



(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) 
1-0021328

(51)⁷ **A61K 31/444, A61P 27/02, 27/06**

(13) **B**

-
- | | |
|---|-------------------------------|
| (21) 1-2016-02449 | (22) 08.01.2015 |
| (86) PCT/JP2015/050366 08.01.2015 | (87) WO2015/105144 16.07.2015 |
| (30) 61/925,882 10.01.2014 US | |
| (45) 25.07.2019 376 | (43) 25.11.2016 344 |
| (73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5338651, Japan | |
| (72) SHAMS, Naveed (US), KROON, Henk-Andre (US), KAWATA Hisashi (JP),
KAWABATA Noriko (JP) | |
| (74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | |
-

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT AXIT PYRIDYLAMINOAXETIC**

(57) Mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất nào trong số nhiều hợp chất là axit pyridylaminoaxetic có tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời và có thể được sử dụng làm thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc thuốc làm giảm áp suất trong mắt, và tìm ra liều lượng của hợp chất này được nhỏ cho bệnh nhân (chủ yếu là người) để tạo ra tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh có hiệu quả.

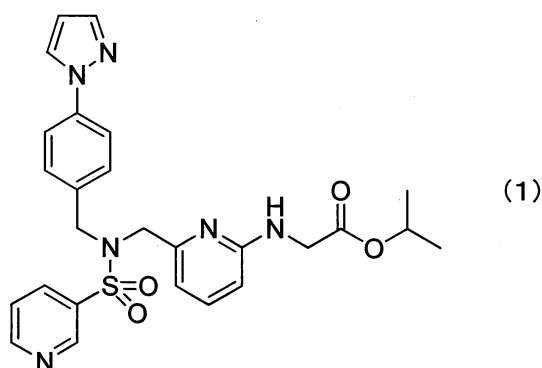
Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, chứa isopropyl (6-[[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl]pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0003 đến 0,01% (w/v).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa isopropyl-(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino) axetat là hợp chất có công thức (1) dưới đây, và được mô tả như là một trong số nhiều hợp chất axit pyridylaminoaxetic trong tài liệu sáng chế 1.



Ngoài ra, nhiều hợp chất axit pyridylaminoaxetic này có hoạt tính chủ vận EP2 (tài liệu sáng chế 2) và do đó, được kỳ vọng là có tác dụng làm giảm áp suất trong mắt, và gợi ý rằng các hợp chất này có thể được sử dụng làm chất để điều trị bệnh glôcôm (tài liệu sáng chế 1). Lưu ý rằng toàn bộ nội dung của tài liệu sáng chế 1 và 2 được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Tuy nhiên, không thấy tài liệu nào mô tả về việc nhiều hợp chất axit pyridylaminoaxetic này có tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời và có thể được sử dụng làm thuốc điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm, và không thấy tài liệu nào mô tả về cách lượng các hợp chất này ảnh hưởng đến tác dụng làm giảm áp suất trong mắt.

Danh mục tài liệu được trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố đơn yêu cầu patent Mỹ số 2012/0190852

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố đơn yêu cầu patent Mỹ số 2011/0054172

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất nào trong số nhiều hợp chất là axit pyridylaminoaxetic có tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời và có thể được sử dụng làm thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc thuốc làm giảm áp suất trong mắt, và tìm ra cách sử dụng hợp chất đã tìm được và/hoặc liều lượng của hợp chất này được dùng cho bệnh nhân (chủ yếu là người) để thu được tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh có hiệu quả.

Để đạt được các mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu nghiêm túc. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó (dưới đây còn được gọi là "hợp chất theo sáng chế") có tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời và có thể được dùng làm thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc thuốc làm giảm áp suất trong mắt. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng lượng hợp chất theo sáng chế nhỏ hơn một chút thể hiện tác dụng làm giảm áp suất trong mắt tuyệt vời hơn so với lượng hợp chất theo sáng chế cao, và điều bất ngờ là, tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời được thể hiện khi một hoặc hai giọt thuốc nhỏ mắt chứa hợp chất theo sáng chế có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,01% (khối lượng/thể tích - w/v), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (w/v) được nhỏ vào mắt người mỗi ngày một lần hoặc hai lần, và việc sử dụng và/hoặc liều lượng như vậy tạo ra tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh có hiệu quả, và các tác giả sáng chế đã tạo ra sáng chế này. Khi được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "% (w/v)" được dùng để chỉ khối lượng (g) của hoạt chất (ở đây là hợp chất theo sáng chế) hoặc chất phụ gia (ví dụ, chất hoạt động bề mặt, v.v.) chứa trong 100 ml dung dịch nhỏ mắt. Ví dụ, 0,01% (w/v) hợp chất theo sáng chế có nghĩa là lượng của hợp chất theo sáng chế trong 100 ml dung dịch nhỏ mắt là 0,01 g.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các đối tượng sau.

