



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

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



1-0052525

(51)<sup>7</sup> A61K 31/498; A61K 9/08; A61K 47/02 (13) B

(21) 1-2020-00155

(22) 07/06/2018

(86) PCT/US2018/036440 07/06/2018

(87) WO 2018/226942 13/12/2018

(30) 62/516,931 08/06/2017 US; 62/621,082 24/01/2018 US

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/06/2020 387A

(73) EYE THERAPIES, LLC (US)

29633 Camino De Estrella, 2nd Floor, Dana Point, CA 92654, United States of America

(72) HORN, Gerald (US).

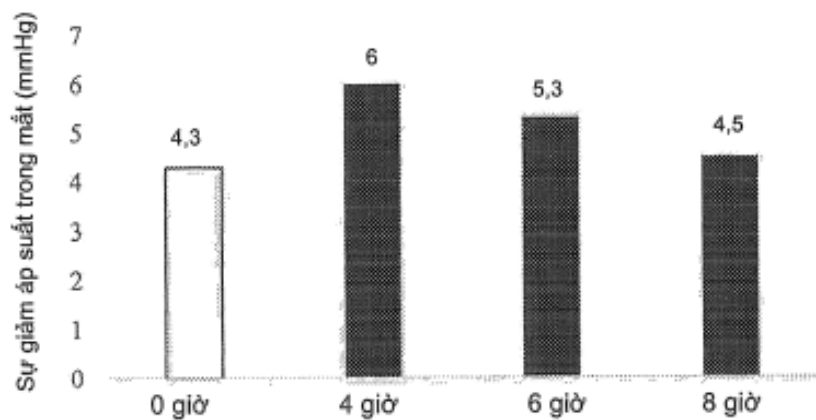
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA BRIMONIDIN LIỀU THẤP

(21) 1-2020-00155

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa brimonidin liều thấp và hoặc dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai, chất kháng histamin hoặc dược chất kháng viêm không steroid. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp hoặc bệnh dị ứng hoặc làm giảm mức độ viêm bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

FIG. 1



**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa brimonidin và hoặc dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai, chất kháng histamin hoặc dược chất kháng viêm không steroid. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp hoặc bệnh dị ứng hoặc làm giảm mức độ viêm bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Chứng tăng nhãn áp là bệnh đa yếu tố bao gồm phổ từ áp suất trong mắt (“intraocular pressure: TOP”) tăng đến sự tưới máu mạch máu của dây thần kinh thị giác giảm.

Trong khi có nhiều yếu tố được cho là góp phần vào nguyên nhân của chứng tăng nhãn áp, các phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp hiện nay có hiệu quả hạn chế trong việc làm giảm IOP và/hoặc kèm theo nhiều tác dụng phụ như mệt mỏi, gây buồn ngủ, dị ứng mi mắt, dị ứng tại chỗ, và/hoặc đỏ mắt. Trên 10% bệnh nhân mắc chứng tăng nhãn áp có dấu hiệu của chứng sung huyết (nghĩa là đỏ mắt). Do các tác dụng phụ này, vấn đề lớn khác trong liệu pháp điều trị chứng tăng nhãn áp là sự tuân thủ của bệnh nhân trong việc sử dụng thuốc theo đơn.

Trên 40% bệnh nhân mắc chứng tăng nhãn áp cần hai hoặc nhiều hơn hai dược chất để kiểm soát thỏa đáng áp suất trong mắt của họ. Trong số các dược chất này, prostaglandin/prostanoid, bao gồm Xalatan® (latanoprost; Xalatan là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Pfizer Health AB), Travatan® (travoprost; Travatan là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Novartis AG) và Lumigan® (bimatoprost; Lumigan là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Allergan, Inc.), là các dược chất hàng đầu do tác dụng làm giảm áp suất IOP rõ rệt của chúng, thường là trên 30% ở các mắt bị tăng nhãn áp (21 mmHg hoặc cao hơn), và cải thiện lưu lượng thủy dịch chảy thoát qua màng mạch nhỏ-củng mạc trong thời gian dài. Để có hiệu quả lớn nhất, hai dược chất này cần có cơ chế tác dụng khác nhau.

Brimonidin, chất chủ vận thụ thể alpha-2 ( $\alpha$ -2) adrenalin đã biết, hiện có bán trên thị trường với tên thương mại là Alphagan® (Alphagan là nhãn hiệu đã đăng ký

