nó là nước (99%), chất điện phân (ion vô cơ để duy trì độ pH sinh lý), lượng thấp của albumin và β -globulin, ascorbat, glucoza, lactat, và axit amin.

Từ buồng sau, thủy dịch được phân phối thông qua đồng tử của mống mắt vào buồng trước của mắt. Từ đó, nó chảy qua cái gọi là mạng bó dây, mà là khu vực mô xốp được lót bởi tế bào bó dây mà chúng năng chính của chúng là để dẫn lưu dịch vào trong tập hợp ống được gọi là kênh Schlemm, từ đó dịch đi vào vòng tuần hoàn máu. Dòng chảy dịch từ mạng bó dây vào kênh Schlemm diễn ra thông qua hai con đường khác nhau: trực tiếp qua tĩnh mạch nước vào tĩnh mạch thượng củng mạc, hoặc gián tiếp qua các kênh gom vào tĩnh mạch thượng củng mạc bằng đám rối trong củng mạc. Đường dẫn dòng thoát bó dây này đóng góp vào phân đoạn chính của thủy dịch được dẫn lưu. Ngoài ra, có đường dẫn lưu chính thứ hai mà là dòng thoát mạc thể, mà tương đối không phụ thuộc vào áp suất trong mắt và thường chỉ chiếm từ 5 đến 10% của dòng dẫn lưu thủy dịch ở người khỏe mạnh.

Timolol dùng cho mắt có sẵn trên thị trường dưới dạng dung dịch (dịch lỏng) và dung dịch tạo gel giải phóng kéo dài (tác động lâu dài) (dịch lỏng mà đặc lại thành gel khi nhỏ giọt vào mắt). Thuốc nhỏ mắt timolol thường được nhỏ giọt một lần hoặc hai

lần một ngày, ở các khoảng thời gian cách đều, đến khi áp suất trong mắt được kiểm soát (khoảng 4 tuần). Sau đó nó có thể được nhỏ giọt một lần một ngày. Dung dịch tạo gel timolol thường được nhỏ giọt một lần một ngày.

Timoptic® (dung dịch dùng cho mắt timolol maleat) được chỉ định trong việc điều trị áp suất trong mắt tăng cao ở bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp mắt hoặc chứng tăng nhãn áp góc mở. Timoptic® được cung cấp dưới dạng dung dịch chứa nước được đệm, đẳng trương, vô trùng của timolol maleat trong hai mức liều lượng. Mỗi ml Timoptic® 0,25% chứa 2,5 mg timolol (3,4 mg timolol maleat). Mỗi ml Timoptic® 0,5 % chứa 5 mg timolol (6,8 mg timolol maleat). Để làm thành phần hoạt tính, natri photphat đơn bazơ và đibazơ, natri hydroxit, nước để tiêm và benzalkoni clorua 0,01% làm chất bảo quản được bao gồm.

Tác dụng của timolol maleat lên áp suất trong mắt ở bệnh nhân mắc chứng tăng nhãn áp góc mở mãn tính so với epinephrin hoặc pilocarpin đã được mô tả trong Drugs 1979 Jan;17(1):38-55.

US6335335 B2 mô tả phương pháp thúc đẩy sự thâm nhập của chất phong bế beta vào trong mắt và cải thiện sự lưu giữ của chất phong bế beta trong mô mắt bằng cách kết hợp axit béo C3-C7 vào thuốc nhỏ mắt chứa chất phong bế beta. Các thành phần tan trong nước ở mức độ cao coi biểu mô giác mạc kỵ nước ở mức độ cao là rào chắn đối với sự thâm nhập của các thành phần này vào trong mắt. Do đó cần phải nhỏ thuốc nhỏ mắt chứa các thành phần này ở liều lượng cao hoặc nhiều lần, nhờ vậy lượng đủ của các thành phần này thâm nhập vào trong mô mắt để hạ áp suất trong mắt. Tuy nhiên, để tránh khỏi tác dụng toàn thân của chất phong bế beta, để đạt được tác dụng lớn hơn trong việc hạ áp suất trong mắt và đạt được tác động kéo dài của chất phong bế beta, tốt hơn là thúc đẩy sự thâm nhập của thuốc vào trong mắt và kéo dài thời gian lưu của thuốc trong mắt hơn là nhỏ lượng lớn thuốc nhỏ mắt và nhỏ nhiều lần.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dược mới có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó, mà có thể hữu dụng làm thuốc, cụ thể là để dùng tại chỗ. Mục đích khác của sáng chế là tìm kiếm việc điều trị áp suất trong mắt tăng, ví dụ như kết hợp với chứng tăng nhãn áp góc mở hoặc chứng tăng huyết áp mắt, giúp khắc phục ít nhất là một trong các hạn chế hoặc nhược điểm liên quan đến chế phẩm trong tình trạng kỹ thuật.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm lỏng của timolol và/hoặc muối được dụng của nó mà hữu hiệu trong việc làm giảm áp suất trong mắt ở liều lượng đích giảm so với dung dịch timolol trên thị trường.

Các mục đích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng trên cơ sở phần mô tả, các ví dụ, và các yêu cầu bảo hộ sau đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm có chứa:

- (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và
- (b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn là để điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, bao gồm bước dùng cho mắt của đối tượng cần chúng được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kit có chứa được phẩm theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế và vật chứa để chứa được phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 0,5 % (khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng một lần một ngày.

Fig. 2 biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 1,37 % (khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng một lần một ngày.

Fig. 3 là biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 0,5 % (khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng hai lần một ngày.

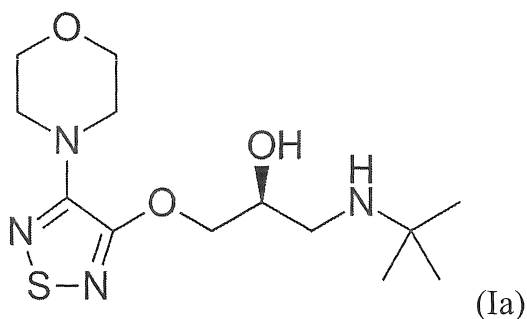
Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dược phẩm theo sáng chế bất ngờ khắc phục một vài nhược điểm của các chế phẩm đã biết trước đây của timolol.

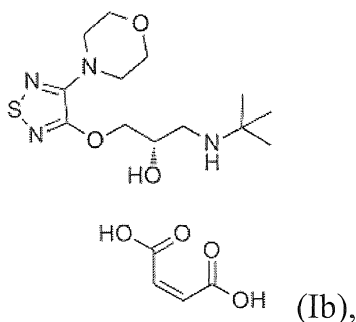
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa:

- (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và
- (b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

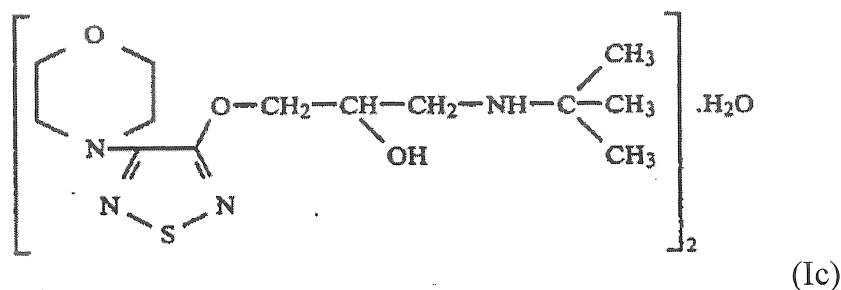
Dược phẩm theo sáng chế có chứa làm thành phần thứ nhất (a) timolol và/hoặc muối được dụng của timolol. Hợp chất timolol, tên IUPAC là (2S)-1-(tert-butylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol, như dùng trong bản mô tả này có công thức cấu tạo (Ia)



với công thức hóa học $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ và phân tử khối bằng 316,42 g/mol. Timolol có trên thị trường ở dạng bazơ tự do của nó (bazơ (S)-timolol) như được mô tả và thể hiện bởi công thức (Ia) ở trên, cũng như là ở dạng muối được dụng chẳng hạn như, ví dụ như timolol maleat có công thức (Ib), tên IUPAC là muối (2S)-1-(tert-butylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol maleat, phân tử khối bằng 432,492 g/mol.



Bazơ tự do của timolol cũng có thể được cung cấp ở dạng bazơ (S)-timolol hemihydrat, như thể hiện trong công thức (Ic) và có công thức hóa học $C_{26}H_{50}N_8O_7S_2$ và phân tử khối bằng 650,324 g/mol.



Dược phẩm chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của timolol có nghĩa là dược phẩm có thể chứa timolol ở dạng bazơ tự do của nó, ví dụ như dược thể hiện trong công thức (Ia), một mình hoặc kết hợp với một hoặc hỗn hợp các muối dược dụng khác nhau của timolol. Ngoài ra, dược phẩm này có thể có chứa timolol ở dạng muối, chẳng hạn như timolol maleat có công thức (Ib) một mình hoặc ở dạng kết hợp với muối dược dụng khác của timolol như đã mô tả ở trên.

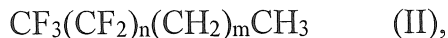
Tuy nhiên, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế có chứa timolol ở dạng timolol maleat hoặc bazơ (S)-timolol hemihydrat. Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm theo sáng chế có chứa a) thành phần được chọn từ timolol maleat và bazơ (S)-timolol hemihydrat làm thành phần. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có chứa a) timolol maleat làm thành phần. Tốt hơn nữa là, dược phẩm theo sáng chế có chứa a) đồng phân quay trái của timolol maleat làm thành phần.

Tốt hơn là, timolol và/hoặc muối dược dụng khác của timolol như được mô tả ở trên có mặt trong dược phẩm theo sáng chế ở lượng có hiệu quả trị liệu. Thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ liều lượng, nồng độ hoặc độ mạnh mà hữu dụng để tạo ra tác dụng dược lý mong muốn.

Để làm thành phần thứ hai (b), dược phẩm theo sáng chế có chứa chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa. Một số ưu điểm chính của sáng chế được mang lại bởi sự có mặt của alkan được bán flo hóa trong dược phẩm, có chức năng làm chất dẫn lỏng để tạo thành dung dịch, chất phân tán hoặc huyền phù. Thuật ngữ ‘alkan được bán flo hóa’ như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hợp chất trong đó phân đoạn hydrocarbon đã perflo hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là mạch thẳng được gắn vào phân đoạn hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là mạch thẳng.

Tuy nhiên, theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế hoặc, cụ thể

hơn là, chất dẫn lỏng của được phẩm theo sáng chế có chứa alkan được bán flo hóa có công thức chung (II)



trong đó chỉ số n là số nguyên được chọn từ 2 đến 10, và m là số nguyên được chọn từ 2 đến 10. Tốt hơn là, chất dẫn lỏng của được phẩm theo sáng chế có chứa alkan được bán flo hóa có công thức chung (II) trong đó chỉ số n là số nguyên được chọn từ 3 đến 7, và m là số nguyên được chọn từ 4 đến 7, tốt hơn nữa là trong đó chỉ số n là số nguyên được chọn từ 3 đến 5, và m là số nguyên được chọn từ 4 đến 7.