(1) Dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,01% (w/v).

(2) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,003% (w/v).

(3) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0011% đến 0,0030% (w/v).

(4) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0011% đến 0,0029% (w/v).

(5) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0013% đến 0,0027% (w/v).

(6) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0015% đến 0,0025% (w/v).

(7) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonfyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0010% (w/v), 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027%

(w/v), 0,0028% (w/v), 0,0029% (w/v) hoặc 0,0030% (w/v).

(8) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v), 0,0029% (w/v) hoặc 0,0030% (w/v).

(9) Dược phẩm theo mục (1), trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v) hoặc 0,0029% (w/v).

(10) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó dạng liều của dược phẩm này là thuốc nhỏ mắt.

(11) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10), trong đó dược phẩm này được dùng cho người.

(12) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (11), trong đó dược phẩm này được nhỏ mỗi ngày một lần hoặc hai lần.

(13) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (12), trong đó dược phẩm này được sử dụng theo cách mà liều là một hoặc hai giọt được nhỏ.

(14) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), trong đó dược phẩm này được nhỏ mỗi ngày một lần.

(15) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (14), trong đó dược phẩm này được sử dụng theo cách mà liều là một giọt được nhỏ.

(16) Phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp dùng dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (11).

(17) Phương pháp theo mục (16), trong đó việc dùng là việc nhỏ mắt.

(18) Phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, theo mục (16) hoặc (17), trong đó việc nhỏ mắt được thực hiện mỗi ngày một lần hoặc hai lần.

(19) Phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, theo mục (16) hoặc (17), trong đó liều là một hoặc hai giọt được nhỏ.

(20) Phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, theo mục (16) hoặc (17), trong đó liều là một giọt được nhỏ mỗi ngày một lần.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc để làm giảm áp suất trong mắt, trong đó hợp chất theo sáng chế có liều được mô tả trong các mục từ (1) đến (15) và/hoặc được dùng theo việc sử dụng được mô tả trong các mục từ (1) đến (15), nhờ đó thu được tác dụng tuyệt vời làm giảm áp suất trong mắt của bệnh nhân, đặc biệt là người.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, và phương pháp làm giảm áp suất trong mắt, bằng cách sử dụng được phẩm này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc để làm giảm áp suất trong mắt.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

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

Isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, chứa trong thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc thuốc làm giảm áp suất trong mắt (dưới đây còn được gọi là "thuốc"), theo sáng chế, có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong công bố đơn patent Mỹ số 2012/0190852 (tài liệu sáng chế 1), là phương pháp điển hình trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc phương pháp tương tự.

Muối của isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-amino-metyl}pyridin-2-ylamino)axetat chứa trong thuốc theo sáng chế không bị giới hạn một cách đặc biệt miễn là nó là muối được dùng. Đặc biệt, ví dụ về muối

này bao gồm các muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat hoặc phosphat; hoặc các muối của axit hữu cơ như axetat, trifloaxetat, benzoat, oxalat, malonat, succinat, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, triflometansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, glutamat hoặc aspartat, tốt hơn là hydroclorua hoặc trifloaxetat.

Lượng isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó chứa trong thuốc theo sáng chế không bị giới hạn một cách đặc biệt miễn là nó nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,01% (w/v). Đặc biệt, giới hạn dưới của nó tốt hơn là 0,001% (w/v), tốt hơn nữa là 0,0011% (w/v), tốt hơn nữa là 0,0013% (w/v), hoặc đặc biệt tốt là 0,0015% (w/v). Giới hạn trên của nó tốt hơn là 0,01% (w/v), tốt hơn nữa là 0,005% (w/v), tốt hơn nữa là 0,003% (w/v), tốt hơn nữa là 0,0029% (w/v), đặc biệt tốt là 0,0027% (w/v), hoặc tốt nhất là 0,0025% (w/v). Cụ thể hơn, lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,005% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0011 đến 0,0030% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0011 đến 0,0029% (w/v), đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 0,0013 đến 0,0027% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,0015 đến 0,0025% (w/v). Cụ thể hơn, lượng này tốt hơn là 0,0010% (w/v), 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v), 0,0029% (w/v), 0,0030% (w/v), 0,005% (w/v), hoặc 0,01% (w/v).