của công ty Allergan, Inc.) và ở dạng brimonidin tartrat 0,1%, 1,5% và 0,2%. Brimonidin thường tạo ra sự giảm áp suất IOP đỉnh ở mức vừa phải bằng khoảng 20-25% ở các mắt bị tăng nhãn áp và 6-18% ở các mắt có áp suất bình thường (nhỏ hơn 21 mmHg). Hiệu quả cao nhất của nó là trong vòng 2 giờ sau khi nhỏ giọt, khoảng thời gian tác dụng của nó thường là nhỏ hơn 12 giờ, và hiệu quả ở mức trung bình của nó thường cần dùng liều từ 2 đến 3 lần mỗi ngày. Chất này là một trong số các dược chất thứ cấp hàng đầu, với cơ chế tác dụng ức chế trong nước để bổ sung tác dụng tăng cường lưu lượng thủy dịch chảy thoát qua màng mạch nhỏ-củng mạc của prostaglandin/prostanoid để có lợi ích bổ sung đáng kể, nhưng tương đương với các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp hàng thứ hai khác như các chất phong bế beta và chất ức chế cacbon anhydraza. Brimonidin 0,2% đã được phát hiện là tạo ra sự giảm thêm từ 1 đến 2 mmHg của áp suất IOP khi được kết hợp với chất phong bế beta hoặc chất ức chế cacbon anhydraza và cụ thể là với prostaglandin.

Tuy nhiên, brimonidin 0,15-0,2% có thể gây ra tác dụng phụ tại chỗ đáng kể ở 10-25% người dùng, như chứng sung huyết kết mạc (nghĩa là đỏ mắt), bệnh viêm mí mắt, dị ứng, phù kết mạc, nang kết mạc, cảm giác có vật lạ, nóng rát, hoặc nhìn mờ. Các tác dụng phụ này chỉ được cải thiện ở mức độ vừa phải bằng các chế phẩm brimonidin gần đây, dẫn đến sự giảm nồng độ một chút trong khi mức độ hấp thụ trong mắt tăng lên ở độ pH có tính kiềm cao hơn (Alphagan®). Nói chung, các chất chủ vận  $\alpha$ -2, bao gồm cả brimonidin, tiền chất clonidin của nó và dexmedetomidin có tính chọn lọc hơn, gây ra tác dụng toàn thân đáng kể nếu được hấp thụ vào hệ tuần hoàn, và cụ thể, đã biết là làm gia tăng mệt mỏi, làm giảm huyết áp (nghĩa là sự giảm huyết áp) và làm giảm nhịp tim (nghĩa là nhịp tim chậm). Brimonidin, do tính đặc hiệu  $\alpha$  2/ $\alpha$  1 tương đối của nó (tỷ lệ khoảng 900:1) vẫn tạo ra hoạt tính của chất chủ vận  $\alpha$  1 trong mắt, trong khi sự gây ra chứng thiếu máu cục bộ bất kỳ trong thời gian dài có thể có khả năng làm gia tăng sự mất dây thần kinh thị giác.

Do đó, vẫn cần có giải pháp trong lĩnh vực này để điều trị chứng tăng nhãn áp kết hợp trong khi làm giảm các tác dụng phụ mà vẫn duy trì ít nhất là tác dụng cộng tính.

Các bệnh dị ứng là vấn đề sức khỏe lớn trên thế giới. Ngoài ra, tỷ lệ mắc bệnh dị ứng đang gia tăng ở hầu hết các quốc gia. Có hai dạng bệnh dị ứng chủ yếu bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh dị ứng mắt. Các phản ứng dị ứng xuất hiện, một

phần khi hệ miễn dịch phản ứng với sự có mặt của dị ứng nguyên và sản sinh ra histamin. Sau đó, histamin gây ra các triệu chứng chủ yếu của bệnh dị ứng bao gồm "chảy nước mũi" hoặc "ngứa mũi", hắt hơi, "chảy nước mắt", ngứa họng, v.v..

Trong bệnh viêm mũi dị ứng, phản ứng dị ứng xuất hiện ở mũi. Histamin được giải phóng do phản ứng này gây ra sự giãn mạch cục bộ, với áp lực mao dẫn tăng lên cũng như tính thấm mao dẫn tăng lên. Cả hai tác dụng này gây ra sự rò rỉ dịch nhanh chóng vào các mô mũi và niêm mạc mũi bị sưng và tiết dịch.

Bệnh dị ứng ở mắt hoặc viêm kết mạc dị ứng thường đi kèm với bệnh viêm mũi dị ứng do sự giải phóng histamin. Các dấu hiệu và triệu chứng ở mắt của bệnh dị ứng bao gồm ngứa, đỏ, sưng, chảy nước mắt, nóng rát và nhức mắt.

Các bệnh dị ứng ở mắt thường được điều trị bằng thuốc nhỏ mắt bao gồm Opcon-A® (naphazolin hydroclorua 0,02675% và pheniramin maleat 0,315%; Opeon A là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Bausch & Lomb Incorporated), Naphcon-A® (naphazolin hydroclorua 0,025% và pheniramin maleat 0,3%; Naphcon-A là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Alcon Research Ltd), và Vasocon® (naphazolin hydroclorua 0,05% và antazolin phosphat 0,5%; Vasocon là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Novartis AG) và Albalon™ (naphazolin hydroclorua 0,05%, Albalon có bán trên thị trường từ công ty Allergan Pharmaceuticals).