Theo đó, alkan được bán flo hóa này như được sử dụng trong được phẩm theo sáng chế tốt hơn nếu có thể được chọn từ $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F4H6), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F4H7), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F4H8), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F5H5), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F5H6), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F5H7), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F5H8), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F6H5), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F6H6), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F6H7), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F8H8). Tốt hơn nữa nếu, alkan được bán flo hóa này có thể được chọn từ $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F6H6), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8) và $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ (F6H10). Tốt nhất là, alkan được bán flo hóa này có thể được chọn từ $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5) và $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8).

Danh pháp thay thế đối với các alkan được bán flo hóa đã được xác định như ghi chú trong ngoặc dưới đây và như có thể được sử dụng thêm trong bản mô tả này, dựa trên công thức chung FnHm , trong đó F có nghĩa là phân đoạn hydrocacbon đã perflo hóa mạch thẳng, H có nghĩa là phân đoạn hydrocacbon không được flo hóa mạch thẳng và n , m là số lượng nguyên tử cacbon của phân đoạn tương ứng. Ví dụ như, F4H5 có thể được dùng để chỉ 1-perflobutyl-pentan hoặc $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (mà có thể còn được biểu diễn theo cách khác dưới dạng công thức $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$), mà có phân đoạn đã perflo hóa mạch thẳng F với bốn cacbon ($n = 4$) và phân đoạn hydrocacbon không được flo hóa mạch thẳng với năm cacbon ($m = 5$). Ngoài ra, F6H8 có thể được dùng để chỉ 1-perflohexyl-octan hoặc $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (mà có thể còn được biểu diễn theo cách khác dưới dạng công thức $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$), mà có phân đoạn đã perflo hóa mạch thẳng F với sáu cacbon ($n = 6$) và phân đoạn hydrocacbon không được flo hóa mạch

thẳng với 8 cacbon ($m = 8$).

Được phẩm theo sáng chế gồm có “một” alkan được bán flo hóa cần được hiểu trong bản mô tả này, là có chứa ít nhất là một alkan được bán flo hóa có công thức (II) như đã mô tả ở trên. Tuy nhiên, một cách tùy ý, được phẩm có thể gồm có nhiều hơn một, ví dụ như, hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai alkan được bán flo hóa có công thức (II), tức là loại bất kỳ trong số các loại alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên.

Theo phương án được ưu tiên, được phẩm theo sáng chế có chứa alkan được bán flo hóa có công thức (II) được chọn từ 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8)) và 1-perflobutyl-pentan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5)). Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, alkan được bán flo hóa có công thức (II) là 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, F6H8).

Theo phương án khác nữa, chất dẫn lỏng của được phẩm theo sáng chế có thể chỉ bao gồm alkan được bán flo hóa có công thức (II) như xác định ở trên. Ngoài ra trong ngữ cảnh này, thuật ngữ “một” alkan được bán flo hóa cần được hiểu là ít nhất một alkan được bán flo hóa, nhưng cũng có thể bao gồm lựa chọn nhiều hơn một, hoặc nhiều hợp chất alkan được bán flo hóa. Theo đó, theo một phương án, chế phẩm có thể gồm có nhiều hơn một alkan được bán flo hóa có công thức (II) như xác định ở trên.

Theo phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể có chứa (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và (b) chất dẫn lỏng bao gồm hoặc về cơ bản chỉ bao gồm alkan được bán flo hóa có công thức chung (II) như xác định ở trên, hoặc alkan được bán flo hóa được chọn từ hợp chất alkan được bán flo hóa bất kỳ, hoặc tổ hợp của các hợp chất alkan được bán flo hóa như xác định ở trên, và tùy ý, (c) một hoặc nhiều tá được.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chỉ gồm” và các thuật ngữ liên quan “chỉ bao gồm” hoặc “chỉ gồm có” cần được hiểu là có nghĩa là không có dấu hiệu nào khác, ngoài các dấu hiệu được đưa ra bởi thuật ngữ này có mặt. Trong ngữ cảnh của chế phẩm, nếu phần tử cấu thành hoặc thành phần khác bất kỳ có mặt trong chế phẩm không phải là thành phần đã được đưa ra bởi thuật ngữ này, thì nó chỉ có mặt ở lượng vết hoặc dư chẳng hạn như không mang lại lợi ích hoặc sự phù hợp kỹ thuật đối với mục đích của sáng chế, chẳng hạn như có thể được hiểu thêm bởi thuật ngữ ‘gần như’ hoặc ‘về cơ bản’ được sử dụng kết hợp với các thuật ngữ này (ví dụ như ‘về cơ

bản chỉ bao gồm”). Cần hiểu rằng các tạp chất đồng phân hoặc olefin mà bắt nguồn từ sự tổng hợp alkan được bán flo hóa và mà chỉ có mặt ở lượng vết hoặc dư, vì chúng không thể được loại bỏ về mặt định lượng khi tinh chế, và không mang lại bất kỳ lợi ích hoặc sự liên quan kỹ thuật nào đối với mục đích của sáng chế, thuộc vào định nghĩa ở trên của phần tử cấu thành hoặc thành phần khác này. Ngược lại, thuật ngữ ‘bao gồm’ hoặc các thuật ngữ liên quan “chứa” hoặc “có chứa” trong ngữ cảnh của chế phẩm, cần được hiểu là có nghĩa là các dấu hiệu khác, ngoài các dấu hiệu được đưa ra bởi thuật ngữ này có thể có mặt trong chế phẩm.

Theo phương án khác, chất dẫn lỏng của dược phẩm như xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án đã được mô tả ở trên, tốt hơn là có chứa alkan được bán flo hóa hoặc tùy ý, hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa ở lượng bằng ít nhất là 70% (khối lượng/khối lượng), 75 % (khối lượng/khối lượng), 85 % (khối lượng/khối lượng), 90 % (khối lượng/khối lượng), 95 % (khối lượng/khối lượng), 98% (khối lượng/khối lượng), 98,5% (khối lượng/khối lượng), 99%(khối lượng/khối lượng), 99,5% (khối lượng/khối lượng), 99,8% (khối lượng/khối lượng) hoặc ít nhất là 99,9 % (khối lượng/khối lượng) của alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên, so với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng. Theo phương án được ưu tiên, chất dẫn lỏng của dược phẩm này có chứa alkan được bán flo hóa ở lượng bằng ít nhất là 98 % khối lượng/khối lượng.

Theo phương án khác, chất dẫn lỏng theo sáng chế về cơ bản chỉ bao gồm 100% (khối lượng/khối lượng) là alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa.

Thuật ngữ “% (khối lượng/khối lượng)” như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có chỉ dẫn khác dùng để chỉ hàm lượng của thành phần của chế phẩm dưới dạng phần trăm theo khối lượng tương quan với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng của dược phẩm (với ‘w’ chỉ khối lượng).

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế bao gồm 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8)). Theo phương án khác được ưu tiên, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế về cơ bản chỉ bao gồm 1-perflohexyl-octan (F6H8). Cần hiểu rằng chất dẫn lỏng về cơ bản chỉ bao gồm 1-perflohexyl-octan có thể có chứa ở lượng vết hoặc dư của các tạp chất đồng phân hoặc

olefin (chẳng hạn như 2-perflohexyl-octan hoặc 1-perflohexyl-octen) bắt nguồn từ sự tổng hợp F6H8 mà không thể được loại bỏ theo cách định lượng khi tinh chế.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế bao gồm 1-perflobutyl-pentan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5)). Theo phương án khác được ưu tiên, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế về cơ bản chỉ bao gồm 1-perflobutyl-pentan (F4H5). Cần hiểu rằng chất dẫn lỏng cụ thể là gồm có 1-perflobutyl-butan có thể có chứa ở lượng vết hoặc dư của các tạp chất đồng phân hoặc olefin (chẳng hạn như 2-perflobutyl-pentan hoặc 1-perflobutyl-penten) bắt nguồn từ sự tổng hợp F4H5 mà không thể được loại bỏ theo cách định lượng khi tinh chế.

Alkan được bán flo hóa lỏng như đã mô tả ở trên trơ về mặt hóa học và sinh lý, không màu và ổn định. Tỷ trọng thông thường của chúng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,7 g/cm³, và sức căng bề mặt của chúng có thể thấp bằng 19 mN/m. Alkan được bán flo hóa thuộc loại RFRH không tan trong nước nhưng lưỡng tính một chút, với tính ưa lipid tăng tương quan với kích thước tăng của đoạn không được flo hóa.

Chất dẫn lỏng của dược phẩm có chứa alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên cũng có thể có chứa chất làm tan khác, chẳng hạn như một hoặc nhiều dung môi hoặc đồng dung môi. Theo phương án cụ thể, chất dẫn lỏng của dược phẩm có thể có chứa đồng dung môi, tốt hơn là đồng dung môi hữu cơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất làm tan” có thể chỉ hợp chất hoặc dung môi hoặc đồng dung môi, tốt hơn là dung môi hữu cơ, mà có thể trộn lẫn với alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa khác nhau của chất dẫn lỏng và tăng cường hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho khả năng hòa tan, hoặc khả năng phân tán của thành phần hoạt tính timolol trong chất dẫn lỏng được chọn có chứa alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên.

Ví dụ về đồng dung môi hữu cơ có hữu dụng bao gồm glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và etanol. Tuy nhiên, nồng độ của đồng dung môi tốt hơn là phải thấp tương quan với nồng độ của alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp alkan được bán flo hóa. Đồng dung môi chứa trong chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế có thể là etanol. Nếu đồng dung môi hữu cơ chẳng hạn như etanol được sử dụng, khuyến nghị là giữ nó ở dưới mức xấp xỉ 10% (khối lượng/khối lượng) hoặc 5 % (khối lượng/khối lượng) hoặc thậm chí 3% (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của chất dẫn

lỏng. Tốt hơn là, hàm lượng của etanol nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 2 % (khối lượng/khối lượng), và tốt hơn nữa là không lớn hơn khoảng 1 % (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng. Tuy nhiên, theo một số phương án, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế, không chứa đồng dung môi hữu cơ.

Theo phương án khác, chất làm tan, có thể tùy ý được bao gồm trong chất dẫn lỏng của dược phẩm, tốt hơn nếu có thể có mặt ở lượng lên đến 3 % (khối lượng/khối lượng), hoặc tốt hơn là lên đến 2,5 % (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng. Theo phương án được ưu tiên, chất dẫn lỏng có chứa chất làm tan ở lượng thấp bằng 1 % (khối lượng/khối lượng), tốt hơn là đến 0,5 % (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng. Theo phương án khác được ưu tiên, chất dẫn lỏng còn có chứa chất làm tan ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2,5% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn là từ khoảng 1% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng) so với khối lượng của chất dẫn lỏng.

Theo một số phương án, chất làm tan có thể là tá dược lỏng chẳng hạn như, ví dụ như, đồng dung môi hữu cơ khác như đã mô tả ở trên và/hoặc dầu được chọn từ dầu glyxerit, sáp lỏng và parafin lỏng, hoặc dung môi hữu cơ thể hiện mức độ tương thích sinh học cao.