Khi muối của isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat có mặt, thì lượng isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat và muối được giải phóng nằm trong khoảng nêu trên.

Nếu cần, chất phụ gia có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế. Chất hoạt động bề mặt, chất đệm, chất điều chỉnh trương lực, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, polyme cao phân tử, hoặc các chất tương tự, chẳng hạn, có thể được bổ sung vào làm chất phụ gia.

Chất hoạt động bề mặt có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, vitamin E, TPGS, este của axit béo và polyoxyetylen, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, este của axit béo và sucroza, và các chất tương tự.

Cụ thể hơn, các dầu thầu dầu polyoxyetylen khác nhau có số lượng polyme hóa etylen oxit khác nhau có thể được sử dụng làm dầu thầu dầu polyoxyetylen, và số lượng polyme hóa etylen oxit tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 50, đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 30 đến 40, hoặc tốt nhất là 35. Các ví dụ cụ thể về dầu thầu dầu polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, và các chất tương tự, và dầu thầu dầu polyoxyl 35 là được ưu tiên nhất.

Các dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen khác nhau có số lượng polyme hóa etylen oxit khác nhau có thể được sử dụng làm dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, và số lượng polyme hóa etylen oxit tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 80, đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 40 đến 70, hoặc tốt nhất là 60. Các ví dụ cụ thể về dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 10, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 40, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 50, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60, và các chất tương tự, và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60 là được ưu tiên nhất.

Ví dụ về este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan bao gồm Polysorbate 80, Polysorbate 60, Polysorbate 40, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan triolat, Polysorbate 65, và các chất tương tự, và Polysorbate 80 là được ưu tiên nhất.

Vitamin E và TPGS còn được gọi là tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat.

Ví dụ về este của axit béo và polyoxyetylen bao gồm polyoxyl stearat 40,

và các chất tương tự.

Ví dụ về polyoxyetylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol, polyoxyetylen (196) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol, và các chất tương tự.

Ví dụ về este của axit béo và sucroza bao gồm sucroza stearat, và các chất tương tự.

Khi chất hoạt động bề mặt được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng chất hoạt động bề mặt có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất hoạt động bề mặt, hoặc các yếu tố tương tự. Đặc biệt, giới hạn dưới của nó tốt hơn là 0,001% (w/v), tốt hơn nữa là 0,01% (w/v), tốt hơn nữa là 0,1% (w/v), đặc biệt tốt là 0,5% (w/v), hoặc tốt nhất là 0,8% (w/v). Giới hạn trên của nó tốt hơn là 10% (w/v), tốt hơn nữa là 5% (w/v), tốt hơn nữa là 4% (w/v), đặc biệt tốt là 3% (w/v), hoặc tốt nhất là 2% (w/v). Cụ thể hơn, lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% (w/v), đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2% (w/v).

Chất đệm có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Ví dụ về chất đệm bao gồm axit phosphoric hoặc muối của nó, axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, axit axetic hoặc muối của nó, axit cacbonic hoặc muối của nó, axit tartric hoặc muối của nó, axit ϵ -aminocaproic, trometamol, và các chất tương tự. Cụ thể hơn, ví dụ về phosphat bao gồm natri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydrophosphat, kali phosphat, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, và các chất tương tự. Ví dụ về borat bao gồm borac, natri borat, kali borat, và các chất tương tự. Ví dụ về xitrat bao gồm natri xitrat, dinatri xitrat, trinatri xitrat, và các chất tương tự. Ví dụ về axetat bao gồm natri axetat, kali axetat, và các chất tương tự. Ví dụ về cacbonat bao gồm natri cacbonat, natri hydrocacbonat, và các chất tương tự. Ví dụ về tartrat bao gồm natri

tartrat, kali tartrat, và các chất tương tự. Hơn hết, axit boric hoặc muối của nó hoặc axit xitric hoặc muối của nó là được ưu tiên.

