



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

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

(11)



1-0026135

(51)⁷ A61K 31/27; A61K 31/4174; A61K 31/4178; A61P 27/10; A61K 45/06; A61P 27/02; A61P 27/06; A61K 31/4164; A61K 31/5415 (13) B

(21) 1-2014-01249

(22) 19/09/2012

(86) PCT/IB2012/002335 19/09/2012

(87) WO 2013/041967 28/03/2013

(30) 61/536,921 20/09/2011 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 27/10/2014 319A

(73) ALLERGAN, INC. (US)

2525 Dupont Drive, T2-H7, Irvine, California 92612, United States of America

(72) ABAD, Jaun, Carlos (CO).

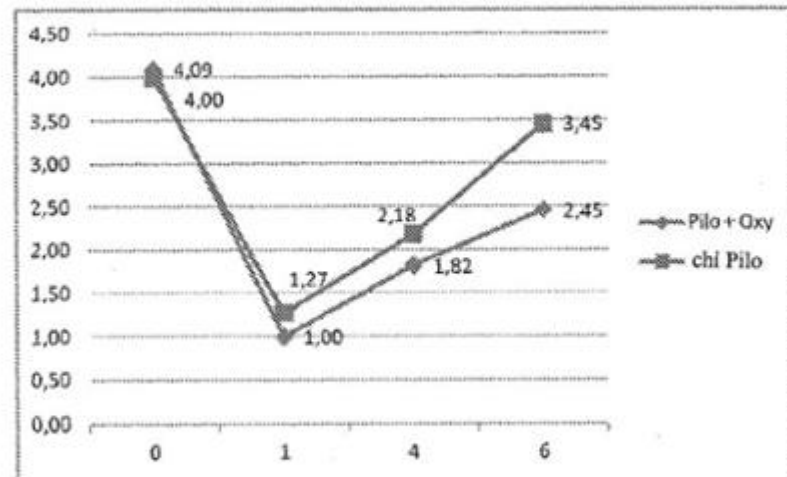
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐƯỢC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ LÃO THỊ, VIỄN THỊ NHẹ VÀ LOẠN THỊ KHÔNG ĐỀU

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm được dùng để điều trị các bệnh về mắt, bao gồm lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị và chứng tăng nhãn áp. Các chế phẩm này cũng có thể được sử dụng để hiệp đồng hoặc tăng cường cho các biện pháp can thiệp có tác dụng làm chậm, khôi phục, hoặc cải biến quá trình lão hóa của thủy tinh thể và các mô xung quanh nó. Các chế phẩm này chứa chất cholinergic, như chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M3, và chất chủ vận alpha có nhóm imidazolin hoặc chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2. Đã phát hiện được rằng chất chủ vận alpha có nhóm imidazolin hoặc chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2 kết hợp với chất cholinergic, như pilocarpin, tác dụng hiệp đồng để cải thiện khả năng điều tiết và khả năng tập trung của mắt trong khi giảm thiểu các tác dụng phụ của mỗi hợp chất.

Pilocarpin + Oxymetazolin so với trường hợp chỉ một mình Pilocarpin

Tầm nhìn gần theo thời gian



Jaeger Equivalent: J1+ = 0. J1 = 1. J3 = 3. J5 = 5

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm được dùng để điều trị các bệnh về mắt, trong đó có chứng lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị và chứng tăng nhãn áp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mắt bình thường (không mắc tật) có năng suất khúc xạ và độ dài trục nhãn cầu được làm cân bằng với nhau. Hiện tượng nhìn thấy các vật thể xa một cách rõ nét xảy ra nhờ tia sáng đi qua hệ quang học của mắt theo cách thụ động mà không có sự co cơ chủ động bất kỳ nào. Ở mắt bình thường, chỉ hành động tập trung nhìn vào các vật thể gần mới đòi hỏi một sự tăng cơ chủ động về khả năng khúc xạ của mắt. Mắt viễn thị ngắn hơn hoặc có năng suất khúc xạ yếu hơn và vì vậy cần một cơ chế cơ chủ động để tập trung nhìn vào các vật thể xa (vượt quá 6 mét) mà cần phải được tăng lên thậm chí là thêm nữa để tập trung nhìn vào các vật thể gần. Mắt cận thị dài hơn hoặc có năng suất khúc xạ quá mạnh, cho nên các vật thể xa hiện ra mờ nhưng các vật thể gần thì ở tiêu điểm hoàn hảo mà không cần sự can thiệp cơ chủ động bất kỳ nào.

Cơ chế cơ chủ động của việc tập trung nhìn của mắt người và linh trưởng bao gồm sự thay đổi về hình dạng và vị trí của thủy tinh thể, được tạo ra bằng hoạt động co cơ mi của mắt có tác dụng làm tăng thêm năng suất khúc xạ đường cơ sở của mắt. Bắt đầu ở tuổi niên thiếu, thủy tinh thể bắt đầu dần dần mất đi độ mềm dẻo của nó và khả năng thay đổi hình dạng và vị trí của nó khi đáp lại hoạt động co của cơ mi. Theo quan điểm quang học, mắt viễn thị thường bị ảnh hưởng trước tiên bởi hiện tượng mất độ mềm dẻo này do nhu cầu phải tăng năng suất khúc xạ của mắt viễn thị để nhìn thấy một cách rõ ràng. Ở độ tuổi 40, hiện tượng mất độ mềm dẻo bắt đầu ảnh hưởng đến mắt bình thường khi mắt không có khả năng tập trung nhìn vào các vật thể gần (từ 40 xentimet trở xuống tính từ mắt) một cách thoải mái trong quá trình được gọi là lão thị.

Ở mắt, cơ mi chịu sự kiểm soát của hệ thần kinh phó giao cảm thông qua axetylcholin và các thụ thể muscarinic của nó. Hệ thần kinh giao cảm đóng vai trò thứ yếu (điều hòa) thông qua các thụ thể alpha và beta của nó. Các chất chủ vận muscarin

hoặc các chất kích thích làm tăng hoạt động co của cơ mi và vì vậy làm tăng năng suất khúc xạ của mắt. Từ quan điểm về hệ giao cảm, các chất kích thích alpha-2 và beta-2 tạo ra hoạt động co giống nhau trên cơ mi một phần bằng cách cho phép hệ thần kinh phó giao cảm hoạt động theo phương thức không đối lập. Nếu sự kích thích này là đủ mạnh, thì có thể khắc phục được một số tình trạng thủy tinh thể mắt khả năng thay đổi hình dạng và vị trí thường xảy ra theo tuổi tác nếu sự kích thích này diễn ra đúng chỗ.