Tuy nhiên, nhiều thuốc kháng histamin được kê đơn hoặc sử dụng để điều trị bệnh dị ứng ở mắt và/hoặc bệnh viêm mũi dị ứng điều trị histamin gây ngứa và cảm giác khó chịu mà không làm giảm hoàn toàn các triệu chứng đi kèm bao gồm cụ thể là hiện tượng sung thứ phát với sự rò rỉ ở mạch và chứng sung huyết (đỏ mắt) dẫn đến duy trì cả cảm giác khó chịu và vẻ bề ngoài không khỏe. Do đó, vẫn cần có phương pháp điều trị bệnh dị ứng kết hợp trong lĩnh vực này để làm giảm thêm các triệu chứng đi kèm bao gồm cả hiện tượng đỏ mắt.

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

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để điều trị chứng tăng nhãn áp chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và được chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn

áp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, trong đó phương pháp này còn làm giảm mức độ đỏ mắt.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, trong đó phương pháp này còn làm trắng mắt.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng tăng nhãn áp, trong đó phương pháp này còn làm giảm mức độ sưng kết mạc cũng như làm giảm mức độ sung huyết và làm trắng mắt.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để điều trị bệnh dị ứng chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và chất đối kháng histamin.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và chất đối kháng histamin.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng, trong đó phương pháp này còn làm trắng mắt và/hoặc làm giảm mức độ viêm.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để làm giảm mức độ viêm chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và lượng hữu hiệu của dược chất kháng viêm không steroid (“nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID”).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm mức độ viêm, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và NSAID.

### **Mô tả vắn tắt hình vẽ**

Fig.1 là hình vẽ thể hiện ví dụ dự đoán mức độ giảm áp suất IOP sau khi sử dụng latanoprost 0,005% (0 giờ, cột màu trắng), so với mức độ giảm áp suất IOP sau khi sử dụng brimonidin 0,03% và latanoprost 0,005% (4, 6 và 8 giờ, cột màu đen).

### Mô tả chi tiết sáng chế

Tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng sự rò rỉ ở tiểu tĩnh mạch sau mao mạch có thể được giảm đi theo cách chọn lọc bằng brimonidin liều thấp so với các chất gây co mạch alpha 1. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể, các chất chủ vận alpha 1 được cho là gây co các mạch máu lớn như tiểu động mạch ở mức độ lớn hơn nhiều so với brimonidin liều thấp. Sự làm co các mạch máu lớn gây ra sự thiếu máu cục bộ, và với việc sử dụng lặp lại, gây ra hiện tượng viêm và chứng sung huyết hồi ứng. Sự rò rỉ ở các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch đã được chứng minh là có liên quan đến sự mất tạm thời protein VE cadherin nội mô mạch tạo thành sự liên kết khe với sự rò rỉ dọc theo thành tế bào của tiểu động mạch sau mao mạch. Tuy nhiên, sự gây co mạch của các mạch nhỏ và cụ thể là các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch nêu trên mà không gây ra chứng thiếu máu cục bộ bằng brimonidin liều thấp là phát hiện bất ngờ để làm giảm sự rò rỉ này mà không gây ra chứng thiếu máu cục bộ như tetrahydrozalin, oxymetazolin, hoặc các chất gây co mạch là chất chủ vận alpha 1 khác, làm giảm mức độ đỏ mắt và di chứng lâm sàng của hiện tượng sung và đỏ mắt theo cách khác mà không làm giảm hoàn toàn khi sử dụng kết hợp brimonidin liều thấp với hiệu quả cụ thể là kháng histamin.

Khi được kết hợp với các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp, cụ thể như nhưng không chỉ giới hạn ở, prostaglandin/prostanoid, mức độ viêm bề mặt, mức độ sung và chứng sung huyết được giảm đi. Ngoài ra, áp suất IOP được giảm thêm. Tác giả sáng chế phát hiện được rằng brimonidin với nồng độ thấp tạo ra lợi ích làm giảm áp suất IOP của dược chất thứ hai hữu hiệu nhưng cũng có khả năng làm giảm chứng thiếu máu cục bộ của dây thần kinh thị giác, mà không có hoạt tính của chất chủ vận alpha 1 đi kèm của brimonidin với nồng độ cao.

Thuật ngữ “brimonidin” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối brimonidin và các dẫn xuất khác, và cụ thể là bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, brimonidin tartrat, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino)quinoxalin D-tartrat, Alphagan® (Alphagan là nhãn hiệu đã đăng ký của công ty Allergan, Inc.), và UK14304.

Thuật ngữ “dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp” hoặc “dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tất cả các dược

chất được sử dụng để điều trị chứng tăng nhãn áp bao gồm các dược chất được sử dụng để làm giảm áp suất trong mắt, ngoại trừ brimonidin.