Khi chất đệm được trộn trong thuốc theo của sáng chế, thì lượng chất đệm có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất đệm, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng chất đệm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% (w/v).

Chất điều chỉnh trương lực có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Các ví dụ về chất điều chỉnh trương lực bao gồm chất điều chỉnh trương lực ion, chất điều chỉnh trương lực không ion hóa, và các chất tương tự.

Ví dụ về chất điều chỉnh trương lực ion bao gồm natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, và các chất tương tự, và ví dụ về chất điều chỉnh trương lực không ion hóa bao gồm glycerin, propylen glycol, sorbitol, manitol, và các chất tương tự. Khi chất điều chỉnh trương lực được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng chất điều chỉnh trương lực có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất điều chỉnh trương lực, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng chất điều chỉnh trương lực tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 7% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% (w/v), đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 3% (w/v).

Chất làm ổn định có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm axit edetic, mononatri edetat, dinatri edetat, tetranatri edetat, natri xitrat, và các chất tương tự, và dinatri edetat là được đặc biệt ưu tiên. Natri edetat có thể là hydrat. Khi chất làm ổn định được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng chất làm ổn định có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất làm ổn định, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng chất làm ổn định tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,01 đến

0,1% (w/v).

Chất bảo quản có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Ví dụ về chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzalkoni bromua, benzetoni clorua, axit sorbic, kali sorbat, metyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, clobutanol, và các chất tương tự. Khi chất bảo quản được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng chất bảo quản có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất bảo quản, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng chất bảo quản tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,1% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,010% (w/v).

Chất chống oxy hóa có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic, tocophenol, dibutyl hydroxytoluen, butyl hydroxyanisol, natri erythorbat, propyl galat, natri sulfit, và các chất tương tự. Khi chất chống oxy hóa được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng chất chống oxy hóa có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại chất chống oxy hóa, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng chất chống oxy hóa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,1% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05% (w/v).

Polyme cao phân tử có thể sử dụng làm chất phụ gia trong thuốc có thể được trộn thích hợp trong thuốc theo sáng chế.

Ví dụ về polyme cao phân tử bao gồm metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl metyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza natri, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat succinat, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, carboxymetyl etyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, carboxyvinyl polyme, polyetylen glycol, và các chất tương tự.

Khi polyme cao phân tử được trộn trong thuốc theo sáng chế, thì lượng

polyme cao phân tử có thể được điều chỉnh một cách thích hợp theo loại polyme cao phân tử, hoặc các yếu tố tương tự. Lượng polyme cao phân tử tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (w/v), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% (w/v), hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (w/v).

Độ pH của thuốc theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5, đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 7,0, hoặc tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Axit clohydric, axit phosphoric, axit xitric, axit axetic, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc các chất tương tự, chẳng hạn, làm chất điều chỉnh độ pH để điều chỉnh độ pH, có thể được bổ sung vào thuốc theo sáng chế.

Thuốc theo sáng chế có thể được nạp vào và được bảo quản trong vật chứa được làm từ các nguyên liệu khác nhau. Vật chứa được làm từ polyetylen, polypropylen, hoặc các chất tương tự, chẳng hạn, có thể được sử dụng, và tốt hơn là, thuốc theo sáng chế được nạp vào và được bảo quản trong vật chứa được làm từ polyetylen theo quan điểm về sự dễ nhỏ mắt (hoặc độ cứng của vật chứa), độ ổn định của hợp chất theo sáng chế, hoặc các yếu tố tương tự.

Dạng liều của thuốc theo sáng chế không bị giới hạn một cách đặc biệt miễn là nó có thể áp dụng được cho thuốc này. Cụ thể, ví dụ về dạng liều này bao gồm thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm mắt, thuốc mỡ tra mắt, và các dạng tương tự, và thuốc nhỏ mắt là được đặc biệt ưu tiên. Các dạng liều này của thuốc có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này. Ngoài ra, khi thuốc theo sáng chế là thuốc lỏng, thì ưu tiên sử dụng dung môi hoặc môi trường phân tán là nước.