Một cơ chế khác cần được chú ý để điều trị chứng lão thị, là tác dụng đối với các cơ thắt và giãn của mống mắt có chức năng thay đổi đường kính của đồng tử. Cơ thắt mống mắt chủ yếu chịu sự kiểm soát của hệ phó giao cảm thông qua các thụ thể muscarinic, mặc dù cơ thắt có một số thụ thể alpha và beta. Cơ giãn mống mắt chịu sự kiểm soát của hệ giao cảm, chủ yếu là các thụ thể alpha-1 và alpha-2 với chất kích thích alpha-1 gây ra hiện tượng giãn và chất kích thích alpha-2 hạn chế hiện tượng giãn. Có thể làm tăng chiều sâu của trường thị giác của mắt bằng cách làm giảm đường kính của đồng tử. Điều này tương tự với máy ảnh, trong đó độ sâu của trường ảnh tăng lên khi mà màn chắn được đóng lại. Vì thế, việc sử dụng chất chủ vận muscarin (hoạt hóa cơ thắt mống mắt) hoặc chất chủ vận alpha-2 (giãn cơ giãn của mống mắt) có thể làm co đồng tử nhờ đó làm tăng chiều sâu tiêu cự của mắt.

Cách thông thường nhất để chỉnh sửa chứng lão thị là bằng cách sử dụng kính đọc hoặc kính hai tròng. Cũng có kính áp tròng chuyên dụng được thiết kế dùng cho mục đích này. Cũng đã có một vài phương pháp điều trị bằng phẫu thuật dùng để điều trị chứng lão thị bao gồm có thấu kính nội nhãn chuyên dụng, chỉnh hình giác mạc bằng laze và bộ phận nói rộng củng mạc. Phương pháp tập luyện đã được đề xuất như là cách để trì hoãn sự khởi phát của chứng lão thị. Tuy nhiên, tính hiệu quả của tập luyện trong điều trị hoặc phòng ngừa lão thị chưa được chứng minh trong nghiên cứu y khoa. Phương pháp điều trị bằng thuốc dùng cho chứng lão thị đã được đề xuất. Tuy nhiên, nhiều phương pháp trong những phương pháp điều trị này đã chứng tỏ là không hữu hiệu và/hoặc có các tác dụng phụ không mong muốn.

Pilocarpin là chất tương tự axetylcholin đóng vai trò là chất chủ vận đối với các thụ thể muscarinic của hệ thần kinh phó giao cảm. Nó là thuốc chống tăng nhãn áp đã biết mà đã được đưa vào sử dụng làm chế phẩm điều trị bệnh cho mắt trong khoảng thời gian hơn 100 năm. Nó cũng được sử dụng ở dạng thuốc dùng qua đường miệng để điều trị mắt/miệng khô. Patent Mỹ số 6,291,466 và 6,410,544 mô tả một bệnh nhân có

mức giảm về chứng viễn thị ít hơn nửa đi-ốp sau khi sử dụng pilocarpin khu trú 0,3%. Bệnh nhân cận thị có mức giảm về chứng cận thị sau khi dùng cùng liều lượng pilocarpin, điều này là trái với hiểu biết thông thường.

US 2010/0016395 A1 báo cáo là có thể tăng liều lượng của pilocarpin lên 1% đến 2% bằng cách bổ sung chất chống viêm không steroid diclofenac, nhưng ở nồng độ đậm đặc hơn năm lần so với nồng độ được FDA phê duyệt. Congdon *et al.* báo cáo rằng diclofenac luôn đi kèm với các tác dụng phụ nghiêm trọng như loét giác mạc khó hàn gắn, hiện tượng tan chảy giác mạc, và thủng giác mạc. (Congdon *et al.*, 2001, Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ophthalmology*, 27:622-631)

WO 2009/077736 bộc lộ việc kết hợp pilocarpin và dapiprazol (hoặc thymoxamin) và pilocarpin và brimonidin (hoặc iopidin) để điều trị các khiếm khuyết về thị lực, chứng lão thị, chứng cận thị, chứng viễn thị, tầm nhìn ban đêm thấp và loạn thị. Các kết hợp được liệt kê là pilocarpin và dapiprazol (hoặc thymoxamin), và pilocarpin và brimonidin (hoặc iopidin). Việc kết hợp pilocarpin và dapiprazol gây mắt đỏ và mắt bị kích ứng (WO 2009/077736) và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rằng việc sử dụng khu trú brimonidin gây ra hiện tượng đầu óc quay cuồng, chóng mặt, khô miệng, chứng tim đập nhanh, và nôn nao ở dạ dày, ngoài các tác dụng phụ khác, điều này hạn chế việc sử dụng nó thậm chí ở các bệnh nhân sử dụng nó để điều trị bệnh mắt nghiêm trọng như chứng tăng nhãn áp.

Mặc dù nhiều hơn 75 phân tử đã được mô tả để điều trị chứng lão thị, nhưng vẫn chưa có chế phẩm có tác dụng lâm sàng thích hợp để sử dụng cho cộng đồng mà không có các tác dụng phụ bất hợp lý.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm được dùng để điều trị các bệnh về mắt, trong đó có chứng lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị và chứng tăng nhãn áp.

Các chế phẩm được dùng để điều trị các bệnh về mắt, trong đó có chứng lão thị và viễn thị nhẹ, lên đến 4,00 đi-ốp, hoặc cao hơn ở các bệnh nhân rất trẻ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, và chứng tăng nhãn áp, được bộc lộ. Các chế phẩm của sáng chế chứa chất cholinergic, như chất chủ vận thụ thể

muscarinic axetylcholin M₃, và chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2. Các ví dụ về chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ bao gồm pilocarpin, axetylcholin, pilocarpidin, bethanechol, carbachol và oxotremorin. Các ví dụ về các chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin bao gồm oxymetazolin, naphazolin, tetrahydrozolin và xylometazolin. Các ví dụ về NSAID có tính chọn lọc COX-2 bao gồm meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulid, etodolac và nabumeton.

Thật là bất ngờ và đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng các chế phẩm của sáng chế làm tăng tác dụng và làm giảm tác dụng phụ của chất cholinergic, như pilocarpin, sao cho chất cholinergic có thể được sử dụng một cách hữu hiệu kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2 để làm co cơ mi và cơ thắt đồng tử dùng để điều trị các bệnh về mắt, như lão thị, viễn thị nhẹ, và loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị và chứng tăng nhãn áp, mà không có hiện tượng bệnh nhân trải qua các tác dụng phụ không mong muốn thường đi kèm theo liệu pháp pilocarpin. Cũng có thể sử dụng sáng chế này để làm tăng hoặc nâng cao các biện pháp can thiệp mà làm chậm, đảo ngược hoặc cải biến quá trình lão hóa của thủy tinh thể và các mô xung quanh của nó. Không giống với các chế phẩm đã được bộc lộ trong lĩnh vực này, tin tưởng rằng chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một cách an toàn để điều trị các bệnh về mắt, trong đó có chứng lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, và chứng tăng nhãn áp, trên cơ sở mạn tính.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và oxymetazolin đối với tầm nhìn gần (Jaeger Equivalent) theo thời gian.

Fig.2 thể hiện tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và oxymetazolin đối với tầm nhìn xa (LogMAR Equivalent) theo thời gian.

Fig.3 thể hiện sự so sánh tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và oxymetazolin và chế phẩm chỉ bao gồm một mình pilocarpin đối với tầm nhìn gần (Jaeger Equivalent) theo thời gian.

Fig.4 thể hiện sự so sánh tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và oxymetazo

lin và chế phẩm chỉ chứa pilocarpin đối với tầm nhìn xa (LogMAR Equivalent) theo thời gian.

Fig.5 thể hiện tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và meloxicam đối với tầm nhìn gần (Jaeger Equivalent) theo thời gian.