Thuật ngữ “chất đối kháng histamin” bao gồm tất cả các chất hóa học đã được phát hiện là có tác dụng đối kháng với ít nhất một thụ thể histamin bao gồm histamin  $H_1$  và histamin  $H_2$ .

Thuật ngữ “dị ứng” hoặc “bệnh dị ứng” hoặc “đáp ứng dị ứng” để chỉ bệnh viêm mũi dị ứng và/hoặc bệnh dị ứng ở mắt. Bệnh viêm mũi dị ứng là chứng viêm dị ứng của đường hô hấp mũi với các triệu chứng đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sổ mũi, tắc mũi, ngứa mũi, hắt hơi, chứng ngứa ở mắt. Bệnh dị ứng ở mắt là bệnh dị ứng bất kỳ ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm kết mạc dị ứng theo mùa/quanh năm, bệnh viêm giác-kết mạc mùa đông, bệnh viêm kết mạc có nhú không lồ, bệnh viêm kết mạc dị ứng quanh năm và bệnh viêm giác-kết mạc dị ứng.

Thuật ngữ “các muối dược dụng” có nghĩa là bao gồm các muối của hợp chất có hoạt tính được điều chế với các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào các nhóm thế cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, có thể thu được các muối cộng bazơ bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của bazơ mong muốn, hoặc ở dạng thực hoặc trong dung môi thích hợp. Ví dụ về các muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ, hoặc magie, hoặc muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức bazơ tương đối, có thể thu được các muối cộng axit bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của axit mong muốn, hoặc ở dạng thực hoặc trong dung môi thích hợp. Ví dụ về các muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, axit monohydrocacbonic, axit phosphoric, axit monohydrophosphoric, axit dihydrophosphoric, axit sulfuric, axit monohydrosulfuric, axit hydriodic, hoặc axit phosphorơ và axit tương tự, cũng như các muối có nguồn gốc từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, axit propionic, axit isbutyric, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumeric mandelic, axit phtalic, axit benzensulfonic, axit p-tolylsulfonic, axit xitric, axit tartaric, axit metansulfonic, và axit tương tự. Các muối



còn bao gồm muối của axit amin như arginat và muối tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và axit tương tự (ví dụ, xem tài liệu: Berge, S. M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Một số hợp chất cụ thể của sáng chế chứa cả nhóm chức axit và bazơ để cho phép các hợp chất này được chuyển hóa thành muối cộng axit hoặc bazơ.

Các dạng trung tính của các hợp chất có thể được tạo ra bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất này khác với các dạng muối khác nhau về một số tính chất vật lý, như độ tan trong các dung môi phân cực nhưng theo cách khác, các muối này là tương đương với dạng gốc của các hợp chất theo mục đích của sáng chế.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất ở dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây là các hợp chất dễ dàng được thay đổi về mặt hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc sinh học trong môi trường *ex vivo*. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa từ từ thành các hợp chất của sáng chế khi được cho vào nguồn chứa là miếng dán qua da với enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp. Các tiền dược chất thường là hữu ích do trong một số trường hợp, chúng có thể dễ sử dụng hơn dược chất gốc. Chúng có thể có độ sinh khả dụng bằng cách sử dụng qua đường miệng trong khi dược chất gốc không có khả năng này. Tiền dược chất cũng có thể có độ tan được cải thiện trong các chế phẩm dược lý so với dược chất gốc. Có rất nhiều loại dẫn xuất của tiền dược chất đã biết trong lĩnh vực này, như các loại dẫn xuất dựa vào sự phân cắt bằng cách thủy phân hoặc sự hoạt hóa bằng cách oxy hóa của tiền dược chất. Ví dụ, nhưng không làm giới hạn của tiền dược chất sẽ là hợp chất của sáng chế được sử dụng dưới dạng este ("tiền dược chất"), mà sau đó được thủy phân bằng cách chuyển hóa thành axit carboxylic, hợp chất có hoạt tính. Các ví dụ bổ sung bao gồm các dẫn xuất peptidyl của hợp chất theo sáng chế.

Một số hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như dạng được solvat hóa, bao gồm cả dạng hydrat hóa. Nói chung, các dạng được solvat hóa là tương đương với dạng không được solvat hóa và được dự định

bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương để sử dụng được dự định bởi sáng chế và được dự định trong phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất hoạt động bề mặt không ion, chất làm tăng độ nhớt, tốt hơn là hydroxypropylmetyl xenluloza (“HPMC”) hoặc carboxymetyl xenluloza, chất đệm và tùy ý, sorbat.

Các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat, poloxame, polyoxyl, alkyl aryl polyete, cyclodextrin, tocopheryl polyetylen glycol succinat, glucosyl dialkyl ete và ete crown, các chất hoạt động bề mặt được liên kết với este. Các chất hoạt động bề mặt không ion có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 5% trọng lượng/thể tích.

Các hợp chất polysorbat thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat 20 (polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat), polysorbat 40 (polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat), polysorbat 60 (polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat) và polysorbat 80 (polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat).