Một khía cạnh về thuốc theo sáng chế không bao gồm các chất khác để điều trị bệnh glôcôm và không được sử dụng kết hợp với các chất khác để điều trị bệnh glôcôm.

Thuốc theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, hoặc tốt hơn nữa là một hoặc hai chất khác để điều trị bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc chất khác làm giảm áp suất trong mắt, và các chất khác để điều trị bệnh glôcôm không bị giới hạn một cách đặc biệt. Đặc biệt, thuốc dùng để điều trị bệnh glôcôm hoặc các thuốc tương tự mà có bán trên thị trường hoặc đang được

nguyên cứu là được ưu tiên, thuốc dùng để điều trị bệnh glôcôm hoặc các thuốc tương tự có bán trên thị trường là được ưu tiên hơn, hoặc thuốc dùng để điều trị bệnh glôcôm hoặc các thuốc tương tự có bán trên thị trường mà khác về chức năng và cơ chế so với hợp chất theo sáng chế là được đặc biệt ưu tiên. Cụ thể hơn, chất kích thích thần kinh giao cảm không chọn lọc, chất chủ vận thụ thể α_2 , chất đối kháng thụ thể α_1 , chất đối kháng thụ thể β , chất kích thích thần kinh đối giao cảm, chất ức chế cacbon anhydraza, prostaglandin, chất ức chế Rho-kinaza, và các chất tương tự được bao gồm.

Ví dụ cụ thể về chất kích thích thần kinh giao cảm không chọn lọc bao gồm dipivefrin. Ví dụ cụ thể về chất chủ vận thụ thể α_2 bao gồm brimonidine và apraclonidine. Ví dụ cụ thể về chất đối kháng thụ thể α_1 bao gồm bunazosin. Các ví dụ cụ thể về chất đối kháng thụ thể β bao gồm timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol và metipranolol. Ví dụ cụ thể về chất kích thích thần kinh đối giao cảm bao gồm pilocarpin. Các ví dụ cụ thể về chất ức chế cacbon anhydraza bao gồm dorzolamide, brinzolamide và acetazolamide. Các ví dụ cụ thể về prostaglandin bao gồm latanoprost, isopropyl unoprostone, bimatoprost và travoprost. Ví dụ cụ thể về chất ức chế Rho-kinaza bao gồm ripasudil.

Việc sử dụng thuốc theo sáng chế không bị giới hạn một cách đặc biệt miễn là đủ để tạo ra tác dụng dược lý mong muốn, và việc sử dụng thuốc này có thể được chọn thích hợp theo các triệu chứng của bệnh, tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân, dạng liều của thuốc này, hoặc các yếu tố tương tự.

Đặc biệt, liều một đến năm giọt, tốt hơn là một đến ba giọt, tốt hơn nữa là một hoặc hai giọt, hoặc đặc biệt tốt là một giọt có thể được nhỏ hàng ngày đến hàng tuần, từ một đến bốn lần mỗi ngày, tốt hơn là từ một đến ba lần mỗi ngày, tốt hơn nữa là một lần hoặc hai lần mỗi ngày, hoặc đặc biệt tốt là mỗi ngày một lần. Tốt hơn là, liều một giọt được nhỏ hàng ngày mỗi ngày một lần. Ở đây, một giọt thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,07 ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,05 ml, hoặc đặc biệt tốt là khoảng 0,03 ml.

Thuốc theo sáng chế được dùng để chỉ thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh, và cụ thể hơn là thuốc dùng để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm, thuốc dùng

để điều trị hoặc phòng bệnh tăng nhãn áp, hoặc thuốc làm giảm áp suất trong mắt.

Bệnh glôcôm theo sáng chế bao gồm bệnh glôcôm góc mở nguyên phát, bệnh glôcôm góc mở thứ phát, bệnh glôcôm nhãn áp bình thường, bệnh glôcôm tăng tiết dịch, bệnh glôcôm góc hẹp nguyên phát, bệnh glôcôm góc hẹp thứ phát, bệnh glôcôm mỏng mắt phẳng, bệnh glôcôm cơ chế kết hợp, bệnh glôcôm tiến triển, bệnh glôcôm do steroid gây ra, bệnh glôcôm tróc màng, bệnh glôcôm dạng tinh bột, bệnh glôcôm tân mạch, bệnh glôcôm ác tính, bệnh glôcôm lớp bao, hội chứng mỏng mắt phẳng, và các bệnh tương tự, hoặc tốt hơn là bệnh glôcôm góc mở nguyên phát, bệnh glôcôm nhãn áp bình thường, và bệnh glôcôm góc hẹp nguyên phát, và được phẩm theo sáng chế đặc biệt có hiệu quả đối với bệnh glôcôm góc mở nguyên phát.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù các ví dụ bào chế và các kết quả thử nghiệm lâm sàng sẽ được đưa ra dưới đây, các ví dụ và các kết quả này là nhằm mục đích để hiểu hơn sáng chế và không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ bào chế