Fig.6 thể hiện tác dụng của chế phẩm chứa pilocarpin và meloxicam đối với tầm nhìn xa (LogMAR Equivalent) theo thời gian.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Từ “một” (“a” hoặc “an”) thực thể như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ một hoặc nhiều thực thể đó; ví dụ, hợp chất được dùng để chỉ một hoặc nhiều hợp chất hoặc ít nhất một hợp chất. Như vậy, các thuật ngữ một (“a” hoặc “an”), “một hoặc nhiều”, và “ít nhất một” có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, “chế phẩm” được dùng để chỉ nguyên liệu thích hợp để dùng cho mắt của đối tượng. Các chế phẩm có thể chứa hệ phân phối thuốc polyme nếu muốn. Các chế phẩm có thể chứa chất mang lỏng. Thuật ngữ này cũng có thể được sử dụng để chỉ các nguyên liệu như dung dịch, huyền phù, nhũ tương và các dạng tương tự.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ mức hoặc lượng của chất cần thiết để điều trị tình trạng bệnh về mắt, mà không gây ra các tác dụng phụ có hại hoặc tiêu cực đáng kể cho mắt hoặc một vùng của mắt.

Như được sử dụng ở đây, “tình trạng bệnh về mắt” là bệnh, rối loạn hoặc tình trạng mà ảnh hưởng đến hoặc liên quan đến mắt hoặc một trong các phần hoặc các vùng của mắt, bao gồm nhãn cầu và mô và chất dịch cấu thành nhãn cầu, các cơ quanh mắt (như cơ xiên và cơ thẳng) và phần của dây thần kinh thị giác mà nằm trong hoặc liền kề với nhãn cầu. Các ví dụ về tình trạng bệnh về mắt bao gồm lão thị và viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị và chứng tăng nhãn áp.

Các thuật ngữ dưới đây là những thuật ngữ về mắt thường được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng. “OD” là chữ viết tắt của oculus dexter và có nghĩa là mắt phải. “OS” là chữ viết tắt của oculus sinister và có nghĩa là

mắt trái. “UDVA” là chữ viết tắt của thị lực xa không kính (unaided distance visual acuity). “UNVA” là chữ viết tắt của thị lực gần không kính (unaided near visual acuity). “Sph” là hình cầu, hoặc lượng phóng đại/thu nhỏ mà mắt cần để nhìn thấy một cách chính xác. Hình cầu âm thể hiện chứng cận thị, và hình cầu dương thể hiện là viễn thị. “Cyl” là hình trụ, đây là số đo của loạn thị. “Pre” thể hiện tình trạng của mắt trước khi điều trị, 1h thể hiện tình trạng của mắt 1 giờ sau khi điều trị, 4h thể hiện tình trạng của mắt 4 giờ sau khi điều trị, và 6h thể hiện tình trạng của mắt 6 giờ sau khi điều trị. “Sph Eq” là độ cầu tương đương.

Các phép đo trên thang Jaeger, thang tầm nhìn gần, được sử dụng và được mô tả ở đây. Một số ví dụ về các trị số thang Jaeger được sử dụng ở đây bao gồm: J1+ là tầm nhìn gần “bình thường” tinh tường (tương đương với 20/20 theo thuật ngữ Snellen), đây là khả năng đọc dòng cuối cùng (ở dạng chữ có phông 3 điểm) trên biểu đồ mắt tầm nhìn gần; J1 là tầm nhìn gần như tốt (tương đương với 20/25 theo thuật ngữ Snellen), đây là khả năng đọc dòng gần cuối (ở dạng chữ có phông 4 điểm) trên biểu đồ mắt tầm nhìn gần; J2 và J3 lần lượt là tầm nhìn gần chức năng và khá tốt (lần lượt tương đương với 20/30 và 20/40, theo thuật ngữ Snellen), đây là khả năng đọc lần lượt các dòng 3 và 4, tính từ đáy trên biểu đồ mắt tầm nhìn gần, trong đó J3 là “tầm nhìn đọc được” đối với các chữ có phông 6 điểm.

“LogMAR” là thang thị lực thường được sử dụng, được thể hiện ở dạng logarit (thập phân) của góc phân giải tối thiểu. Thang LogMAR chuyển đổi cấp số nhân của biểu đồ truyền thống thành thang tuyến tính.

Các phương án thực hiện sáng chế

Các chất kích thích alpha có nhóm imidazolin, như oxymetazolin, naphazolin, và tetrahydrozolin, đã từng được sử dụng rộng rãi ở dạng thuốc tự kê đơn, có bán không cần kê đơn ở Hoa Kỳ từ những năm 1970 cho chứng kích ứng/đỏ mắt có rất ít tác dụng phụ được báo cáo.

Xylometazolin, một dẫn xuất khác của imidazolin, đã được sử dụng làm thuốc trị nghẹt mũi. Mặc dầu cộng đồng đã sử dụng rộng rãi các chất này, nhưng trước đây, các chất này chưa được sử dụng để điều trị các bệnh về mắt, như lão thị, vì chúng thiếu tác dụng lâm sàng có ý nghĩa khi được sử dụng riêng biệt.

Pilocarpin, chất cholinergic, đã được sử dụng làm thuốc riêng để điều trị chứng

lão thị và viễn thị nhẹ, nhưng đã không hữu hiệu lắm bởi vì các nồng độ khu trú thấp hơn 0,5% đem lại tác dụng tối thiểu trong hoạt động điều tiết mắt và các nồng độ cao hơn 0,5% thì không dung nạp được do các tác dụng phụ như mắt đỏ, đau mắt, đau mày và đau đầu. Ngoài ra, ở các nồng độ pilocarpin đủ hữu hiệu để cải thiện khả năng đọc của bệnh nhân lão thị, thì mắt lại bị cận thị đến mức có sự giảm đáng kể về tầm nhìn xa của mắt (Gilmartin et al., 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

Các chất chống viêm không steroid (NSAID) ức chế enzym xyclooxygenaza có sản sinh prostaglandin. Enzym này có hai dạng: xyclooxygenaza-1 (COX-1) mà được cho là có chức năng “thường trú” và “quản gia” và xyclooxygenaza-2 (COX-2) là được điều hòa tăng trong trường hợp viêm và ung thư. Các chất ức chế chọn lọc COX-2, trái ngược với cả COX-1 và COX-2, được cho là có tác dụng ngăn chặn viêm mà không làm ảnh hưởng đến các cơ chế nội cân bằng bình thường của cơ thể. (Fitzgerald GA và Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. NEJM 2001; 345:433-442). Mặc dù điều này là đúng đối với việc bảo vệ niêm mạc dạ dày-ruột, thì các tác dụng phụ như hiện tượng huyết khối hoặc tổn thương thận đã được báo cáo, như trong trường hợp rofecoxib dùng qua đường miệng. Việc ức chế sản phẩm COX-2 ở cấp độ giác mạc làm giảm collagenaza, enzym này làm tăng tác dụng phụ đối với mắt đã biết của NSAID như hiện tượng tan chảy giác mạc (Ottino P và Bazan HE. *Corneal stimulation of MMP-1, -9 and uPA by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites*. Curr Eye Res. 2001 Aug;23(2):77-85).