Ví dụ về tá dược lỏng hữu dụng tiềm năng có chứa tá dược gốc dầu mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều alkan được bán flo hóa và bao gồm dầu triglyxerit, dầu khoáng, triglyxerit chuỗi trung bình (MCT), axit béo gốc dầu isopropyl myristat, rượu béo gốc dầu, este của sorbitol và axit béo, sucroza este gốc dầu hoặc chất khác bất kỳ mà được dung chịu về mặt sinh lý bởi mắt. Theo một trong các phương án được ưu tiên, chất dẫn lỏng có chứa chất làm tan ở dạng tá dược lỏng. Ví dụ khác nữa về chất làm tan hữu dụng tiềm năng như được sử dụng trong bản mô tả này là dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ được ưu tiên bao gồm glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và etanol. Theo phương án được ưu tiên khác nữa, chất dẫn lỏng của dược phẩm có thể có chứa etanol làm chất làm tan, tốt hơn nếu ở lượng lên đến 1 % (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là lên đến 0,8 % (khối lượng/khối lượng) và tốt nhất là lên đến 0,5 % (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của chất dẫn lỏng của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có chứa, làm thành phần a), thành phần hoạt tính

timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat, như được mô tả ở trên. Dược phẩm này có thể có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 10 % (khối lượng/thể tích), hoặc từ khoảng 0,1 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 5 % (khối lượng/thể tích), hoặc từ khoảng 0,2 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 3 % (khối lượng/thể tích), hoặc từ khoảng 0,2 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 2 % (khối lượng/thể tích), hoặc từ khoảng 0,5 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 2 % (khối lượng/thể tích), hoặc từ khoảng 0,5 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 1,5 % (khối lượng/thể tích).

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm này có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol hemihydrat, tốt nhất là timolol maleat, ở nồng độ tương ứng với nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ khoảng 0,5 % (khối lượng/thể tích) đến khoảng 1,5 % (khối lượng/thể tích).

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế có chứa a) timolol maleat, tốt hơn là ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 đến 3,4 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,6 đến khoảng 3 % (khối lượng/thể tích), thậm chí tốt hơn nữa là từ khoảng 0,68 đến khoảng 2,7 % (khối lượng/thể tích), tốt nhất là ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,68% đến khoảng 2,1 % (khối lượng/thể tích).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ “% (khối lượng/thể tích)” như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này liên quan đến dược phẩm chỉ lượng của thành phần của dược phẩm dưới dạng tỉ lệ phần trăm theo khối lượng tương quan với tổng thể tích của dược phẩm (với ‘w’ chỉ khối lượng và ‘v’ chỉ thể tích). Ví dụ như, 0,05 % (khối lượng/thể tích) có thể được hiểu là đề cập đến 0,5 mg thành phần trong 1 ml của dược phẩm, và 0,1 % (khối lượng/thể tích) tương ứng với 1,0 mg thành phần trong 1 ml của dược phẩm.

Thành phần hoạt tính timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat như được mô tả ở trên, được hòa tan, được phân tán hoặc được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa như được mô tả dưới đây. Theo đó, dược phẩm dạng lỏng theo

sáng chế có thể ở dạng dung dịch, tốt hơn là dung dịch trong suốt hoặc ở dạng huyền phù.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế được cung cấp ở dạng huyền phù. Huyền phù có thể được định nghĩa là một loại dịch phân tán, dịch phân tán là hệ thống có ít nhất là một pha liên tục (hoặc nhất quán) và ít nhất là một pha không liên tục (hoặc bên trong) được phân tán trong pha liên tục. Trong huyền phù, pha đã phân tán ở trạng thái rắn. Tốt hơn là, huyền phù hữu dụng để thực hành sáng chế ở dạng lỏng, ít nhất là ở nhiệt độ sinh lý, có nghĩa là pha liên tục là chất lỏng. Thông thường, huyền phù cũng ở dạng lỏng ở nhiệt độ phòng.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất được phẩm trong đó hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, làm pha phân tán được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa, ví dụ như, alkan được bán flo hóa có công thức (II) như xác định ở trên làm pha liên tục. Theo đó, theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, timolol và/hoặc muối được dụng của nó được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

Theo phương án được ưu tiên khác, hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là của timolol maleat hoặc (S)-timolol hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, là hạt rắn.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm theo sáng chế có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng b), ở nồng độ tương ứng với nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ 0,3 đến 2,5 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,5 đến 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 1,5 % (khối lượng/thể tích). Ví dụ như, xét rằng 1,3668 mg timolol maleat tương ứng với 1,0 mg timolol ở dạng bazơ tự do, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, thành phần a) là timolol maleat được tạo huyền phù ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 đến khoảng 3,4 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ khoảng 0,6 đến khoảng 3 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,68 đến khoảng 2,7 % (khối lượng/thể tích), tốt nhất là ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,68% đến khoảng 2,1 % (khối lượng/thể tích).

Kích thước hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó tốt hơn là thấp hơn

khoảng 100 μm , có nghĩa là hầu hết các hạt, ví dụ như ít nhất là khoảng 90% của chúng, có kích thước dưới 100 μm . Loại đường kính hạt nào được coi là kích thước hạt sẽ phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng cho sự phân bố kích thước hạt, mà đến lượt nó được chọn để phù hợp đối với loại nguyên liệu rắn và khoảng kích thước thích hợp. Ví dụ như, nhiễu xạ laze hoặc tán sắc ánh sáng động (còn gọi là quang phổ tương quan photon hoặc tán sắc ánh sáng chuẩn đàn hồi) là các phương pháp thích hợp để xác định kích thước hạt trong dạng keo và khoảng micromet nhỏ, trong khi đó phân tích độ lắng, phân tích sàng hoặc phân tích qua ảnh có thể được chọn đối với kích thước hạt lớn hơn.

Theo phương án được ưu tiên khác, ít nhất là khoảng 90% của timolol đã được tạo huyền phù và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước hạt không lớn hơn khoảng 20 μm , tốt hơn là không lớn hơn khoảng 15 μm . Theo phương án được ưu tiên nhất, ít nhất là 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước thấp hơn khoảng 10 μm , được ưu tiên hơn là có kích thước thấp hơn khoảng 5 μm . Đặc biệt là để dùng cho mắt, ít nhất là khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước thấp hơn khoảng 20 μm , tốt hơn là với ít nhất là khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù có kích thước không lớn hơn khoảng 15 μm , tốt hơn nữa là không lớn hơn khoảng 10 μm , tốt nhất là không lớn hơn khoảng 5 μm , như đo được bằng kỹ thuật phân bố kích thước hạt trong tình trạng kỹ thuật (ví dụ như nhiễu xạ laze, tán sắc ánh sáng động).

Dược phẩm có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat, đặc biệt là khi được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa, thể hiện độ ổn định có lợi, đặc biệt là liên quan đến kích thước của hạt đã được tạo huyền phù. Như đã biết từ dược phẩm khác ở dạng huyền phù, hạt đã được tạo huyền phù có thể kết tụ, và tùy thuộc vào các lực mà các hạt hút lẫn nhau, do đó các khối kết tụ tạo thành có thể khó tạo huyền phù lại hơn. Vấn đề khác liên quan đến nó là trong huyền phù có kích thước hạt không đồng đều có khuynh hướng là hạt nhỏ hơn thì hòa tan từ từ, trong khi đó hạt lớn hơn phát triển thông qua sự lắng đọng của nguyên liệu không tan lên trên bề mặt của chúng (sự chín Ostwald). Kết quả là, sự phân bố kích thước hạt của huyền phù có thể trở nên rộng hơn theo thời gian. Hạt mà phát triển vượt quá kích thước nhất định có thể không thích hợp cho việc sử dụng dự kiến; ví dụ như, chúng có thể bít kín ống tiêm hoặc, trong trường hợp dùng cho mắt, gây kích thích hoặc thậm chí làm hư hại bề mặt mắt.

Ngược lại với điều đó, đã phát hiện ra rằng dược phẩm theo sáng chế có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó, đặc biệt là khi được cung cấp ở dạng huyền phù, có thể được bảo quản trong thời gian dài mà không làm thay đổi đáng kể sự phân bố kích thước hạt của chúng. Theo đó, dược phẩm theo sáng chế có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc bazơ (S)-timolol hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, ở dạng huyền phù có thể được bảo quản trong khoảng thời gian kéo dài, chẳng hạn như, ví dụ như trong thời gian lên đến 1 năm, hoặc lên đến 6 tháng, hoặc lên đến 3 tháng, hoặc lên đến 2 tháng hoặc lên đến 1 tháng mà không làm thay đổi đáng kể sự phân bố kích thước hạt của hạt đã được tạo huyền phù. Theo phương án minh họa, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó ở dạng huyền phù, trong đó ít nhất là khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối dược dụng của nó có kích thước không lớn hơn khoảng 15 μm , sau ba tuần bảo quản ở nhiệt độ phòng. Thuật ngữ nhiệt độ phòng như được sử dụng trong bản mô tả này cần được hiểu trong toàn bộ bản mô tả này là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25 °C.

Theo phương án minh họa khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó ở dạng huyền phù, trong đó ít nhất là khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối dược dụng của nó có kích thước không lớn hơn khoảng 10 μm , sau ba tuần bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Trái ngược với một số huyền phù khác đã biết trong tình trạng kỹ thuật, dược phẩm theo sáng chế khi có mặt ở dạng huyền phù thường không đòi hỏi chất hoạt động bề mặt, hoặc, nếu có thể, chỉ lượng nhỏ của chất hoạt động bề mặt, cho sự ổn định vật lý của nó. Đây là ưu điểm có ý nghĩa vì chất hoạt động bề mặt có khả năng cao gây kích thích và gây độc cục bộ, đặc biệt là khi dùng cho mắt hoặc bằng cách tiêm. Theo một trong các phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế về cơ bản không chứa chất hoạt động bề mặt. Theo phương án được ưu tiên khác, tổng lượng chất hoạt động bề mặt hoặc các chất hoạt động bề mặt, nếu nhiều hơn một chất hoạt động bề mặt được kết hợp, không lớn hơn khoảng 5 % (khối lượng/khối lượng), cụ thể là không lớn hơn khoảng 3 % (khối lượng/khối lượng), hoặc tốt hơn là không lớn hơn khoảng 1 % (khối lượng/khối lượng), lần lượt, so với tổng khối lượng của dược phẩm cuối cùng. Theo phương án khác được ưu tiên, lượng này không lớn hơn khoảng 0,5 % (khối lượng/khối lượng), lần lượt, hoặc không lớn hơn khoảng 0,25 % (khối lượng/khối lượng), lần lượt.

Trong ngữ cảnh này, alkan được bán flo hóa như đã mô tả trong bản mô tả này, mặc dù chúng có một số tính chất lưỡng tính do cấu tạo hóa học của chúng bao gồm nhóm được flo hóa và không được flo hóa alkyl (hoặc alkylen) đặc trưng bởi mức độ ưa lipid khác nhau, không được hiểu là nằm trong phạm vi của chất hoạt động bề mặt.