Các hợp chất polysorbat có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 3% trọng lượng/thể tích và tốt nhất là với nồng độ khoảng 2,5% trọng lượng/thể tích.

Các hợp chất cyclodextrin thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, beta-cyclodextrin mang điện tích ion (ví dụ, anion) có hoặc không có muối butyrat hóa (Captisol®) 2-hydroxypropyl beta cyclodextrin (“HPβCD”), alpha cyclodextrin và gama cyclodextrin.

Các hợp chất poloxame bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, poloxame 103, poloxame 123, và poloxame 124, poloxame 407, poloxame 188, poloxame 338 và chất tương tự hoặc dẫn xuất poloxame bất kỳ.

Các hợp chất polyoxyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Brij® 35, 78, 98, 700 (polyoxyetylen glycol alkyl ete) và Spans (sorbitan este) và Span® 20-80 (sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, và sorbitan

monooleat).

Chất làm tăng độ nhớt, tốt hơn nếu là HPMC, có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là với nồng độ khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích.

Các chất đệm hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đệm xitrat và chất đệm phosphat. Các chất đệm có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 1 millimol (“mM”) đến khoảng 10mM, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 2mM đến khoảng 6mM và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 3mM đến khoảng 4mM.

Hợp chất sorbat có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là với nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, tất cả các giá trị bằng số liên quan đến lượng, trọng lượng, và thông số tương tự, được thể hiện dưới dạng “khoảng” mỗi giá trị cụ thể cộng hoặc trừ 10%, Ví dụ, cụm từ “khoảng 5% trọng lượng/thể tích” cần được hiểu là “từ 4,5% đến 5,5% trọng lượng/thể tích”. Do đó, các lượng trong khoảng 10% giá trị yêu cầu bảo hộ được bao gồm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “% trọng lượng/thể tích” để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” được sử dụng thay thế lẫn nhau và để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, người hoặc các động vật khác.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “phòng bệnh” hoặc “việc phòng bệnh” để chỉ việc ngăn ngừa, ngăn chặn, phòng ngừa, chặn trước, làm ngừng, hoặc cản trở điều gì đó xảy ra, đặc biệt là nhờ tác dụng trước.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” để chỉ việc làm đảo ngược, làm giảm hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh mà các thuật ngữ này được sử dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “sử dụng” hoặc “việc sử dụng” để chỉ việc sử dụng khu trú, tiêm hoặc sử dụng bằng cách cấy ghép.

Việc sử dụng các thuật ngữ ở dạng số ít được dự định bao gồm cả dạng số nhiều cũng như số ít, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

*Kết hợp với các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp*

Tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng brimonidin với nồng độ thấp ở mức khoảng một phần năm nồng độ trong các chế phẩm hiện đang được sử dụng kết hợp với dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai có khả năng làm giảm đáng kể áp suất trong mắt so với dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai được sử dụng một mình trong khi làm trắng mắt và làm giảm và/hoặc loại trừ đáng kể chứng sung huyết hồi ứng có liên quan với brimonidin một mình hoặc trong hỗn hợp cố định của các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp cho đến nay. Việc sử dụng khu trú brimonidin với liều rất thấp (“ELDB”) này kết hợp với dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai chứng minh sự giảm áp suất trong mắt ở mức tương tự hoặc có thể tốt hơn so với hỗn hợp brimonidin có cường độ đầy đủ và có thể có tác dụng hiệp đồng so với dược chất được sử dụng một mình.

Ngoài ra, trở ngại chủ yếu trong việc điều trị chứng tăng nhãn áp là sự tuân thủ của bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân ngừng sử dụng liệu pháp điều trị chứng tăng nhãn áp do các tác dụng phụ đi kèm bao gồm chứng sung huyết kết mạc và chứng sung huyết hồi ứng (nghĩa là đỏ mắt). Tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc sử dụng ELDB kết hợp điều trị chứng tăng nhãn áp trong khi làm giảm đáng kể các tác dụng phụ như chứng sung huyết kết mạc có liên quan đến nồng độ brimonidin có cường độ đầy đủ. Cuối cùng, ELDB có khả năng làm trắng cùng mạc của mắt, lớn hơn độ trắng ban đầu của đối tượng, điều này có thể dẫn đến mức độ tuân thủ của bệnh nhân tốt hơn nữa.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể, ELDB có thể làm giảm sự giải phóng toàn thân của dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp và do đó làm giảm các tác dụng phụ toàn thân và dẫn đến sự duy trì các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp trên bề mặt của mắt ở mức lớn hơn. Sự duy trì ở mức lớn hơn này có thể dẫn đến sự hấp thụ trong mắt của dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp lớn hơn và do đó làm giảm lượng và/hoặc tần suất sử dụng, dẫn đến sự tuân thủ của bệnh nhân tốt hơn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để điều trị chứng tăng nhãn áp chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng

0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và được chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai.