Thật là bất ngờ và đáng ngạc nhiên khi phát hiện ra là các chế phẩm của sáng chế làm tăng tác dụng và làm giảm tác dụng phụ của chất cholinergic, như pilocarpin, sao cho chất cholinergic có thể được sử dụng một cách hữu hiệu kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2 để làm co cơ mi và cơ đồng tử dùng để điều trị tình trạng bệnh về mắt, như lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, hoặc chứng tăng nhãn áp, mà bệnh nhân không phải trải qua các tác dụng phụ không mong muốn thường đi kèm theo liệu pháp pilocarpin. Ngoài ra, các chất kích thích alpha có nhóm imidazolin mà trước đây, đã được phát hiện ra là thiếu tác dụng lâm sàng có ý nghĩa để điều trị các bệnh về mắt, có tác dụng hiệp đồng khi kết hợp với chất cholinergic, như pilocarpin. Mặc dầu không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, tin

rằng tác dụng hiệp đồng là giao tiếp chéo thích hợp sau thụ thể giữa thụ thể muscarinic và thụ thể tiết adrenalin, có thể là thông qua protein G, gây ra sự tương tác mới quan sát được của các hợp chất imidazol và các chất chủ vận muscarinic. Không giống với các chế phẩm trước đây đã biết trong lĩnh vực này, các chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng an toàn bởi bệnh nhân để điều trị các bệnh về mắt, như lão thị, viễn thị nhẹ, và loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, hoặc chứng tăng nhãn áp trên cơ sở mạn tính. Sáng chế này cũng có thể được sử dụng để gây ra hoặc tăng cường các biện pháp can thiệp mà làm làm chậm, đảo ngược hoặc cải biến quá trình lão hóa của thủy tinh thể và các mô xung quanh của nó.

Các chế phẩm của sáng chế chứa chất cholinergic kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2. Chất cholinergic có thể là chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ tác dụng lên cơ mi của mắt và làm cho nó co lại. Pilocarpin và carbachol là những ví dụ về chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ thích hợp. Các ví dụ bổ sung bao gồm axetylcholin, betanechol, oxotremorin, pilocarpidin và các chất tương tự. Theo một phương án, chất cholinergic là pilocarpin.

Các ví dụ về chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin phù hợp để sử dụng trong các chế phẩm của sáng chế bao gồm oxymetazolin, naphazolin, tetrahydrozolin, tramazolin, xylometazolin và các chất tương tự. Theo một phương án, chất chủ vận kích thích alpha bao gồm một hoặc nhiều trong số oxymetazolin, naphazolin, tetrahydrozolin, tramazolin và xylometazolin. Theo một phương án, chất chủ vận kích thích alpha là oxymetazolin. Theo một phương án khác, chất chủ vận kích thích alpha là naphazolin. Theo một phương án khác nữa, chất chủ vận kích thích alpha là tetrahydrozolin.

Các ví dụ về NSAID có tính chọn lọc COX-2 bao gồm meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac và nabumeton và các chất tương tự. Theo một phương án, NSAID bao gồm một hoặc nhiều trong số meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac và nabumeton. Theo một phương án khác, NSAID là meloxicam.

Chất cholinergic kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2 tăng cường tác dụng của chất cholinergic và chất

chủ vận kích thích alpha hoặc NSAID, làm co cơ mi và làm giảm đường kính đồng tử điều trị hữu hiệu các bệnh về mắt, như lão thị, viễn thị nhẹ, và loạn thị không đều, chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, hoặc chứng tăng nhãn áp. Các kết hợp được mô tả ở đây cũng làm giảm các tác dụng phụ của chất cholinergic mà không cộng thêm những tác dụng phụ đáng kể từ chất chủ vận kích thích alpha hoặc NSAID, làm cho bệnh nhân chấp nhận được việc sử dụng lâu dài chế phẩm theo sáng chế dễ dàng hơn.

Bằng cách sử dụng chất cholinergic kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha hoặc NSAID, các chất này tác dụng một cách đồng thời và chính xác vào các thụ thể mắt điều biến các hiệu quả của nhau. Khi các chất này được sử dụng riêng biệt theo cách tuần tự, thì có sự bão hòa của các thụ thể bởi một trong số các chất này trước khi chất còn lại được sử dụng, dẫn đến các đáp ứng lâm sàng thất thường. Điều này có thể còn tệ hơn do tác dụng rửa trôi của việc sử dụng một giọt chất thứ hai vào túi cùng kết mạc sau chất thứ nhất, dẫn đến các nồng độ không biết của hoạt chất được phân phối vào mắt.

Các chế phẩm của sáng chế là thích hợp để dùng cho mắt. Các chế phẩm này thường chứa từ 0,01% đến 4% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và hoặc từ 0,01% đến 0,5% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin, hoặc từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2, hoặc cả hai. Các chế phẩm này có thể có nồng độ bất kỳ của chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin và/hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2 như được mô tả ở đây kết hợp với nồng độ bất kỳ của chất cholinergic như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 4% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, như pilocarpin hoặc carbachol. Theo một phương án khác, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 3,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 3% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 2,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm điều trị bệnh cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,1% đến 2,0% khối lượng/khối lượng chất cholinergic.

Theo một phương án, các dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 0,5% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin, như oxymetazolin. Theo một phương án khác, các dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 0,25% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin. Theo một phương án được ưu tiên, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 0,1% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin. Theo một phương án được ưu tiên khác, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 0,05% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin. Theo một phương án được ưu tiên khác, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng 0,025% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin.

Theo một phương án, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa từ khoảng 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2, như meloxicam. Theo một phương án khác, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 1% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án khác, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 0,5% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án được ưu tiên, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 0,2% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án được ưu tiên khác, dạng bào chế dành cho mắt của chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 0,1% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2.

Theo một khía cạnh, dạng bào chế dành cho mắt của các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa từ khoảng 0,01% đến 4%, từ 0,01% đến 3,5%, từ 0,01% đến 3,0%, hoặc từ 0,01% đến 2,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và khoảng từ 0,01% đến 0,2% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin. Theo một phương án, chế phẩm này chứa khoảng từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và từ 0,01% đến 0,2% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin. Theo một phương án, chế phẩm này chứa khoảng từ 0,5% đến 1,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và khoảng từ 0,02% đến 0,1% chất chủ vận kích thích alpha. Theo một phương án khác, chế phẩm này chứa từ 0,9 % đến 1,1% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và khoảng từ 0,0125% đến 0,5%

khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha. Chất cholinergic có thể là chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M_3 tác dụng lên cơ mi của mắt và làm cho nó co lại. Pilocarpin và carbachol là những ví dụ về chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M_3 thích hợp. Các ví dụ bổ sung bao gồm axetylcholin, betanechol, oxotremorin, pilocarpidin và các chất tương tự. Các ví dụ về chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin bao gồm oxymetazolin, naphazolin, tetrahydrozolin, tramazolin, xylometazolin và các chất tương tự.