Chất hoạt động bề mặt có thể không có mặt hoặc chỉ có mặt ở lượng nhỏ bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, cation, anion, và ion lưỡng tính như thường được sử dụng làm tá dược trong các loại dược phẩm khác nhau, ví dụ như làm chất tạo ẩm, chất nhũ hóa, chất làm phân tán, chất làm tan và tương tự. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt có thể được coi là có khả năng hữu dụng bao gồm tyloxapol, poloxame chẳng hạn như Pluronic F68LF hoặc Lutrol F68, Pluronic L-G2LF và Pluronic L62D, polysorbat chẳng hạn như polysorbat 20 và polysorbat 80, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, sorbitan este, polyoxyl stearat, lexithin, phospholipid tinh chế hoặc tổng hợp, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn có chứa tá dược nằm trong khoảng lên đến khoảng 10 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là lên đến khoảng 5 % (khối lượng/thể tích), thậm chí tốt hơn nữa là lên đến khoảng 2% (khối lượng/thể tích) chẳng hạn như, ví dụ như, dịch lỏng hữu cơ không được flo hóa, ví dụ như để cải biến tính chất của chất dẫn lỏng, chẳng hạn như độ nhớt. Dịch lỏng khác này có thể là dầu được chọn từ dầu glyxerit, sáp lỏng, và parafin lỏng, hoặc dung môi hữu cơ thể hiện mức độ tương thích sinh học cao, hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một tá dược lỏng.

Ví dụ về tá dược gốc dầu có khả năng hữu dụng mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên có thể bao gồm dầu triglyxerit (tức là dầu đậu nành, dầu ô liu, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu thầu dầu, dầu hạnh nhân ngọt), dầu khoáng (tức là mỡ khoáng và parafin lỏng), triglyxerit chuỗi trung bình (MCT), axit béo gốc dầu, isopropyl myristat, rượu béo gốc dầu, este của sorbitol và axit béo, sucroza este gốc dầu, hoặc bất kỳ cơ chất gốc dầu nào khác được dung chịu về mặt sinh lý bởi mắt.

Tất nhiên, dược phẩm theo sáng chế có thể có chứa tá dược dược phẩm khác khi cần thiết hoặc hữu dụng. Tá dược có khả năng hữu dụng bao gồm axit, bazơ, chất chống oxy hóa, chất làm ổn định, chất bổ trợ, chất tạo màu và chất làm đặc. Tuy nhiên, theo phương án được ưu tiên, chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế không chứa bất kỳ

tá dược nào.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương tiện tạo dược phẩm, tốt hơn là dược phẩm dùng cho mắt có chứa timolol và/hoặc muối dược dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat, mà ổn định về mặt vi sinh vật học. Điều này là do thực tế rằng alkan được bán flo hóa nằm trong chất dẫn lỏng của dược phẩm và như đã mô tả ở trên thường không có xu hướng nhiễm vi sinh vật. Do đó, có thể tạo chế phẩm dược phẩm dùng cho mắt không chứa chất bảo quản mà có thể dung chịu tốt hơn đối với nhiều bệnh nhân, cụ thể là bệnh nhân mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh về mắt. Dược phẩm dùng cho mắt không chứa chất bảo quản có thể được cung cấp cả ở dạng đa liều hoặc dạng đơn liều.

Theo đó, mặc dù dược phẩm theo sáng chế có thể có chứa chất bảo quản dược dụng, theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế không có chất bảo quản. Điều này đặc biệt hữu dụng khi chế phẩm theo sáng chế được tạo ra không chỉ ở các dạng liều để dùng đơn lẻ (dạng liều đơn), mà đặc biệt là ở dạng đa liều với nhiều liều lượng.

Theo phương án khác, nước cũng có thể có mặt trong dược phẩm theo sáng chế, tuy nhiên, tốt hơn là ở lượng nhỏ đến 1,0 % (khối lượng/khối lượng) hoặc thậm chí chỉ đến 0,1 % (khối lượng/khối lượng) hoặc ít hơn, dựa trên dược phẩm cuối cùng (dạng liều cuối cùng). Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm, tốt hơn là chất dẫn lỏng của dược phẩm theo sáng chế đặc biệt là không chứa nước, trong khi đó nước dư có thể được quy cho hàm lượng nước dư tiềm tàng của thành phần hoạt tính maleat và/hoặc muối dược dụng của nó, đặc biệt là maleat maleat. Thuật ngữ 'về cơ bản' như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nếu có mặt thì ở lượng vết hoặc dư chẳng hạn như không mang lại lợi ích hoặc sự liên quan về mặt kỹ thuật đối với mục đích của sáng chế.

Ví dụ như, 1-perflohexyl-octan (F6H8) hoặc 1-perflobutyl-pentan (F4H5) là các alkan được bán flo hóa được ưu tiên theo một số phương án của sáng chế không chứa bất kỳ nước nào, hoặc có hàm lượng nước không lớn hơn khả năng hòa tan lớn nhất của nước trong 1-perflohexyl-octan hoặc trong 1-perflobutyl-pentan; ví dụ như 1-perflobutyl-pentan có hàm lượng nước nhỏ hơn $1,6 \times 10^{-4}$ mg/ml như xác định được bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực để phân tích độ ẩm, chẳng hạn như phương pháp chuẩn độ Karl-Fischer.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế về cơ bản chỉ bao gồm

timolol maleat và alkan được bán flo hóa được chọn từ 1-perflobutyl-pentan (F4H5) và 1-perflohexyl-octan (F6H8). Theo phương án khác, được phẩm theo sáng chế về cơ bản chỉ bao gồm timolol maleat và 1-perflohexyl-octan (F6H8), cụ thể hơn là timolol maleat được tạo huyền phù trong 1-perflohexyl-octan (F6H8).

Theo các phương án ví dụ, được phẩm theo sáng chế chỉ bao gồm từ khoảng 90 đến khoảng 99,99 % (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là từ khoảng 95 đến khoảng 99,9 % (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là từ 97 đến 99 % (khối lượng/khối lượng) thậm chí tốt hơn nữa là từ 98 đến 99 % (khối lượng/khối lượng) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên, tốt hơn là alkan được bán flo hóa được chọn từ F4H5 và F6H8, dựa trên khối lượng của được phẩm cuối cùng.

Huyền phù lỏng có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường. Timolol rắn và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol-hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, có thể được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa. Theo cách khác, hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol-hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, có thể được kết tủa *in situ* bằng cách thêm dung dịch - thường là hữu cơ - của thành phần hoạt tính (và, tùy ý, một hoặc nhiều tá được rắn) dưới điều kiện được kiểm soát vào chất dẫn lỏng trên cơ sở alkan được bán flo hóa.

Phương pháp nghiền hoặc xay thông thường sử dụng thiết bị tiêu chuẩn chẳng hạn như máy nghiền bi, máy nghiền búa, máy nghiền con lăn, máy nghiền keo, máy nghiền phản lực, hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng. Nếu kích thước hạt cần được làm giảm sau khi điều chế huyền phù, siêu âm cũng như là các loại khác nhau của máy đồng nhất hóa có thể được sử dụng, chẳng hạn như máy nghiền keo hoặc máy đồng nhất hóa áp suất cao.

Theo phương án được ưu tiên, kích thước hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat hoặc (S)-timolol-hemihydrat, tốt hơn nữa là timolol maleat, khi được tạo ra ở dạng huyền phù lỏng, được điều chỉnh bằng cách trước hết kết hợp hạt thuốc với chất dẫn lỏng có chứa hoặc gồm có alkan được bán flo hóa chẳng hạn như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, sau đó là bước xay hoặc nghiền theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trên.

Dược phẩm ở dạng huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa tạo ra một vài tính chất có lợi so với các chế phẩm chứa nước hoặc không trên cơ sở alkan được bán flo hóa thông thường, đặc biệt là đối với việc dùng tại chỗ để sử dụng cho mắt. Ví dụ như, khi hợp chất đã perflo hóa thông thường được sử dụng làm chất dẫn lỏng, huyền phù có xu hướng tách ra rất nhanh bằng cách nổi pha được phân tán, hoặc bằng sự sa lắng của nó, tùy thuộc vào tỉ trọng tương đối của pha được phân tán và của pha liên tục. Điều này kèm theo sự tạo thành nhanh của khối kết tụ hạt mà có thể đặc và tái phân tán kém. Việc nổi nhanh hoặc sa lắng làm cho việc định liều chính xác và có thể lặp lại rất thách thức, nếu không muốn nói là không thể. Ví dụ như, nếu huyền phù dùng cho mắt lắng xuống rất nhanh sau khi lắc, việc định liều thứ nhất từ vật chứa đầy, nếu không được rút sau khi lắc, sẽ chứa số lượng thấp hơn dự kiến của hạt thuốc, trừ khi vật chứa được giữ lộn ngược, trong trường hợp đó nhiều hơn lượng dự kiến của hạt thuốc sẽ được phân phối. Khi vật chứa này gần như rỗng và liều lượng cuối cùng được phân phối, liều lượng thuốc được rút ra cho mỗi thể tích sẽ quá cao nếu nó thấp khi bắt đầu, và ngược lại.

Hơn nữa, khối kết tụ có thể dễ dàng làm tắc nghẽn các kênh hoặc lỗ phân phối của vật chứa và bằng cách đó dẫn đến việc định liều sai. Nếu được phân phối từ vật chứa, chúng có thể gây ra sự kích thích của kết mạc hoặc của giác mạc, tùy thuộc vào kích thước, hình dạng và độ cứng của chúng.

Ngược lại, huyền phù trên cơ sở alkan được bán flo hóa có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó theo một số phương án của sáng chế vẫn được phân phối tinh vi và đồng nhất. Nếu việc nổi hoặc sa lắng diễn ra, nó xảy ra từ từ, cho bệnh nhân thời gian đủ để rút liều lượng sau khi lắc vật chứa. Sự tạo thành của khối kết tụ lớn không được quan sát thấy. Sau khi nổi hoặc sa lắng, hạt thuốc được phân tán lại dễ dàng bằng cách lắc nhẹ nhàng, và nhiều khả năng giữ lại sự phân bố kích thước hạt ban đầu của chúng. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế là huyền phù, trong đó hạt của timolol và/hoặc muối được dụng, tốt hơn là timolol maleat, có thể phân tán lại, ví dụ bằng cách lắc nhẹ.

Các tính chất này của huyền phù trên cơ sở alkan được bán flo hóa của timolol và/hoặc muối được dụng của nó dẫn đến chất lượng và đặc tính năng suất của dược phẩm tốt hơn cho việc sử dụng timolol trong ví dụ như việc điều trị bệnh mắt. Mức độ thuận tiện cho bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc sức khỏe được tăng lên nhiều. Quan

trọng hơn là, độ chính xác định liều, tức là độ chính xác và khả năng lặp lại của việc định liều, được cải thiện nhiều so với các loại huyền phù được phẩm khác. Điều này sẽ mang lại tác dụng trị liệu đáng tin cậy hơn và nguy cơ có tác dụng phụ giảm mà bắt nguồn từ sự quá liều.