Brimonidin có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,045% trọng lượng/thể tích, từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,035% trọng lượng/thể tích và khoảng 0,025%, khoảng 0,035% hoặc khoảng 0,04% trọng lượng/thể tích.

Các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp, không phải brimonidin, hữu ích cho sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, prostaglandin, chất ức chế rho kinaza (rock), chất phong bế beta và chất ức chế cacbon anhydraza (“carbonic anhydrase inhibitor: CAI”). Các hợp chất prostaglandin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, latanoprost, bimatoprost, travaprost, tafluprost và các muối được dụng của chúng. Các chất ức chế rho kinaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, netarsudil. Các chất phong bế beta bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carteolol, timoptic, timolol, betaloxol, levobunolol, metipranolol và các muối được dụng của chúng. Các chất CAI bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, brinzolamit, dorzolamit, axetazolamit, metazolamit và các muối được dụng của chúng

Các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp không phải brimonidin có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng/thể tích. Tốt hơn là các hợp chất prostaglandin có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 0,0015% đến khoảng 0,03% trọng lượng/thể tích; các chất phong bế beta có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích; các chất ức chế rho kinaza có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, và CAI có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/thể tích. Các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp để sử dụng cho mắt hiện có bán trên thị trường với các nồng độ của thành phần có hoạt tính sau đây:

travaprost 0,004%; bimatoprost 0,01% và 0,03%; tafluprost 0,0015%; latanoprost 0,005%; netarsudil 0,02%; timolol maleat 0,25% và 0,5%; timolol hemihydrat 0,25% và 0,5%; betaxolol hydroclorua ("HCl") 0,25% và 0,5%; levobunolol HCl 0,25% và 0,5%; brinzolamit 1%; và dorzolamit 2%.

Các hỗn hợp cụ thể của brimonidin và dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,035% đến 0,050% trọng lượng/thể tích và latanoprost với nồng độ khoảng 0,005% trọng lượng/thể tích; brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,035% đến 0,050% trọng lượng/thể tích và bimatoprost với nồng độ khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích; brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,035% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và timolol với nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích; và brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,035% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và dorzolamit với nồng độ khoảng 2% trọng lượng/thể tích.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,0 đến khoảng 8,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 6,0 đến khoảng 7,5, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 7,2 đến khoảng 7,7 đối với các dược chất kết hợp để điều trị chứng tăng nhãn áp chứa brimonidin và đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 7,4 đến khoảng 7,6.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa:

latanoprost với nồng độ khoảng 0,001% trọng lượng/thể tích;

brimonidin với nồng độ khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích;

polysorbat với nồng độ khoảng 2,5% trọng lượng/thể tích;

hydroxypropylmetyl xenluloza ("HPMC") với nồng độ khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích;

axit boric với nồng độ khoảng 5mM; và

tùy ý, sorbat với nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích,

trong đó chế phẩm này có độ pH bằng khoảng 7,4,

Methocell® được sử dụng làm nguồn HPMC (Methocell là nhãn hiệu đã đăng ký và bán trên thị trường của công ty Dow Corning).

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa:

timolol với nồng độ khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích;

brimonidin với nồng độ khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích;  
polysorbat với nồng độ khoảng 2,5% trọng lượng/thể tích;  
HPMC với nồng độ khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích;  
axit boric với nồng độ khoảng 4mM; và  
tùy ý, sorbat với nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích,  
trong đó chế phẩm này có độ pH bằng khoảng 7,4.

Các chế phẩm theo sáng chế để điều trị chứng tăng nhãn áp có thể được sử dụng khu trú cho mắt, bằng cách tiêm trong mắt hoặc bằng cách cấy trong mắt, tốt hơn là sử dụng qua đường khu trú.

#### *Kết hợp với chất đối kháng histamin*

Chất kháng histamin (nghĩa là chất đối kháng histamin) hiện đang được sử dụng không có khả năng làm giảm hoàn toàn tất cả các triệu chứng dị ứng, cụ thể là bao gồm cả hiện tượng đỏ mắt liên quan đến sự giãn mạch do xytokin gây ra. Tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc sử dụng brimonidin với liều rất thấp (“ELDB”) kết hợp với chất kháng histamin dẫn đến không chỉ làm giảm tình trạng đỏ mắt ở mức lớn hơn mà còn làm giảm các triệu chứng dị ứng ở mức lớn hơn như sưng kết mạc so với khi sử dụng chất kháng histamin một mình.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để điều trị bệnh dị ứng chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và chất đối kháng histamin.

Brimonidin có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,035% trọng lượng/thể tích và khoảng 0,025%, khoảng 0,035% hoặc khoảng 0,04% trọng lượng/thể tích.