Theo các phương án, chế phẩm này chứa pilocarpin và oxymetazolin. Liều lượng của pilocarpin trong các chế phẩm này có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng và liều lượng của oxymetazolin có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,1% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 0,5% đến 0,9% khối lượng/khối lượng và nồng độ của oxymetazolin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,024% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 1,1% đến 2% khối lượng/khối lượng và nồng độ của oxymetazolin nằm trong khoảng từ 0,026% đến 0,1% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin bằng 1% khối lượng/khối lượng và nồng độ của oxymetazolin bằng 0,0125% khối lượng/khối lượng.

Theo các phương án, chế phẩm này chứa pilocarpin và naphazolin. Liều lượng của pilocarpin trong các chế phẩm này có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng và liều lượng của naphazolin có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,2% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin, nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,9% khối lượng/khối lượng và nồng độ của naphazolin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,09% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 1,1% đến 2% khối lượng/khối lượng và nồng độ của naphazolin nằm trong khoảng từ 0,11% đến 0,2% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin là 1% khối lượng/khối lượng và nồng độ của naphazolin là 0,1% khối lượng/khối lượng.

Theo các phương án, chế phẩm này chứa pilocarpin và tetrahydrozolin. Liều lượng của pilocarpin trong các chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng và liều lượng của tetrahydrozolin nằm trong khoảng từ 0,01 đến

0,1% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,9% khối lượng/khối lượng và nồng độ của tetrahydrozolin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,04% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 1,1% đến 2% khối lượng/khối lượng và nồng độ của tetrahydrozolin nằm trong khoảng từ 0,06% đến 0,1% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin là 1% khối lượng/khối lượng và nồng độ của tetrahydrozolin là 0,05% khối lượng/khối lượng.

Các chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin thích hợp khác, như tramazolin và xylometazolin có thể được bào chế kết hợp với pilocarpin ở các mức liều lượng và khoảng nồng độ được bộc lộ ở đây đối với oxymetazolin, naphazolin hoặc tetrahydrozolin. Theo một phương án, tramazolin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,03% khối lượng/khối lượng đến 0,12% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, pilocarpin, ở các nồng độ được bộc lộ ở đây, được kết hợp với tramazolin ở nồng độ vào khoảng 0,06% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án, xylometazolin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng/khối lượng đến 0,10% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, pilocarpin, ở các nồng độ được bộc lộ ở đây, được kết hợp với xylometazolin ở nồng độ vào khoảng 0,025% khối lượng/khối lượng. Các chất cholinergic thích hợp khác, như axetylcholin, betanechol, carbachol, oxotremorin, và pilocarpidin, có thể được bào chế kết hợp với oxymetazolin, naphazolin, tetrahydrozolin, tramazolin, hoặc xylometazolin ở các mức liều lượng và khoảng nồng độ được bộc lộ ở đây đối với pilocarpin.

Theo khía cạnh khác, dạng bào chế dành cho mắt của các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa từ 0,01 % đến 4%, từ 0,01% đến 3,5%, từ 0,01% đến 3,0%, hoặc từ 0,01% đến 2,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và từ 0,001% đến 2% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và từ 0,001% đến 2% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án, chế phẩm này chứa từ 0,5% đến 1,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và từ 0,1% đến 1% NSAID. Theo một phương án khác, chế phẩm này chứa từ 0,9 % đến 1,1% khối lượng/khối lượng chất cholinergic và từ 0,01% đến 0,1% khối lượng/khối lượng NSAID. Chất cholinergic có thể là chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ tác

dụng lên cơ mi của mắt và làm cho nó co lại. Pilocarpin và carbachol là những ví dụ về chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ thích hợp. Các ví dụ bổ sung bao gồm axetylcholin, betanechol, oxotremorin, pilocarpidin và các chất tương tự. Các ví dụ về NSAID có tính chọn lọc COX-2 bao gồm meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac, nabumeton và các chất tương tự.

Theo các phương án, chế phẩm này chứa pilocarpin và meloxicam. Liều lượng của pilocarpin trong các chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% khối lượng/khối lượng và liều lượng của meloxicam nằm trong khoảng từ 0,001% đến 2% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,9% khối lượng/khối lượng và nồng độ của meloxicam nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin nằm trong khoảng từ 1,1% đến 2% khối lượng/khối lượng và nồng độ của meloxicam nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng/khối lượng. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này có nồng độ của pilocarpin là 1% khối lượng/khối lượng và nồng độ của meloxicam là 0,03% khối lượng/khối lượng.

NSAID có tính chọn lọc COX-2 thích hợp khác, như celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulide, etodolac hoặc nabumeton có thể được bào chế kết hợp với pilocarpin ở các mức liều lượng và khoảng nồng độ được bộc lộ ở đây đối với meloxicam. Các chất cholinergic thích hợp khác, như axetylcholin, betanechol, carbachol, oxotremorin, và pilocarpidin, có thể được bào chế kết hợp với meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulit, etodolac hoặc nabumeton ở các mức liều lượng và khoảng nồng độ được bộc lộ ở đây đối với pilocarpin. Theo một phương án, chất chủ vận M₃ carbachol có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 4% khối lượng/khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 3% khối lượng/khối lượng kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2, trong đó chất kích thích alpha hoặc NSAID được sử dụng ở nồng độ như được mô tả trong các phương án trên đây. Theo một phương án khác, chất chủ vận M₃ carbachol có mặt ở nồng độ là 2,5% khối lượng/khối lượng kết hợp với chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc

chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2, trong đó chất kích thích alpha hoặc NSAID được sử dụng ở mức nồng độ như được mô tả trong một trong số các phương án trên đây.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được thiết kế cho bệnh nhân theo nhu cầu của bệnh nhân để chữa thị lực và theo khả năng đáp ứng của bệnh nhân đối với chế phẩm. Ví dụ, các bệnh nhân mắc dạng nhẹ của chứng viễn thị hoặc lão thị cần đến sự điều chỉnh nhỏ có thể được cho dùng chế phẩm có nồng độ chất cholinergic thấp hơn. Mặt khác, có thể cho các bệnh nhân mắc chứng viễn thị hoặc lão thị nghiêm trọng hơn dùng chế phẩm có nồng độ chất cholinergic cao hơn. Nhìn chung, các bệnh nhân trẻ hơn (ví dụ, các bệnh nhân dưới bốn mươi tuổi) có thể trải qua chứng viễn thị hoặc các triệu chứng sớm của lão thị và có thể chỉ cần sự điều chỉnh nhỏ, trong khi đó các bệnh nhân già hơn (ví dụ, các bệnh nhân ở độ tuổi từ năm mươi trở lên) có thể có các triệu chứng rõ rệt hơn của lão thị hoặc dạng kết hợp của viễn thị và lão thị và có thể cần điều chỉnh nhiều hơn. Một số bệnh nhân có thể cần nồng độ chất cholinergic thấp hơn bởi vì họ đáp ứng mạnh hơn với thuốc. Ví dụ, các bệnh nhân rất trẻ (ví dụ, trẻ em) có thể đáp ứng mạnh hơn so với các bệnh nhân nhiều tuổi hơn, và do đó, có thể được hưởng lợi từ nồng độ chất cholinergic thấp hơn.