Ưu điểm đáng ngạc nhiên khác của được phẩm được mô tả ở đây ở dạng huyền phù của timolol hoặc và/hoặc muối được dụng của nó được tạo huyền phù trong alkan được bán flo hóa là chúng dường như tạo thành giọt rất nhỏ khi được phân phối từ dụng cụ nhỏ giọt chẳng hạn như dụng cụ nhỏ giọt cho mắt. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kích thước giọt nhỏ là kết quả của sự ảnh hưởng lẫn nhau của tính chất độc nhất của alkan được bán flo hóa về tỉ trọng, độ nhớt, và sức căng bề mặt của chúng. Trong trường hợp bất kỳ, tin rằng để dùng tại chỗ vào mắt giọt nhỏ hoặc thể tích dùng có lợi thế lớn vì khả năng của túi lệ để chấp nhận và giữ dịch lọc bị hạn chế cực lớn. Trên thực tế, rất phổ biến là việc dùng chế phẩm nhỏ mắt thông thường trên cơ sở nước hoặc dầu ngay lập tức dẫn đến sự thải ra phần đáng kể của thuốc đã dùng cũng như là một lượng nước mắt. Cùng lúc đó, có nguy cơ là một số liều lượng đã dùng sẽ được hấp thụ toàn thân thông qua ống mũi-lệ. Do đó, nếu liều hữu hiệu của thành phần hoạt tính có thể được kết hợp ở thể tích nhỏ của dịch lỏng mà có thể được pha chế dưới dạng giọt rất nhỏ, điều này cũng cần phải quy cho độ tin cậy và khả năng lặp lại của việc định liều tăng lên đáng kể, do đó tăng cường độ an toàn và độ hữu hiệu của việc trị liệu.

Ưu điểm khác nữa của sáng chế mà được dựa trên việc sử dụng alkan được bán flo hóa là chúng có thể được thiết kế hoặc được trộn cho tính chất bay hơi được điều chỉnh tối ưu sau khi dùng. Do đó, có thể tạo chế phẩm ví dụ như được phẩm dùng cho mắt mà phân phối timolol hoặc muối của chúng một cách hữu hiệu cho mắt theo cách mà chất dẫn lỏng được bài tiết tiếp thông qua việc bay hơi. Điều này trái ngược rõ ràng với chất dẫn lỏng nhỏ mắt gốc dầu hoặc đã perflo hóa mà không dễ dàng bay hơi và do đó tạo thành cặn không sinh lý tại vị trí dùng, ví dụ như trong túi lệ.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, cụ thể là được phẩm có chứa:

- (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và
 - (b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa
- để sử dụng làm thuốc.

Dược phẩm bao gồm tất cả các phương án của nó như đã mô tả ở trên đối với khía cạnh thứ nhất của sáng chế đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc triệu chứng bất kỳ đi kèm với nó liên quan đến mắt của đối tượng, tốt hơn là mắt của người.

Dược phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt hữu dụng làm dược phẩm dùng cho mắt và có thể được dùng cho mắt của đối tượng. Cụ thể hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng tại chỗ cho mắt của đối tượng, ví dụ như cho mí mắt, túi mắt, bề mặt mắt và/hoặc cho mô mắt của bệnh nhân. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng tại chỗ vào bề mặt ngoài của mắt của bệnh nhân hoặc vào mô mắt mà dễ dàng tiếp cận được bởi bệnh nhân hoặc bởi người khác để dùng dược phẩm cho mắt của bệnh nhân cần chúng.

Dược phẩm này, đặc biệt là khi được sử dụng dưới dạng dịch lỏng có độ nhớt thấp hoặc cao hơn (thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5 mPa s) có thể được dùng theo cách có lợi ở dạng nhỏ giọt hoặc bằng cách xịt hoặc bằng cách tiêm. Tuy nhiên, tốt nhất là, dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế, đặc biệt là khi được cung cấp ở dạng huyền phù, có thể được dùng dưới dạng nhỏ giọt, cụ thể hơn là dưới dạng thuốc nhỏ mắt để được dùng tại chỗ cho mắt.

Tùy thuộc vào mức độ của bệnh, hoặc một hay cả hai mắt của bệnh nhân cần điều trị bị ảnh hưởng, thuốc nhỏ giọt hoặc thuốc nhỏ mắt của dược phẩm dùng cho mắt này có thể được dùng chỉ cho một mắt hoặc cho cả hai mắt của bệnh nhân. Dược phẩm này có thể tạo ra kích thước giọt khi dùng từ dụng cụ nhỏ giọt thông thường, với thể tích thường nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 15 μl . Kích thước giọt nhỏ này thường làm thuận lợi cho việc dùng từng giọt và, hơn nữa, làm thuận lợi cho liều lượng chính xác của dược phẩm theo sáng chế. Theo đó, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng giọt đơn lẻ với thể tích nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 15 μl cho mỗi liều lượng cho mỗi mắt, tốt hơn là với thể tích nằm trong khoảng từ khoảng 8 đến 15 μl cho mỗi liều lượng cho mỗi mắt, tốt hơn nữa là với thể tích nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến 12 μl cho mỗi liều lượng cho mỗi mắt, thậm chí tốt hơn nữa là với thể tích nằm trong khoảng từ khoảng từ 10 đến 12 μl cho mỗi liều lượng cho mỗi mắt và tốt nhất là với thể tích khoảng 11 μl cho mỗi liều lượng cho mỗi mắt.

Tùy thuộc vào nhu cầu, chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng một lần (qd),

hai lần (bid), ba lần (tid) hoặc bốn lần (qid) một ngày cho mỗi mắt. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế được dùng lên đến hai lần một ngày cho mỗi mắt. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế được dùng hai lần (bid) một ngày. Theo phương án được ưu tiên hơn, chế phẩm theo sáng chế được dùng một lần (qd) một ngày.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

Sáng chế đề xuất được phẩm lỏng ổn định, đặc biệt là huyền phù dạng lỏng ổn định có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó. Các dược phẩm này có thể được dùng tại chỗ và cho phép việc dùng thành phần hoạt tính timolol ở liều lượng thấp hơn so với các dạng bào chế lỏng đã biết, bằng cách đó làm giảm tác dụng phụ liên quan đến thành phần hoạt tính và các thành phần bổ sung của dạng bào chế lỏng đã biết này, cụ thể là trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp.

Dựa trên điều này, dược phẩm để sử dụng theo sáng chế cho phép sự giảm đi đáng kể của kích thước giọt và thể tích liều lượng đích như đã mô tả ở trên đi kèm với nó và do đó, như phác họa ở trên, cho phép làm giảm đáng kể tổng liều lượng mỗi ngày của timolol được dùng để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó. Theo đó, theo phương án được ưu tiên dược phẩm này để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó, tốt hơn là timolol maleat, được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa ở nồng độ tương ứng với nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do từ 0,3 đến 2,5 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là ở nồng độ từ 0,5 đến 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 1,5% (khối lượng/thể tích). Theo phương án được ưu tiên này, chất dẫn lỏng bao gồm hoặc về cơ bản chỉ bao gồm alkan được bán flo hóa, như xác định bởi công thức (II) hoặc alkan được bán flo hóa bất kỳ như xác định ở trên, chẳng hạn như alkan được bán flo hóa được chọn từ 1-perflobutyl pentan hoặc 1-perflohexyl octan. Theo phương án khác, dược phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể được dùng ở thể tích liều lượng cho mỗi mắt nằm trong khoảng từ 10 đến 12 μ l trong đó timolol và/hoặc muối được dụng của nó có thể được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng ở nồng độ bằng ít nhất là 0,3 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là bằng ít nhất là 0,5 % (khối lượng/thể tích).

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, liều đơn của timolol ở dạng bazơ tự do được dùng cho mỗi mắt nằm trong khoảng từ khoảng 33 đến khoảng 280 μg , tốt hơn là từ khoảng 55 đến khoảng 220 μg , tốt hơn nữa là từ khoảng 55 đến khoảng 165 μg , tốt nhất là từ khoảng 55 đến khoảng 150 μg . Theo phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó có chứa a) timolol maleat được tạo huyền phù trong alkan được bán flo hóa, tốt hơn là F6H8, trong đó liều lượng của timolol, dưới dạng bazơ tự do, được dùng cho mỗi mắt nằm trong khoảng từ khoảng 55 đến khoảng 165 μg , tốt hơn nữa là từ khoảng 55 đến khoảng 150 μg .

Theo phương án khác, dược phẩm để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, có thể được dùng cho đối tượng mắc đồng thời bệnh khô mắt và/hoặc chứng tăng huyết áp và/hoặc bệnh liên quan đến tim. Do đó, dược phẩm để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, hữu hiệu trong việc không làm trầm trọng các bệnh lý kèm theo chẳng hạn như bệnh khô mắt và/hoặc chứng tăng huyết áp và/hoặc bệnh liên quan đến tim.

Theo phương án khác được ưu tiên, dược phẩm để sử dụng trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng (IOP), chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó hữu hiệu trong việc làm giảm các tác dụng phụ bắt nguồn từ việc điều trị chứng tăng nhãn áp hoặc chứng tăng huyết áp mắt bằng chất phong bế beta không chọn lọc ở các liều lượng cao hơn, trong đó các tác dụng phụ này là sự trầm trọng hơn của bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính và/hoặc sự co thắt phế quản và/hoặc triệu chứng khô mắt.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, bao gồm bước cho mắt của đối tượng cần đến phương pháp này dùng dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, cụ thể là dược phẩm có chứa:

- (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và
- (b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

Theo đó, phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm bước:

- tạo ra được phẩm có chứa:

(a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và

(b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa, và

- dùng tại chỗ được phẩm đã nêu cho bề mặt của mắt của đối tượng, hoặc bệnh nhân.

Cần lưu ý rằng đối với phương pháp theo khía cạnh này của sáng chế tất cả các phương án và phương án được ưu tiên như đã mô tả ở trên liên quan đến các khía cạnh khác của sáng chế áp dụng lần lượt. Đối tượng, hoặc bệnh nhân theo một phương án có thể là người. Theo phương án khác, đối tượng có thể là đối tượng thú y hoặc bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, cụ thể là được phẩm có chứa:

(a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và

(b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa

để sản xuất thuốc để điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó. Cần lưu ý rằng đối với việc sản xuất thuốc theo khía cạnh này của sáng chế, tất cả các phương án và phương án được ưu tiên như đã mô tả ở trên liên quan đến các khía cạnh khác của sáng chế áp dụng lần lượt.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kit được phẩm có chứa chế phẩm như đã mô tả ở trên liên quan đến khía cạnh bất kỳ của sáng chế, cụ thể là được phẩm có chứa:

(a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó, và

(b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa,

và vật chứa được làm cho phù hợp để chứa được phẩm này. Tốt hơn là, vật chứa mà chứa được phẩm theo sáng chế còn có chứa ống định lượng nhỏ giọt hoặc thiết bị được làm cho phù hợp để dùng được phẩm.