Các ví dụ bào chế đại diện về thuốc theo sáng chế sẽ được đưa ra dưới đây. Trong các ví dụ bào chế sau, lượng các thành phần được trộn là lượng của nó trong 100 ml dược phẩm. Hợp chất A theo sáng chế được dùng để chỉ isopropyl(6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat.

Ví dụ bào chế 1

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)	
Hợp chất A theo sáng chế	0,002 g
Axit boric	0,2 g
Glyxerin	2,0 g
Polysorbate 80	0,5 g
Dinatri edetat	0,05 g

Benzalkoni clorua	0,005 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ

Ví dụ bào chế 2

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)	
Hợp chất A theo sáng chế	0,002 g
Natri dihydro phosphat	0,2 g
Glyxerin	2,0 g
Vitamin E, TPGS	0,8 g
Dinatri edetat	0,05 g
Benzalkoni clorua	0,005 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ

Ví dụ bào chế 3

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)	
Hợp chất A theo sáng chế	0,002 g
Trinatri xitrat	0,2 g
Glyxerin	2,0 g
Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60	0,3 g
Dinatri edetat	0,05 g
Benzalkoni clorua	0,005 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ

Trong các ví dụ bào chế 1 đến 3, thuốc có thể thu được bằng cách điều chỉnh thích hợp loại và/hoặc lượng hợp chất A theo sáng chế được trộn và/hoặc

chất phụ gia.

1. Thử nghiệm lâm sàng (1)

1-1. Bào chế thuốc nhỏ mắt

Các thuốc nhỏ mắt 1 và 2 và thuốc nhỏ mắt giả được nêu trong bảng 1 được bào chế.

Bảng 1

% (w/v)	Thuốc nhỏ mắt 1	Thuốc nhỏ mắt 2	Thuốc nhỏ mắt giả được
Hợp chất A theo sáng chế	0,003	0,01	-
Dinatri edetat dihydrat	0,05	0,05	0,05
Axit sorbic	0,1	0,1	0,1
Dầu thầu dầu polyoxyl 35	0,8	1,7	5
Axit boric	1	1	1
Glyxerin	1	1	1
Benzalkoni clorua	0,01	0,01	0,01
HCl/NaOH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Độ pH	Khoảng 6,5	Khoảng 6,5	Khoảng 6,5

1-2. Phương pháp thử nghiệm

Đối với bệnh nhân bị bệnh glôcôm góc mở nguyên phát (26 người) hoặc bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp (18 người), một giọt (khoảng 0,03 ml) thuốc nhỏ mắt 1 và 2 hoặc thuốc nhỏ mắt giả được nhỏ mỗi ngày một lần trong bốn tuần.

1-3. Kết quả thử nghiệm và bàn luận

Mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt (mmHg) từ trước khi bắt đầu nhỏ thuốc nhỏ mắt 1 và 2 (hoặc đường nền) đến sau khoảng thời gian 16 giờ sau khi nhỏ lần cuối, được tính dưới dạng mức độ chênh lệch so với mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt đối với thuốc nhỏ mắt giả dược. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

	Mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt (mmHg) sau khoảng thời gian 16 giờ sau khi nhỏ lần cuối (so với thuốc nhỏ mắt giả dược)
Thuốc nhỏ mắt 1	-4,6
Thuốc nhỏ mắt 2	-2,5

Như thấy rõ trong bảng 2, thuốc nhỏ mắt 1 (0,003%) và thuốc nhỏ mắt 2 (0,01%) đều thể hiện tác dụng làm giảm áp suất trong mắt, và tác dụng làm giảm áp suất trong mắt được thể hiện tuyệt vời hơn khi lượng hợp chất A theo sáng chế là 0,003% (w/v). Trái với dự đoán của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, lượng hợp chất A theo sáng chế nhỏ đáng kể đã thể hiện tác dụng làm giảm áp suất trong mắt cao hơn.