Theo các phương án điển hình, chế phẩm dùng để điều trị các bệnh nhân mắc tình trạng bệnh rất nhẹ hoặc người đáp ứng mạnh chứa từ 0,1% đến 0,5% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, như pilocarpin, hoặc từ 0,2% đến 0,4% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc khoảng 0,3% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Chế phẩm dùng để điều trị các bệnh nhân mắc tình trạng bệnh nhẹ hoặc người có tầm nhìn có thể được điều chỉnh bằng kính có thấu kính +0,5D đến khoảng +1,0D, hoặc khoảng +0,75D có thể chứa từ khoảng 0,3% đến 1,0% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, như pilocarpin, hoặc từ 0,4% đến 0,8% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc từ 0,5% đến 0,7% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc 0,6% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Chế phẩm dùng để điều trị các bệnh nhân có tầm nhìn điều chỉnh được, theo cách khác, bằng kính có thấu kính từ +1,0D đến +1,5D hoặc từ +1,2D đến +1,3D có thể chứa từ 0,8% đến 1,6% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, như pilocarpin, hoặc từ 1,0% đến 1,4% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc từ 1,1% đến 1,3% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc khoảng 1,2% khối lượng/khối lượng chất cholinergic. Chế phẩm dùng để điều trị các

bệnh nhân có tầm nhìn điều chỉnh được, theo cách khác, bằng kính có thấu kính từ +1,5D đến +2,0D hoặc +1,75D có thể chứa từ 1,4% đến 2,2% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, như pilocarpin, hoặc từ 1,6% đến 2,0% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc từ 1,7% đến 1,9% khối lượng/khối lượng chất cholinergic, hoặc 1,8% khối lượng/khối lượng chất cholinergic.

Cụ thể là, các bệnh nhân rất trẻ (ví dụ, trẻ em) có thể được hưởng lợi từ việc sử dụng chế phẩm được bộc lộ ở đây. Các bệnh nhân rất trẻ có thể đáp ứng mạnh hơn với chế phẩm này, và vì vậy, có thể cần nồng độ chất cholinergic thấp hơn. Các chế phẩm của sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh nghiêm trọng hơn cho các bệnh nhân rất trẻ so với cho các bệnh nhân nhiều tuổi hơn; ví dụ, chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị chứng viễn thị vừa phải (lên đến + 4,0D) cho trẻ em.

Các chế phẩm của sáng chế cũng có thể được thiết kế cho bệnh nhân trên cơ sở tính nhạy cảm của bệnh nhân đối với sự kích ứng hoặc các tác dụng phụ. Ví dụ, bệnh nhân nhạy cảm hơn có thể được cho dùng chế phẩm có nồng độ cao hơn các chất làm giảm đỏ và kích ứng, như chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2. Theo một phương án, chế phẩm dùng để điều trị các bệnh nhân có tính nhạy cảm cao hơn có thể chứa từ 0,05% đến 0,2% khối lượng/khối lượng chất chủ vận kích thích alpha có nhóm imidazolin hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2, hoặc kết hợp cả hai.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa cyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó. Các cyclodextrin là những oligosacarit vòng có các khoang trong kém ưa nước hơn và các bề mặt ngoài ưa nước và có khả năng tạo ra các phức hệ không cộng hóa trị với nhiều loại phân tử. Cả cyclodextrin có trong tự nhiên (α - cyclodextrin, β - cyclodextrin và γ - cyclodextrin) và cyclodextrin tổng hợp (ví dụ, hydroxyetyl- β - cyclodextrin hoặc sulfobutylete- β -cyclodextrin được cải biến về mặt hóa học) đều có bán trên thị trường. Các cyclodextrin và những dẫn xuất của chúng có thể được sử dụng để làm tăng tính thấm vào mắt của chất cholinergic, chất chủ vận kích thích alpha, và/hoặc NSAID có tính chọn lọc COX-2 và làm giảm sự khó chịu của bệnh nhân và giảm nhẹ tình trạng kích ứng khi nhỏ các chế phẩm của sáng chế vào mắt. Các ví dụ về các cyclodextrin thích hợp bao gồm các cyclodextrin ưa nước, như hydroxyetyl- β -cyclodextrin và sulfobutylete- β -cyclodextrin. Cũng có thể đưa các cyclodextrin vào các chế phẩm của

sáng chế để cải thiện độ tan, độ sinh khả dụng và hạn dùng của các thành phần hoạt tính của chế phẩm. Theo một phương án điển hình, chế phẩm này chứa từ 0,1% đến 4,0% pilocarpin, từ 0,01% đến 0,1% oxymetazolin hoặc từ 0,01% đến 0,2% meloxicam, và từ 0,1% đến 2,0% β -cyclodextrin. Theo một phương án điển hình khác, chế phẩm này chứa từ 0,75% đến 4% carbachol, từ 0,01% đến 0,1% oxymetazolin hoặc từ 0,01% đến 0,2% meloxicam, và từ 0,1% đến 2,0% β -cyclodextrin.

Chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, các chế phẩm chứa chất lỏng, như các dạng bào chế và hệ phân bố thuốc polyme. Có thể hiểu các chế phẩm này bao gồm dung dịch, huyền phù, nhũ tương, và các chất tương tự, như các chế phẩm chứa chất lỏng khác được sử dụng trong liệu pháp điều trị cho mắt. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào hệ phân bố thuốc polyme chứa thành phần polyme, và có thể được hiểu là bao gồm các polyme có thể thoái biến sinh học, dụng cụ cấy ghép có thể thoái biến sinh học, dụng cụ cấy ghép không thoái biến sinh học được, hạt micro có thể thoái biến sinh học, như các vi cầu có thể thoái biến sinh học, hạt nano và các chất tương tự. Các polyme có thể thoái biến sinh học thoái biến *in vivo* trong đó hiện tượng thoái biến hoặc ăn mòn của polyme hoặc các polyme theo thời gian xảy ra đồng thời với hoặc sau khi giải phóng các chế phẩm theo sáng chế đã được kết hợp vào và được nạp lên các polyme. Các chất của chế phẩm có thời gian bán thải khác nhau có thể được đưa vào theo các kiểu khác nhau (kích cỡ, dạng, thành phần hoặc số lượng) của hạt nano, gây ra tốc độ giải phóng thích hợp cho mỗi thành phần và nồng độ thích hợp của mỗi thành phần trong mô được điều trị. Polyme có thể thoái biến sinh học có thể là homopolyme, copolyme, hoặc polyme bao gồm nhiều hơn hai đơn vị polyme khác nhau. Hệ phân bố thuốc được bộc lộ ở đây có thể bao gồm các thành phần ở dạng viên nén, viên nhện, thanh, tấm, dây, sợi và các dạng tương tự. Hệ phân bố thuốc polyme có thể là rắn, bán rắn, hoặc nhót-đàn hồi.