Theo phương án cụ thể của kit theo khía cạnh này của sáng chế, vật chứa có phương tiện phân phối chẳng hạn như thiết bị nhỏ giọt được làm cho phù hợp để dùng tại chỗ hợp phần cho mắt của đối tượng hoặc bệnh nhân, cụ thể hơn là phương tiện phân

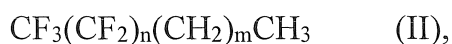
phối để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt cho bề mặt của mắt của đối tượng hoặc bệnh nhân. Theo một trong các phương án được ưu tiên, phương tiện phân phối được làm cho phù hợp để phân phối được phẩm nhỏ giọt ở thể tích nhỏ hơn khoảng 15 μl cho mỗi giọt. Theo phương án khác, phương tiện phân phối được làm cho phù hợp để pha chế giọt có thể tích nhỏ hơn khoảng 13 μl , 12 μl , hoặc 11 μl , lần lượt. Cụ thể là, giọt thể tích nhỏ hơn 12 μl hiện nay được coi là rất hữu dụng khi xem xét khả năng giữ hạn chế của một trong các vị trí dùng được ưu tiên, phía trước của mắt. Để cho rõ ràng, kích thước giọt nhỏ này chủ yếu được tạo ra bởi sự kết hợp của alkan được bán flo hóa (hoặc các alkan được bán flo hóa) theo sáng chế, và dụng cụ nhỏ giọt thông dụng cho thuốc nhỏ mắt mà thường phân phối giọt trong nước từ khoảng 30 đến 60 μl có khả năng pha chế giọt nhỏ hơn nhiều của chế phẩm dựa trên alkan được bán flo hóa.

Trong kit theo khía cạnh này của sáng chế, vật chứa có thể giữ một liều duy nhất hoặc nhiều liều của dược phẩm có chứa timolol và/hoặc muối được dụng của nó và chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa như đã mô tả ở trên.

Ngoài ra, kit theo khía cạnh này của sáng chế có thể còn có chứa hướng dẫn sử dụng của vật chứa để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt của dược phẩm cho bề mặt mắt của bệnh nhân. Hướng dẫn hoặc chỉ dẫn sử dụng tốt hơn là được bao gồm trong kit theo khía cạnh này của sáng chế có thể ở dạng bất kỳ phù hợp để hướng dẫn người dùng làm thế nào để thực hiện việc dùng tại chỗ cho mắt bị bệnh của bệnh nhân hoặc đối tượng. Nó có thể ở dạng đọc được hoặc hữu hình bất kỳ, tốt hơn là ở dạng in hoặc dạng có thể đọc trên máy hoặc máy vi tính bất kỳ tốt hơn là ở dạng nhãn quang học có thể đọc trên máy chẳng hạn như, ví dụ như, mã vạch hoặc mã QR. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên chỉ dẫn sử dụng được cung cấp ở dạng tờ hướng dẫn in rời, vật gài sản phẩm hoặc bao gói hoặc dưới dạng nhãn được bọc.

Sau đây là các mục được đánh số được bao gồm bởi sáng chế:

1. Dược phẩm có chứa:
 - (a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó;
 - (b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.
2. Dược phẩm theo mục 1, có chứa alkan được bán flo hóa có công thức (II)



trong đó

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 3 đến 7, và

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến 7;

hoặc

trong đó

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 10, và

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 10.

3. Được phẩm theo mục 1 hoặc 2, trong đó alkan được bán flo hóa được chọn từ nhóm chỉ bao gồm 1-perflobutyl-pentan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; F4H5), 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, F6H8), 1-perflohexyl-hexan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, F6H6) và 1-perflohexyl-decan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, F6H10), tốt hơn là thành phần được chọn từ nhóm chỉ bao gồm 1-perflobutyl-pentan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, F4H5), và 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, F6H8).

4. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó chất dẫn lỏng có chứa đồng dung môi.

5. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó chất dẫn lỏng có chứa ít nhất 85 % (khối lượng/khối lượng) là alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa khác nhau.

6. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó chất dẫn lỏng về cơ bản chỉ bao gồm alkan được bán flo hóa hoặc hỗn hợp của các alkan được bán flo hóa khác nhau.

7. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó timolol và/hoặc muối được dụng của nó được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

8. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó thành phần a) là timolol maleat.

9. Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ khoảng 0,3 đến khoảng 2,5 % (khối lượng/thể tích).

10. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó thành phần a) là timolol maleat được tạo huyền phù trong b) chất dẫn lỏng.

11. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó dược phẩm này về cơ bản không chứa nước và/hoặc chất bảo quản.

12. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa tá dược khác.

13. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa chất hoạt động bề mặt.

14. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, có chứa timolol ở dạng timolol maleat và alkan được bán flo hóa được chọn từ 1-perflobutyl-pentan (F4H5) và 1-perflohexyl-octan (F6H8).

15. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó dược phẩm này có chứa a) timolol ở dạng timolol maleat và b) 1-perflohexyl-octan (F6H8).

16. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 15, trong đó ít nhất khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước không lớn hơn khoảng 15 μm .

17. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 16, trong đó ít nhất khoảng 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước không lớn hơn khoảng 15 μm sau ba tuần bảo quản ở nhiệt độ phòng.

18. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên để sử dụng làm thuốc.

19. Dược phẩm để sử dụng theo mục 18, để điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

20. Dược phẩm để sử dụng theo mục 18 hoặc 19, trong đó dược phẩm này được dùng cho mắt của đối tượng.

21. Dược phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 18 đến 20, trong đó dược phẩm này được dùng tại chỗ cho mắt của đối tượng.

22. Dược phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 18 đến 21, trong đó dược phẩm này được dùng ở thể tích liều lượng cho mỗi mắt nằm trong khoảng

từ 8 đến khoảng 15 μ l, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 12 μ l.

23. Dược phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 18 đến 22, trong đó nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ khoảng 0,3 đến khoảng 2,5 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 1,5 % (khối lượng/thể tích).

24. Dược phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 18 đến 23, trong đó timolol và/hoặc muối được dùng của nó được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng.

25. Dược phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 18 đến 24, trong đó dược phẩm này được dùng lên đến bốn lần một ngày, tốt hơn là dược phẩm được dùng hai lần một ngày, tốt hơn nữa là một lần một ngày.

26. Phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó, bao gồm bước cho mắt của đối tượng cần đến phương pháp này dùng dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17.

27. Sử dụng dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17 để sản xuất thuốc để điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt và/hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

28. Kit có chứa dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17 và vật chứa để chứa dược phẩm này.

29. Kit theo mục 28, trong đó vật chứa này có chứa ống định lượng nhỏ giọt để dùng dược phẩm.

30. Kit theo mục 29, trong đó vật chứa có chứa phương tiện phân phối để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt cho bề mặt mắt của bệnh nhân, phương tiện phân phối này tốt hơn là được làm cho phù hợp để phân phối dược phẩm để nhỏ giọt ở thể tích nhỏ hơn khoảng 15 μ l.

31. Kit theo mục bất kỳ trong số các mục từ 28 đến 30, trong đó vật chứa giữ một liều duy nhất hoặc nhiều liều của dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17.

32. Kit theo mục bất kỳ trong số các mục từ 28 đến 31, còn có chứa hướng

dẫn sử dụng của vật chứa để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt của dược phẩm cho bề mặt mắt của bệnh nhân.

33. Phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt hoặc triệu chứng đi kèm với nó, phương pháp này bao gồm bước cho mắt của người mắc chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt hoặc triệu chứng đi kèm với nó, dùng chế phẩm có chứa a) timolol và/hoặc muối dược dụng của nó và b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa, trong đó timolol và/hoặc muối dược dụng của nó tốt hơn nếu được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng, trong đó phương pháp này có hiệu quả trị liệu trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp, áp suất trong mắt tăng, chứng tăng huyết áp mắt hoặc triệu chứng đi kèm với nó.

34. Phương pháp theo mục 33, trong đó thành phần a) là timolol maleat và trong đó nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ khoảng 0,3 đến 2,5% (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ khoảng 0,5 đến 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5 % (khối lượng/thể tích).

35. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 34, trong đó thể tích liều lượng đích của dược phẩm cho mỗi mắt nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 12 μl , tốt hơn là khoảng 11 μl .

36. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 35, trong đó alkan được bán flo hóa được chọn từ F6H8 và F4H5.

37. Phương pháp theo mục 36, trong đó alkan được bán flo hóa là F6H8.

38. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 37, trong đó dược phẩm được dùng lên đến hai lần một ngày, tốt hơn là một lần một ngày.

39. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 38, trong đó dược phẩm về cơ bản không chứa nước và chất bảo quản.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 0,5 % (khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng một lần một ngày.

Fig. 2 là biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 1,37 %

(khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng một lần một ngày.

Fig. 3 là biểu đồ biểu diễn kết quả của phép đo của nghiên cứu áp suất trong mắt in-vivo theo Ví dụ 2 dưới đây trong đó huyền phù của timolol ở nồng độ bằng 0,5 % (khối lượng/thể tích) trong 1-perflohexyl-octan (F6H8) được dùng hai lần một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây là để minh họa sáng chế; tuy nhiên, chúng không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế huyền phù Timolol

Cho 109,34 mg timolol maleat, CAS số 26921-17-5 (LKT Labs; độ tinh khiết 99,5%) vào bình 25 ml, đã nạp các viên bi bằng thép không gỉ, đường kính 2 mm. Sau đó, bổ sung 8 ml 1-perflohexyl-octan (F6H8), đậy bình và tiến hành nghiền bằng máy nghiền bi hành tinh (PM 100, Retsch GmbH Đức) trong thời gian 3 giờ ở tốc độ 150 vòng/phút với khoảng nghỉ là 10 phút (có đổi hướng). Sau khi nghiền, chuyển huyền phù đã được tạo thành bằng cách đổ vào lọ thủy tinh, lắc trên máy lắc Vortex trong tối thiểu là 30 giây, và bịt kín. Xét rằng 1,3668 mg timolol maleat tương ứng với 1,0 mg timolol ở dạng bazơ tự do, thu được huyền phù Timolol 1,0 % (khối lượng/thể tích) (10 mg/ml) trong F6H8.

Theo cùng quy trình như được mô tả ở trên, huyền phù timolol 15 mg/ml được điều chế.

Huyền phù có nồng độ 5mg/ml được pha loãng từ huyền phù dự trữ 10mg/ml bằng cách pha loãng huyền phù này với F6H8.

Bảo quản huyền phù timolol 10 mg/ml trong lọ thủy tinh ở nhiệt độ phòng và xác định sự phân bố kích thước hạt (PSD) bằng nhiễu xạ laser (HELOS 2412, thực hiện với cuvet 50 ml). Bảng 1 dưới đây trình bày phân bố kích thước hạt đối với các huyền phù Timolol khác nhau sau khi bảo quản ở nhiệt độ phòng (RT).