Chất đối kháng histamin hữu ích cho sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphazolin, antazolin, azelastin, carbinoxamin, xyproheptadin, emedastin, hydroxyzin, levocabastin, brompheniramin, clopheniramin, clemastin, diphenhydramin, ketotifen, loratadin, desloratadin, cetirizin, fexofenadin, olopatadin, acrivastin, ebastin, norastemizol, levocetirizin, mizolastin, pheniramin, các muối được dụng của chúng và các hỗn hợp của chúng.

Chất đối kháng histamin có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,7% trọng lượng/thể tích. Chất đối kháng histamin để sử dụng cho mũi hoặc mắt hiện có bán trên thị trường với nồng độ của thành phần có hoạt tính như sau: naphazolin HCl 0,05%; hỗn hợp của naphazolin HCl 0,05% và antazolin phosphat 0,5%; hỗn hợp của naphazolin HCl 0,05% và pheniramin maleat 0,3%; hỗn hợp của naphazolin hydroclorua 0,02675% và pheniramin maleat 0,315%; azelastin 0,1% và 0,15%; emedastin 0,05%; levocabastin HCl 0,05%; ketotifen 0,025%; và olopatadin 0,1%, 0,2% và 0,7%.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa:  
ketotifen fumarat với nồng độ khoảng 0,0035% trọng lượng/thể tích;  
brimonidin với nồng độ khoảng 0,035% trọng lượng/thể tích;  
polysorbat với nồng độ khoảng 2,5% trọng lượng/thể tích;  
HPMC với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích;  
chất đệm xitrat với nồng độ khoảng 4mM; và  
tùy ý, sorbat với nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích,  
trong đó chế phẩm này có độ pH = 6,5.

#### *Kết hợp với các dược chất kháng viêm không steroid*

Các dược chất kháng viêm không steroid (“NSAID”) hiện đang được sử dụng không có khả năng làm giảm hoàn toàn tất cả các tình trạng viêm. Tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc sử dụng brimonidin với liều rất thấp (“ELDB”) kết hợp với NSAID dẫn đến làm giảm mức độ viêm lớn hơn so với việc sử dụng NSAID một mình. Ngoài ra, có tình trạng viêm đáng kể, chứng sung huyết và sự kích ứng đã biết rõ là do xytokin gây ra, trong đó sự kết hợp của brimonidin liều thấp và NSAID cường độ thấp, như ketorolac 0,025%, có thể tạo ra cả hiệu quả làm giảm chứng sung huyết, làm giảm mức độ viêm. Sự kết hợp này được cho là có thể cải thiện chất lượng cuộc sống của đối tượng mắc bệnh dị ứng mạn tính ở mắt tốt hơn so với khi sử dụng sản phẩm một mình.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt để làm giảm mức độ viêm chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng



0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và NSAID.

Brimonidin có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,035% trọng lượng/thể tích và khoảng 0,025%, khoảng 0,035% hoặc khoảng 0,04% trọng lượng/thể tích.

NSAID hữu ích cho sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ketorolac, aspirin, celecoxib, diflunisal, etodolac, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, nabumeton, naproxen, oxaprozin, salsalat, sulindac, tolmetin và các muối dược dụng của chúng và các hỗn hợp của chúng.

NSAID có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,50% trọng lượng/thể tích.

Các chế phẩm theo sáng chế để làm giảm mức độ viêm có thể được sử dụng khu trú cho mắt hoặc khoang mũi bằng cách nhỏ giọt hoặc phun.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

#### *Phương pháp*

Đối tượng có áp suất trong mắt ban đầu ở mức bình thường ("IOP"; < 21 mmHg) được điều trị theo dự đoán trong 5 ngày liên tục bằng một lần nhỏ giọt với lượng hai giọt/mắt mỗi ngày của chế phẩm chứa brimonidin 0,035%, latanoprost 0,005%, và hỗn hợp của brimonidin 0,03% và latanoprost 0,005%. Tiến hành quan sát trong khoảng thời gian ngừng sử dụng 1 tuần giữa mỗi liệu trình trong số ba liệu trình điều trị. Việc nhỏ giọt được thực hiện ở thời điểm 8:30 sáng, sau đó nhắm mắt 30 giây và việc nhỏ giọt được thực hiện vào các ngày thứ 1, 3, và 5.

Áp suất IOP được xác định ở một hoặc nhiều thời điểm trong số 4 giờ, 8 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 32 giờ và profin về tác dụng phụ và cảm giác dễ chịu được đánh giá bằng phương pháp định tính.