Theo một số phương án nhất định, chất mang được sử dụng trong sáng chế có thể là lớp nền rắn, kể cả hạt polyme hoặc nhựa, như nhựa Wang. Lớp nền có thể là chất rắn có độ cứng như silicon, nhựa và các chất tương tự. Lớp nền cũng có thể là các vật liệu mềm dẻo như nhựa hoặc các vật liệu tổng hợp khác, (như nylon), các vật liệu được làm từ các polyme tự nhiên (như xenluloza hoặc lụa) hoặc các dẫn xuất của chúng (như nitroxenluloza) và các chất tương tự. Theo một số phương án nhất định, lớp nền là vật liệu xốp mà có thể là cứng hoặc mềm dẻo, sợi được đan kể cả vải dệt và

các vật liệu tương tự. Theo một số phương án, lớp nền rắn là hạt hoặc viên, mà có thể là xốp. Theo một số phương án nhất định, chất mang hoặc các chất mang có thể được tối ưu hóa để giải phóng chậm hoặc giải phóng theo thời gian các hoạt chất. Các chế phẩm chứa chất mang hạt polyme, hoặc chất mang hoặc các chất mang khác tương tự như được mô tả trên đây, có thể được tiêm dưới kết mạc, tiêm trực tiếp vào mắt hoặc mô xung quanh mắt, có thể được bôi khu trú cho mắt hoặc mô xung quanh, hoặc có thể được bôi ở dạng nút đặt vào điểm mũi-lệ.

Theo các phương án, các chế phẩm của sáng chế được bào chế để phân phối vào mắt hoặc mô hoặc chất dịch xung quanh mắt. Các chế phẩm này có thể ở dạng huyền phù, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ, gel, thuốc xịt, bột, chế phẩm giải phóng chậm để sử dụng dưới kết mạc hoặc ở vị trí bất kỳ khác của mắt, hoặc dạng thích hợp khác dùng để sử dụng các chế phẩm theo sáng chế vào mắt hoặc chất dịch và/hoặc mô xung quanh mắt. Việc sử dụng chất đệm, chất làm ổn định, chất khử, chất chống oxy hóa và chất tạo chelat trong dạng bào chế của dược phẩm đã được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Xem, Wang *et al.*, "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States." *J. Parent. Drug Assn.*, 34(6):452-462 (1980); Wang *et al.*, "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," *J. Parent. Sci. and Tech.*, 42:S4-S26 (Supplement 1988); Lachman, *et al.*, "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1," *Drug and Cosmetic Industry*, 102(1): 36-38, 40 và 146-148 (1968); Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products," *J. Parent. Sci. and Tech.*, 36(5):222-228 (1988); và *Methods in Enzymology*, quyển XXV, Colowick và Kaplan biên tập, "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol," của Konigsberg, các trang 185-188.

Các chất mang thích hợp bao gồm chất mang được dùng, tá dược, hoặc chất làm ổn định mà không độc đối với tế bào hoặc động vật có vú tiếp xúc với chúng ở các mức liều lượng và nồng độ được sử dụng. Thông thường, chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý là nước vô trùng hoặc dung dịch nước đệm pH. Các chất điều hòa độ pH bao gồm các axit boric, phosphoric, axetic, cacbonic, xitric, sorbic và các chất tương tự. Các chất điều chỉnh độ pH bao gồm các axit như axit clohydric hoặc các bazơ như natri hoặc kali hydroxit, natri bicacbonat và các chất tương tự. Các chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý hoặc chấp nhận được cho mắt thích hợp

bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic; polypeptit khối lượng phân tử thấp (ít hơn 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin; monosacarit, disacarit, và các carbohydrat khác bao gồm glucoza, manoza, hoặc dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; các rượu đường như manitol hoặc sorbitol; các ion đối tạo muối như natri; và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™ polyetylen glycol (PEG), và PLURONICS™.

Các chế phẩm của sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất bảo quản như phenol, cresol, axit paraaminobenzoic, BDSA, sorbitrat, clohexidin, benzalkonium clorua, axit sorbic và axit boric, Purite® (các hợp chất oxyclozua), Polyquad® (amonit bậc bốn), polyhexametylen biguanit, natri perborat và các chất tương tự. Chế phẩm được dự định sử dụng lâu dài trong các tình trạng mãn tính có thể được bào chế và đóng gói để giảm thiểu việc sử dụng các chất bảo quản mà có thể gây kích ứng cho mắt. Ví dụ, có thể đóng gói chế phẩm này trong vật chứa liều đơn, hoặc trong vật chứa sử dụng các phương tiện khác dùng để giảm thiểu sự nhiễm khuẩn, như màng, cơ cấu van hoặc bạc.

Chế phẩm này có thể bao gồm chất làm ổn định và chất tạo độ nhớt như một hoặc nhiều xenluloza vi tinh thể, magie stearat, manitol, sucroza, EDTA, natri hydro sunfit, metyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, axit hyaluronic, alginat, chondroitin sulfat, dextran, maltodextrin, dextran sulfat, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl và các chất tương tự. Chế phẩm này có thể chứa chất nhũ hóa như polysorbat 20, polysorbat 80, pluronic, triolein, dầu đậu nành, lexitin, squalen và squalan, sorbitan trioleat và các chất tương tự. Chế phẩm này có thể chứa chất kháng vi sinh vật như rượu phenyletylic, phenol, cresol, benzalkonium clorua, phenoxyetanol, clohexidin, thimerosal và các chất tương tự. Các chất làm đặc thích hợp là các polysacarit tự nhiên như mannan, arabinan, alginat, axit hyaluronic, dextroza, và các chất tương tự; và các chất tổng hợp như PEG hydrogel có khối lượng phân tử thấp và các tác nhân tạo huyền phù được đề cập trên đây. Chế phẩm này có thể chứa các chất thẩm thấu, như natri clorua, kali clorua, magie sulfat, canxi clorua, natri hydro phosphat và các chất tương tự, và các chất làm ẩm, như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol và các chất tương tự.

Các chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh về mắt. Các tình trạng bệnh về mắt được ưu tiên bao gồm lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều (quang sai bậc cao tăng trong phần trước của mắt), chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị, và chứng tăng nhãn áp (góc mở; góc hẹp cấp tính, bán cấp và mãn tính; mỏng mắt phẳng, v.v.). Cũng có thể sử dụng sáng chế này để gây ra hoặc tăng cường các biện pháp can thiệp có tác dụng làm chậm, khôi phục hoặc cải biến quá trình lão hóa của thủy tinh thể và các mô xung quanh của nó. Các chế phẩm của sáng chế thường được dùng cho “vùng mắt” hoặc “vị trí mắt” của đối tượng đang được điều trị. Đối tượng thường là người, nhưng có thể bao gồm các động vật có vú khác như chó, mèo, ngựa, v.v. Các thuật ngữ “vùng mắt” và “vị trí mắt” thường được dùng để chỉ vùng bất kỳ của nhãn cầu, kể cả phần trước và phần sau của mắt, và phần này thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mô chức năng (ví dụ, đối với tầm nhìn) hoặc mô cấu trúc bất kỳ được tìm thấy trong nhãn cầu, hoặc mô hoặc các lớp tế bào có tác dụng lót một phần hoặc hoàn toàn phía trong hoặc phía ngoài của nhãn cầu. Các ví dụ cụ thể về vị trí mắt bao gồm thủy tinh thể, dây chằng Zinn, cơ mi, mỏng mắt và đồng tử. Các ví dụ cụ thể về các vùng của nhãn cầu trong vùng mắt bao gồm buồng trước, buồng sau, khoang dịch kính, màng bồ đào, không gian trên màng bồ đào, không gian dưới võng mạc, kết mạc, không gian dưới kết mạc, không gian trên củng mạc, không gian trong giác mạc, không gian trên giác mạc, củng mạc, vùng pars plana (vùng phẳng), các vùng vô mạch do phẫu thuật gây ra, điểm vàng và võng mạc. Việc sử dụng các chế phẩm của sáng chế ở cả hai mắt của bệnh nhân lão thị có thể đem lại sự cải thiện tầm nhìn gần tối ưu, nhưng có thể làm giảm nhẹ tầm nhìn xa. Cũng có thể sử dụng các chế phẩm của sáng chế ở chỉ một mắt, thường là mắt không thuận, vì thế, cải thiện tầm nhìn gần ở mắt đó và bảo toàn tầm nhìn xa ở mắt không được điều trị. Theo một phương án, chế phẩm của sáng chế chỉ được cho dùng vào mắt thuận của bệnh nhân để cải thiện khả năng đọc.