Bảng 1:

Kích thước hạt theo nhiễu xạ laser (Helos H2412) được thực hiện với cuvet 50ml và thấu kính R2. (Khoảng giá trị đo thấu kính R2 0,25 - 87,5µm)

Chế phẩm	X ₅₀ (μm)	X ₉₀ (μm)	X ₉₉ (μm)	Điều kiện bảo quản
Timolol 5 mg/ml trong F6H8	6,02	10,37	15,53	Bảo quản 2 ngày ở nhiệt độ phòng
Timolol 10 mg/ml trong F6H8	5,80	10,23	15,83	Bảo quản 3 ngày ở nhiệt độ phòng
Timolol 15 mg/ml trong F6H8	6,35	11,25	16,53	Bảo quản 3 ngày ở nhiệt độ phòng

Kích thước hạt theo nhiễu xạ laze (Helos H2412) với sự xử lý siêu âm. Được thực hiện với cuvet 50ml và thấu kính R1. (Khoảng giá trị đo thấu kính R1 0,18-35μm)

Chế phẩm	X ₅₀ (μm)	X ₉₀ (μm)	X ₉₉ (μm)	Điều kiện bảo quản
Timolol 5 mg/ml trong F6H8	3,22	3,94	4,18	Bảo quản 2 ngày ở nhiệt độ phòng
Timolol 10 mg/ml trong F6H8	3,18	3,92	4,17	Bảo quản 5 ngày ở nhiệt độ phòng
Timolol 15 mg/ml trong F6H8	3,15	3,89	4,17	Bảo quản 5 ngày ở nhiệt độ phòng

X₅₀: đường kính hạt trung vị được xác định trên cơ sở thể tích, tức là 50 % theo thể tích của hạt là nhỏ hơn đường kính đã cho và 50 % là lớn hơn.

X₉₀: đường kính hạt tương ứng với 90 % của sự phân bố dưới cỡ tích lũy được xác định trên cơ sở thể tích, tức là 90% của hạt có đường kính thấp hơn giá trị đã cho X₉₀.

X₉₉: đường kính hạt tương ứng với 99 % của sự phân bố dưới cỡ tích lũy được xác định trên cơ sở thể tích, tức là 99% của hạt có đường kính thấp hơn giá trị đã cho X₉₉.

Tất cả các huyền phù Timolol trong F6H8 tinh khiết với các nồng độ 5 mg/ml, 10mg/ml và 15 mg/ml, được điều chế bằng quy trình nghiền bi như đã mô tả ở trên thể hiện bề ngoài quang học, độ đồng nhất của huyền phù và độ thích hợp để tái tạo đồng nhất của huyền phù đã lắng mà được phân loại là dương tính đối với nghiên cứu tiền lâm sàng ở mô hình động vật.

Ví dụ 2: Đo áp suất trong mắt (IOP) trong nghiên cứu động vật

Nghiên cứu động vật sử dụng 8 con chó có huyết áp bình thường được thực hiện để đánh giá dược động học của hợp phần có chứa Timolol và alkan được bán flo hóa về khả năng của nó để hạ IOP (áp suất trong mắt) so với dung dịch có trên thị trường của Timolol mà được dùng ở dạng dung dịch chứa nước. Thiết lập và thiết kế nghiên cứu như sau.

Các con chó được chọn để tham gia vào nghiên cứu dựa trên tình trạng sức khỏe chung, khối lượng cơ thể, kết quả khám mắt, đáp ứng với thử thách IOP, và các tiêu chuẩn sau đây:

- bề mặt mắt bình thường, khỏe mạnh;
- không thực hiện quy trình mắt thâm nhập trong ít nhất là một tháng trước khi nghiên cứu; cụ thể là các quy trình bao gồm giác mạc hoặc phần trước của mắt nói chung;
- không điều trị corticosteroid tại chỗ hoặc toàn thân trong ít nhất là một tháng;
- đã loại bỏ hiệu ứng của thuốc nghiên cứu mắt tại chỗ trước đó tương xứng với giai đoạn loại bỏ hiệu ứng thuốc điển hình được sử dụng cho nghiên cứu lâm sàng (ít nhất là một tuần).

Tiến hành nghiên cứu theo kế hoạch như tóm tắt trong Bảng 2 dưới đây. Liều lượng dùng tại chỗ cho mắt của dung dịch chứa nước Timolol hoặc huyền phù Timolol tương ứng được dùng cho phần trung tâm hoặc phần cao hơn của giác mạc thông qua micropipet và để cho loang ra trên bề mặt của mắt. Sau khi dùng liều lượng, để cho mắt khép lại tự nhiên. Mỗi con vật được giữ trong xấp xỉ một phút để ngăn ngừa dụi mắt.

Bảng 2:

Phác đồ liều lượng cho mắt tại chỗ		Mức liều lượng đích ($\mu\text{g}/\text{mắt}$)		Thể tích liều lượng đích ($\mu\text{l}/\text{mắt}$)	Tần suất liều lượng
OD	OS	OD	OS		
Timolol 0,5% (5 mg/ml)*	Timolol trong F6H8 (5 mg/ml)	150	55	11 (OS) 30 (OD)	QD trong 8 ngày

Phác đồ liều lượng cho mắt tại chỗ		Mức liều lượng đích ($\mu\text{g}/\text{mắt}$)		Thể tích liều lượng đích ($\mu\text{l}/\text{mắt}$)	Tần suất liều lượng
OS	OD	OS	OD	($\mu\text{l}/\text{mắt}$)	
Timolol 0,5% (5 mg/ml)*	Timolol trong F6H8 (13,7 mg/ml)	150	150	11 (OD) 30 (OS)	QD trong 8 ngày

*: dung dịch chứa nước

OD: mắt phải

OS: mắt trái

QD: một lần mỗi ngày

BID: hai lần mỗi ngày

Trong nghiên cứu thứ nhất, như trình bày khái quát trong Bảng 2, huyền phù của Timolol (5 mg/ml) trong F6H8 được dùng cho mắt trái so với dung dịch chứa nước của Timolol (5mg/ml), mà được dùng cho mắt phải. Áp suất trong mắt (IOP) được đo vào 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 2, 4 và 6 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 1, 2, 3, 6 và 7; vào -1, 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 1, 2, 4, 6, 24 và 48 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 8 bằng cách sử dụng áp kế mắt (TonoVet). Ba kết quả đọc cho mỗi mắt được lấy. Kết quả được tóm tắt trên Fig. 1 cho thấy sự phát triển của áp suất trong mắt (IOP) trung bình trong quá trình điều trị như đã mô tả ở trên.

Trong nghiên cứu thứ hai, như trình bày khái quát trong Bảng 2, huyền phù của Timolol (13,7 mg/ml) trong F6H8 được dùng cho mắt phải so với dung dịch chứa nước của Timolol (5 mg/ml) mà được dùng cho mắt trái. Áp suất trong mắt (IOP) được đo vào 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 2, 4 và 6 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 1, 2, 3, 6 và 7; vào -1, 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 1, 2, 4, 6, 24 và 48 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 8, bằng cách sử dụng áp kế mắt (TonoVet). Ba kết quả đọc cho mỗi mắt được lấy. Kết quả được tóm tắt trên Fig. 2 cho thấy sự phát triển của áp suất trong mắt (IOP) trung bình trong quá trình điều trị như đã mô tả ở trên.

Trong nghiên cứu thứ ba, 11 μ l của huyền phù của Timolol (5 mg/ml) trong F6H8 được dùng hai lần một ngày trong 8 ngày cho mắt trái so với 30 μ l của dung dịch chứa nước của Timolol (5mg/ml), mà được dùng cho mắt phải. Áp suất trong mắt (IOP) được đo vào 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 2, 4 và 6 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 1, 2, 3, 6 và 7; vào -1, 0 (ngay trước khi dùng liều lượng), 1, 2, 4, 6, 24 và 48 giờ sau khi dùng liều lượng vào ngày 8, bằng cách sử dụng áp kế mắt (TonoVet). Ba kết quả đọc cho mỗi mắt được lấy. Kết quả được tóm tắt trên Fig. 3 cho thấy sự phát triển của áp suất trong mắt (IOP) trung bình trong quá trình điều trị như đã mô tả ở trên.

Dược phẩm theo sáng chế được chứng minh là làm giảm áp suất trong mắt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm có chứa:

(a) timolol và/hoặc muối được dụng của nó và

(b) chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa được chọn từ nhóm chỉ bao gồm 1-perflobutyl-pentan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; F4H5) và 1-perflohexyl-octan ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; F6H8); và trong đó các hạt của timolol và/hoặc muối được dụng của nó được tạo huyền phù trong chất dẫn lỏng có chứa alkan được bán flo hóa.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do nằm trong khoảng từ 0,3 đến 2,5 % (khối lượng/thể tích).

3. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, có chứa timolol ở dạng timolol maleat, tốt hơn là ở nồng độ là từ 0,4 đến 3,4 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,30 đến 2,5 % (khối lượng/thể tích), tốt nhất là ở nồng độ từ 0,50% đến 2,0 % (khối lượng/thể tích).

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, có chứa timolol ở dạng timolol maleat, tốt hơn là ở nồng độ tương ứng với nồng độ của timolol ở dạng bazơ tự do là từ 0,3 đến 2,5 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nếu từ 0,5 đến 2,0 % (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa nếu từ 0,5 đến 1,5 % (khối lượng/thể tích).

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa nước, không chứa chất hoạt động bề mặt, không chứa chất bảo quản và/hoặc ổn định về mặt vi sinh vật học.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó ít nhất là 90% của hạt đã được tạo huyền phù của timolol và/hoặc muối được dụng của nó có kích thước không lớn hơn 15 μm .

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất dẫn chỉ bao gồm một hoặc nhiều alkan được bán flo hóa, tốt hơn nếu tá dược về cơ bản chỉ bao gồm 1-perflohexyl-octan.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, về cơ bản chỉ bao gồm timolol maleat và 1-perflohexyl-octan.

9. Kit chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, vật chứa để

chứa dược phẩm trong đó vật chứa bao gồm phương tiện phân phối để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt cho bề mặt mắt của bệnh nhân, phương tiện phân phối đã nêu tốt hơn nếu được làm cho phù hợp để phân phối dược phẩm nhỏ giọt ở thể tích nhỏ hơn 15 μl .

10. Kit theo điểm 9, trong đó phương tiện phân phối được làm cho phù hợp để phân phối dược phẩm nhỏ giọt ở thể tích nhỏ hơn 13 μl , tùy ý là nhỏ hơn 12 μl , tùy ý là nhỏ hơn 11 μl .

11. Kit theo điểm 9 hoặc 10, trong đó vật chứa chứa liều đơn của dược phẩm.

12. Kit theo điểm 9 hoặc 10, trong đó vật chứa chứa nhiều liều của dược phẩm.

13. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12, trong đó kit này còn bao gồm hướng dẫn sử dụng của vật chứa để dùng tại chỗ theo cách nhỏ giọt của dược phẩm cho bề mặt mắt của bệnh nhân, tùy ý trong đó hướng dẫn sử dụng này ở dạng in hoặc dạng có thể đọc trên máy hoặc máy vi tính bất kỳ, tốt hơn là ở dạng nhãn quang học có thể đọc trên máy chẳng hạn, ví dụ như, mã vạch hoặc mã QR.