2. Thử nghiệm lâm sàng (2)

2-1. Bào chế thuốc nhỏ mắt

Các thuốc nhỏ mắt 3 đến 6 và thuốc nhỏ mắt giả dược được nêu trong bảng 3 được bào chế. Thuốc nhỏ mắt 3 chứa 0,0003% (w/v) hợp chất A theo sáng chế và do đó, là ví dụ đối chiếu của sáng chế.

Bảng 3

% (w/v)	Thuốc nhỏ mắt 3	Thuốc nhỏ mắt 4	Thuốc nhỏ mắt 5	Thuốc nhỏ mắt 6	Thuốc nhỏ mắt giả được
Hợp chất A theo sáng chế	0,0003	0,001	0,002	0,003	-
Dinatri edetat dihydrat	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Dầu thầu dầu polyoxyl 35	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Axit boric	1	1	1	1	1
Glyxerin	1	1	1	1	1
Benzalkoni clorua	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
HCl/NaOH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Độ pH	Khoảng 6	Khoảng 6	Khoảng 6	Khoảng 6	Khoảng 6

2-2. Phương pháp thử nghiệm

Đối với bệnh nhân bị bệnh glôcôm góc mở nguyên phát (37 người) hoặc bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp (39 người), một giọt (khoảng 0,03 ml) thuốc nhỏ mắt 3 đến 6 hoặc thuốc nhỏ mắt giả được nhỏ mỗi ngày một lần trong bốn tuần.

2-3. Kết quả thử nghiệm và bàn luận

Mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt (mmHg) từ trước khi bắt đầu nhỏ các thuốc nhỏ mắt 3-6 (hoặc đường nền) đến sau khoảng thời gian 16 giờ sau khi nhỏ lần cuối, được tính dưới dạng mức độ chênh lệch so với mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt đối với thuốc nhỏ mắt giả được. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Mức độ thay đổi áp suất trung bình trong mắt (mmHg) sau khoảng thời gian 16 giờ sau khi nhỏ lần cuối (so với thuốc nhỏ mắt giả dược)
Thuốc nhỏ mắt 3	-1,9
Thuốc nhỏ mắt 4	-3,1
Thuốc nhỏ mắt 5	-5,2
Thuốc nhỏ mắt 6	-4,0

Như thấy rõ trong bảng 4, các thuốc nhỏ mắt 4 đến 6 đều thể hiện tác dụng làm giảm áp suất trong mắt cao hơn so với thuốc nhỏ mắt 3. Do đó, khi lượng hợp chất A theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (w/v) giống như các thuốc nhỏ mắt 4 đến 6, thì thu được tác dụng làm giảm áp suất trong mắt đặc biệt tuyệt vời. Hơn nữa, các thuốc nhỏ mắt 4 đến 6 còn đủ điều kiện dùng làm thuốc xét về mặt các tác dụng phụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để điều trị hoặc phòng bệnh glôcôm hoặc bệnh tăng nhãn áp, chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,003% (khối lượng/thể tích - w/v).
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0011% đến 0,0030% (w/v).
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0011% đến 0,0029% (w/v).
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0013% đến 0,0027% (w/v).
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,0015% đến 0,0025% (w/v).
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0010% (w/v), 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017%

(w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v), 0,0029% (w/v) hoặc 0,0030% (w/v).

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v), 0,0029% (w/v) hoặc 0,0030% (w/v).

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng 0,0011% (w/v), 0,0012% (w/v), 0,0013% (w/v), 0,0014% (w/v), 0,0015% (w/v), 0,0016% (w/v), 0,0017% (w/v), 0,0018% (w/v), 0,0019% (w/v), 0,0020% (w/v), 0,0021% (w/v), 0,0022% (w/v), 0,0023% (w/v), 0,0024% (w/v), 0,0025% (w/v), 0,0026% (w/v), 0,0027% (w/v), 0,0028% (w/v) hoặc 0,0029% (w/v).

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl] (pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino) axetat, hoặc muối của nó, với lượng bằng 0,002% (w/v).

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dạng liều của dược phẩm này là thuốc nhỏ mắt.