#### *Kết quả*

Dựa trên các số liệu sơ bộ, các chế phẩm theo sáng chế được thử nghiệm đạt

được mức độ giảm áp suất IOP theo dự đoán lớn hơn so với khi sử dụng latanoprost một mình. Ngoài ra, hiệu quả làm giảm áp suất IOP cao nhất đạt được theo dự đoán trong khoảng thời gian từ 4 đến 8 giờ sau khi nhỏ giọt và áp suất IOP được duy trì ở mức thấp hơn mức ban đầu trong vòng 24 giờ sau khi nhỏ giọt. Fig.1 thể hiện ví dụ dự đoán về mức giảm IOP sau khi sử dụng latanoprost 0,005% (0 giờ, cột màu trắng), so với mức giảm IOP sau khi sử dụng brimonidin 0,03% và latanoprost 0,005% (4, 6 và 8 giờ, cột màu đen). Trên thực tế, mức giảm IOP sau khi sử dụng hỗn hợp của ELDB và latanoprost đạt được tác dụng hiệp đồng theo dự đoán ở tất cả các thời điểm và các ngày, ngoại trừ trước khi nhỏ giọt. Tác dụng hiệp đồng sẽ được tính toán bằng cách lấy giá trị mức độ giảm IOP quan sát được chia cho mức độ giảm IOP theo dự đoán để thu được “hệ số hiệp đồng”. Hệ số hiệp đồng lớn hơn 1 chứng tỏ có tác dụng hiệp đồng. Mức giảm IOP theo dự đoán sẽ được tính toán bằng cách sử dụng công thức sau, trong đó A là mức giảm IOP khi sử dụng ELDB một mình và B là mức giảm IOP khi sử dụng latanoprost một mình:  $A + B - (AB/100)$ . Do đó, các chế phẩm theo sáng chế có tính năng được cải thiện theo dự đoán so với khi brimonidin có cường độ đầy đủ và latanoprost được sử dụng một mình trong các điều kiện thử nghiệm tương tự. Cuối cùng, trong khi thử nghiệm sử dụng latanoprost một mình, không quan sát thấy đối tượng bị chứng sung huyết ở mắt theo dự đoán trong suốt quá trình thử nghiệm sử dụng brimonidin hoặc hỗn hợp của brimonidin và latanoprost, điều này chứng tỏ rằng brimonidin với liều rất thấp không chỉ có khả năng làm giảm IOP mà còn làm giảm các tác dụng phụ đi kèm của các dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp.

Kết luận, hỗn hợp của ELDB và dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai tạo ra tác dụng làm giảm áp suất trong mắt theo cách hiệp đồng và gia tăng theo dự đoán ở mức tốt bằng hoặc tốt hơn tác dụng được tạo ra bởi dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai một mình hoặc dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai kết hợp với brimonidin có cường độ đầy đủ. Ngoài ra, hỗn hợp của ELDB và dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai làm giảm hoặc cải thiện các tác dụng phụ theo dự đoán thường xuất hiện khi dược chất điều trị chứng tăng nhãn áp thứ hai được sử dụng một mình.

Ví dụ 2-tác dụng làm giảm mức độ dị ứng theo dự đoán

*Phương pháp*

Đối tượng bị bệnh dị ứng mũi được cho sử dụng theo dự đoán hỗn hợp của brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,050% trọng lượng/thể tích và ketotifen fumarat với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,035% trọng lượng/thể tích hoặc pheniramin maleat với nồng độ 0,3% trọng lượng/thể tích trong 7 ngày liên tiếp.

*Kết quả*

Các chế phẩm theo sáng chế được thử nghiệm đạt được mức giảm theo dự đoán về nồng độ xytokin và mức độ viêm so với khi sử dụng ketotifen hoặc pheniramin một mình. Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế được thử nghiệm làm giảm tình trạng đỏ mắt theo dự đoán liên quan đến ketotifen và pheniramin. Cuối cùng, các chế phẩm theo sáng chế được thử nghiệm làm trắng mắt của đối tượng theo dự đoán lớn hơn độ trắng ban đầu.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt để điều trị bệnh dị ứng chứa brimonidin với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,050% trọng lượng/thể tích và ketotifen với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,025% đến khoảng 0,7% trọng lượng/thể tích, trong đó trọng lượng/thể tích thể hiện trọng lượng theo tổng thể tích của chế phẩm.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt không ion, hydroxypropylmethyl xenluloza, chất đệm và tùy ý, sorbat.
3. Chế phẩm để điều trị bệnh viêm kết mạc dị ứng chứa:  
ketotifen fumarat với nồng độ khoảng 0,035% trọng lượng/thể tích;  
brimonidin với nồng độ khoảng 0,025% trọng lượng/thể tích;  
polysorbat với nồng độ khoảng 2,5% trọng lượng/thể tích;  
hydroxypropylmethyl xenluloza với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,2% trọng lượng/thể tích;  
chất đệm xitrat với nồng độ khoảng 4 milimol; và  
tùy ý, sorbat với nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích,  
trong đó chế phẩm này có độ pH bằng khoảng 6,5.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó brimonidin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,025% trọng lượng/thể tích.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó brimonidin ở nồng độ khoảng 0,025% trọng lượng/thể tích.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ketotifen là ketotifen fumarat.
7. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm dùng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt.
8. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm dùng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt.

1/1

FIG. 1