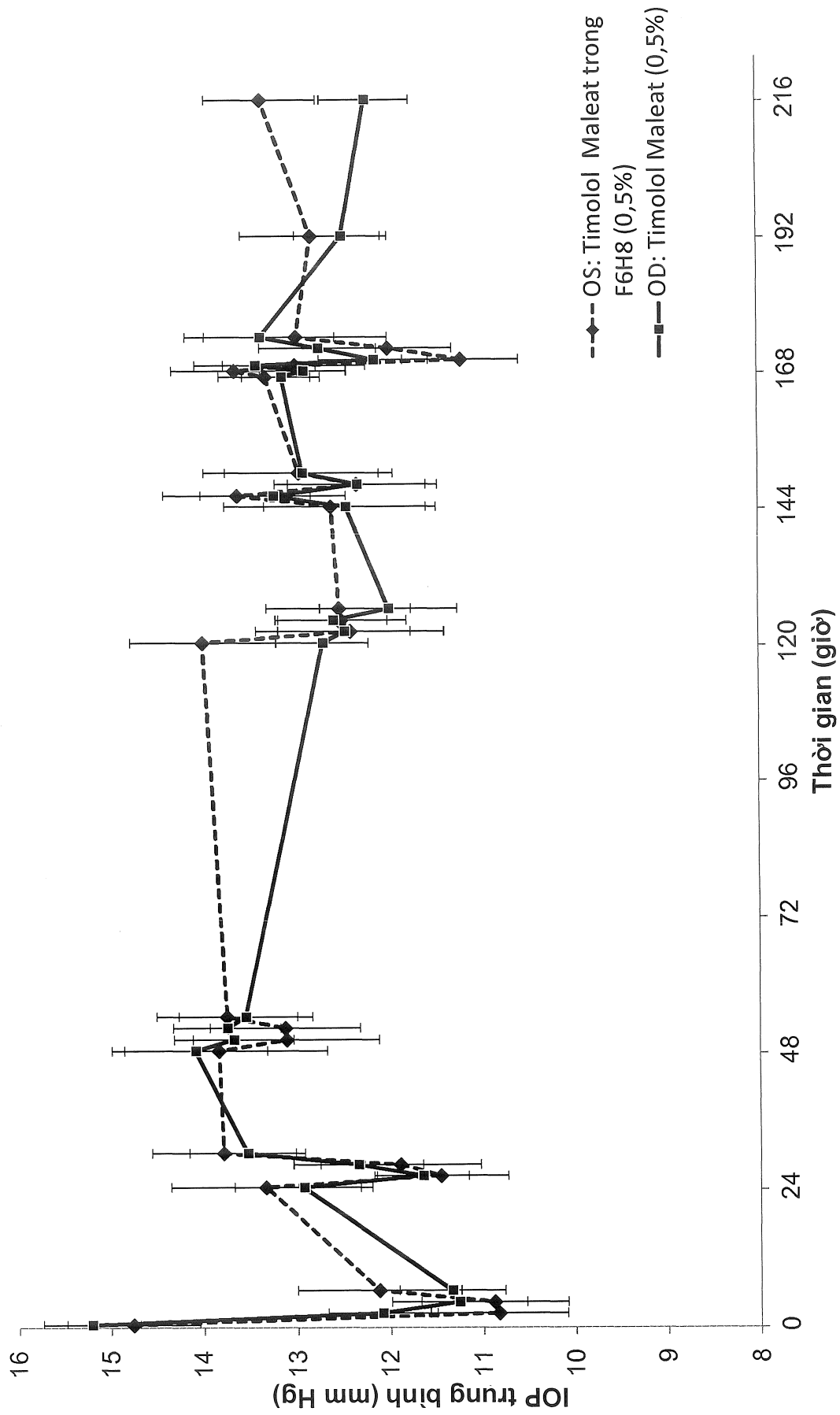


Fig. 1

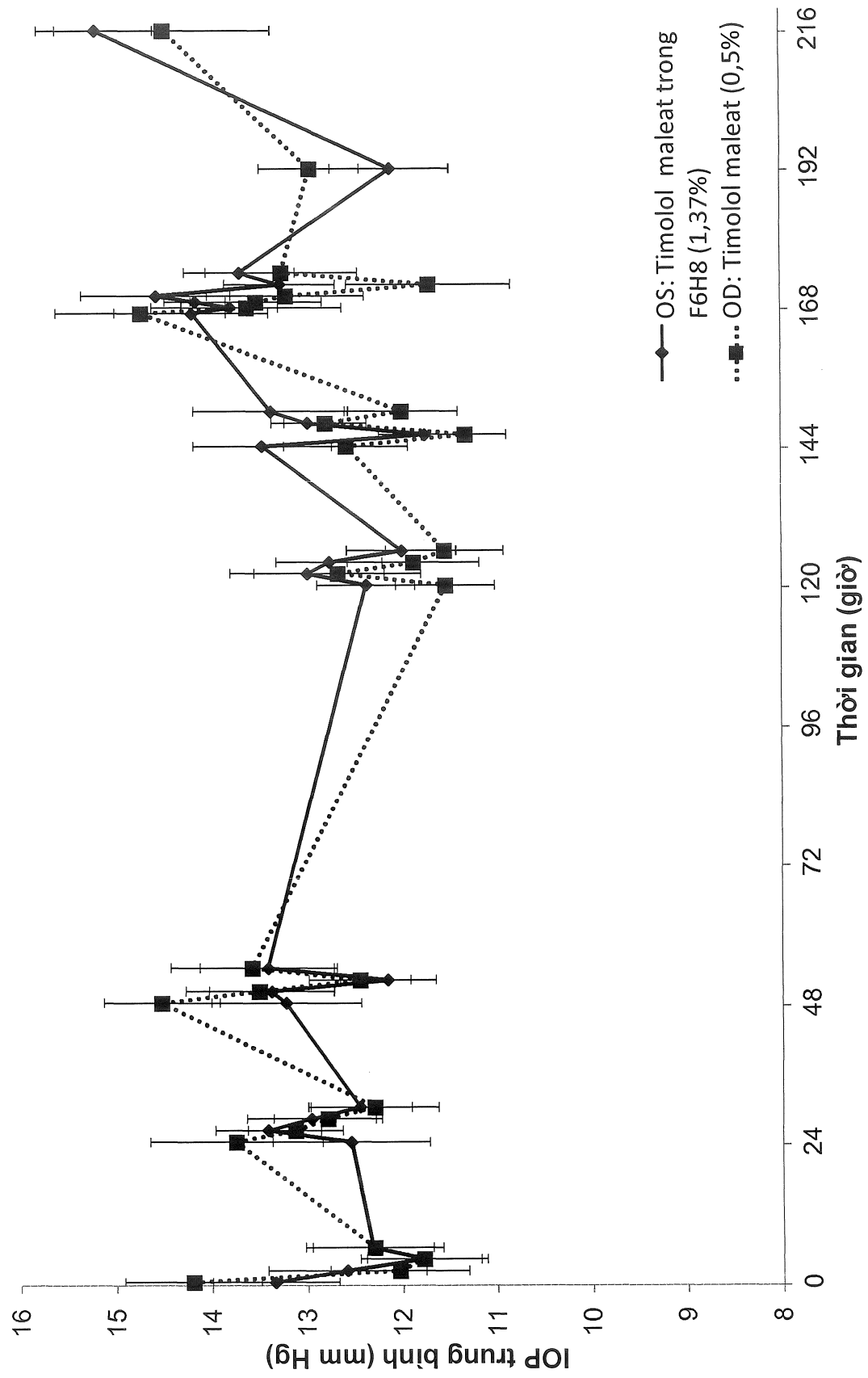


Fig. 2

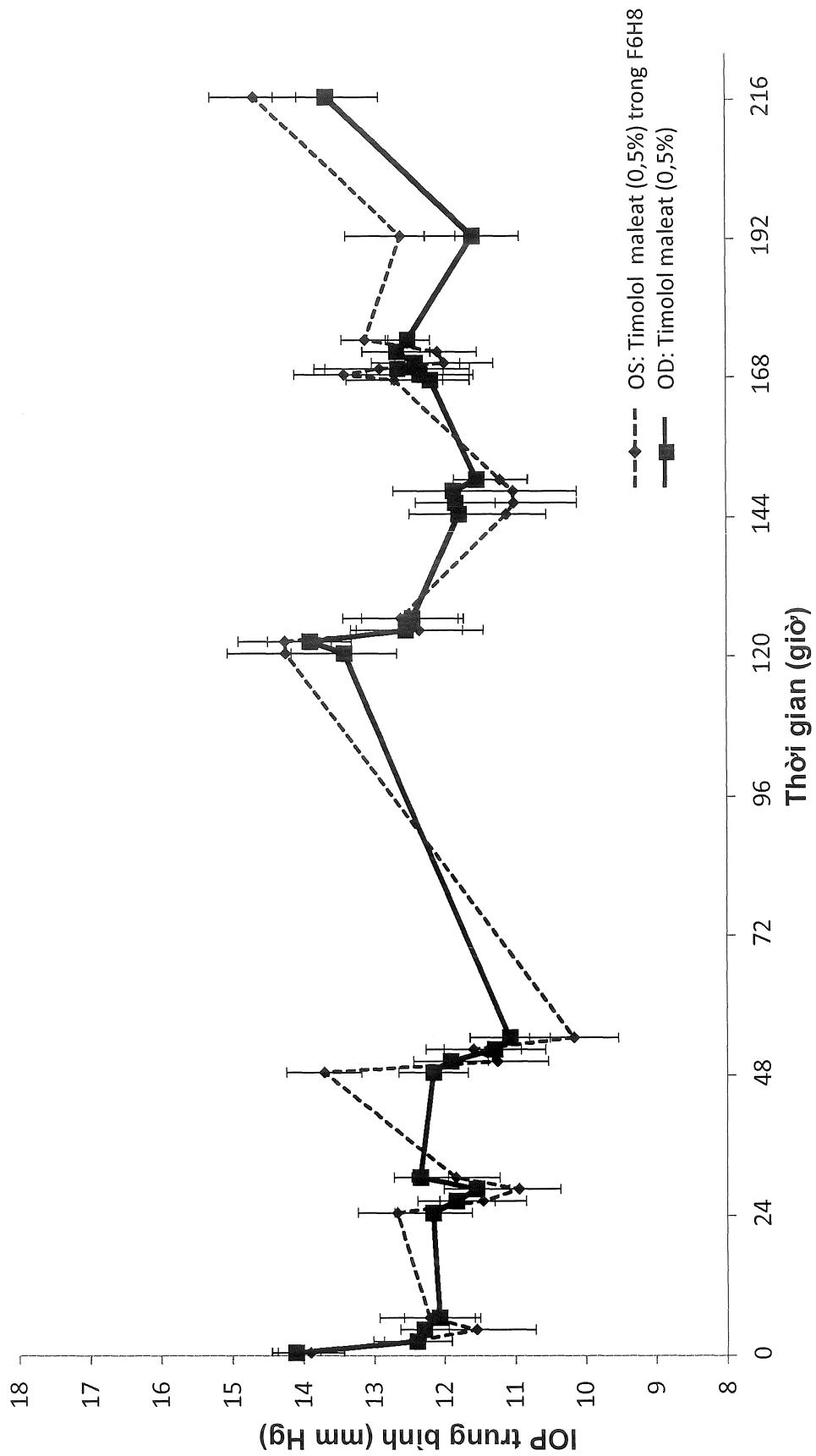


Fig. 3