Các chế phẩm của sáng chế có thể làm tăng khả năng khúc xạ của mắt lên đến 4 đi-ốp, hoặc thậm chí là hơn nữa ở các bệnh nhân rất trẻ (ví dụ, trẻ em). Theo một phương án, các chế phẩm của sáng chế làm tăng khả năng khúc xạ của mắt thêm 0,5 đi-ốp, 0,75 đi-ốp, 1,0 đi-ốp, 1,25 đi-ốp, 1,50 đi-ốp, 1,75 đi-ốp, 2,0 đi-ốp, 2,5 đi-ốp, 3,0 đi-ốp, 3,5 đi-ốp, hoặc 4,0 đi-ốp. Theo một phương án, các chế phẩm của sáng chế làm tăng khả năng khúc xạ của mắt từ 0,5 đến 0,75 đi-ốp, 0,5 đến 1,0 đi-ốp, 0,5 đến 1,25

đi-ốp, 0,5 đến 1,5 đi-ốp, 0,5 đến 1,75 đi-ốp, 0,5 đi-ốp đến 2,0 đi-ốp, 0,5 đi-ốp đến 2,5 đi-ốp, 0,5 đi-ốp đến 3,0 đi-ốp, 0,5 đi-ốp đến 3,5 đi-ốp, hoặc 0,5 đi-ốp đến 4,0 đi-ốp. Theo một phương án, sự tăng khả năng khúc xạ của mắt xảy ra mà gần như không ảnh hưởng đến bộ phận hình trụ (loạn thị) của mắt. Theo một phương án, hiệu quả đối với bộ phận hình trụ của mắt là nhỏ hơn 0,5 đi-ốp. Theo một phương án, hiệu quả đối với loạn thị là nhỏ hơn 2,0 đi-ốp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit dùng để điều trị tình trạng bệnh về mắt. Các kit này thường bao gồm: a) vật chứa, như bơm tiêm, ống, lọ, ống nhỏ giọt (như được dùng cho thuốc nhỏ mắt), hoặc thiết bị bôi khác, chứa chế phẩm như được mô tả ở đây; và b) tờ hướng dẫn sử dụng, hướng dẫn này có thể bao gồm biểu đồ, hình vẽ, hoặc hình ảnh, ngoài lời chú giải. Các chỉ dẫn có thể bao gồm các bước về cách xử lý nguyên liệu (cách này có thể bao gồm điều kiện bảo quản, như các khoảng nhiệt độ để bảo quản), cách đưa nguyên liệu vào vùng mắt (tùy ý bao gồm sơ đồ, hình vẽ, hoặc hình ảnh), tần suất bôi chế phẩm, và lợi ích dự kiến từ việc sử dụng chế phẩm. Vật chứa có thể chứa liều đơn của chế phẩm hoặc đa liều của chế phẩm. Vật chứa có thể phân phối chế phẩm thành từng giọt. Vật chứa có thể bao gồm tem niêm phong, như dấu niêm phong nhựa hoặc lá kim loại.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Đối với những ví dụ dưới đây, các thuật ngữ “một” (“a/an/the”) bao gồm các thuật ngữ thay thế số nhiều (ít nhất một). Thông tin được bộc lộ thì chỉ mang tính minh họa, và các phương án khác nữa cũng tồn tại và những phương án này đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

Nhóm gồm 10 bệnh nhân (20 mắt) được xem là người mắt bình thường hoặc viễn thị nhẹ (Độ cầu tương đương từ +0,88D đến -0,50D với mức loạn thị nhỏ hơn 1,00D) được điều trị bằng chế phẩm của sáng chế. Mỗi bệnh nhân được kiểm tra mắt tổng quát trước khi điều trị bao gồm: 1) khả năng khúc xạ của mỗi mắt; 2) thị lực xa không kính (UDVA) được đo bằng cách sử dụng biểu đồ Snellen; 3) tầm nhìn gần không kính (UNVA) được đo ở 40 xentimet bằng cách sử dụng biểu đồ Rosebaum cầm tay và chú thích Jaeger; và 4) đường kính đồng tử được đo trong điều kiện chiếu sáng trung bình (ánh sáng vừa) bằng thiết bị camera hồng ngoại chuyên dụng.

Ba giọt chứa pilocarpin 1% và oxymetazolin 0,125% khối lượng/khối lượng được hòa tan trong dung dịch natri clorua 0,5%, với carboxymetyl xenluloza là chất tạo độ nhớt và benzalkonium clorua là chất bảo quản được nhỏ vào mỗi mắt ba lần cách nhau 5 phút mỗi lần, và các phép đo tương tự được thực hiện một giờ, bốn giờ và sáu giờ sau (bảng 1). Như được thể hiện trong bảng 1 và các Fig.1-2, có sự gia tăng trung bình là 3,7 đơn vị của thị lực gần không kính trong khi mất 0,7 dòng của thị lực xa không điều chỉnh ở thời điểm một giờ sau khi nhỏ. Như được thể hiện tại Fig.1, có sự giảm hiệu quả ở thời điểm 4 giờ và nó giảm xuống còn gần một nửa ở thời điểm sáu giờ. Sự cải thiện về tầm nhìn gần là rõ rệt hơn ở các bệnh nhân trẻ hơn và tác dụng không làm giảm tầm nhìn xa (Fig.2) thì rõ rệt hơn ở bệnh nhân viễn thị. Sự thay đổi về độ khúc xạ liên quan đến hình cầu chủ yếu có hình trụ vẫn gần như không thay đổi.

Bảng 1. (Pilocarpin + Oxymetazolin)

ID	Giới tính	Tuổi		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	Nam	42	OD	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	Nữ	44	OD	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	Nữ	45	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	Nam	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	Nam	48	OD	J3	J1+	J1+	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	Nữ	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	Nam	50	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	Nữ	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	Nam	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	Nữ	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Bảng 1 (tiếp) (Pilocarpin + Oxymetazolin)

ID		pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25

2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	0,00	0,00	0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

Mức trung bình

0,41	-0,26	-0,18	0,09	-0,38	-0,44	-0,41	-0,36
------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Bảng 1 (tiếp) (Pilocarpin + Oxymetazolin)

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Đồng tử	1h Đồng tử	4h Đồng tử	6h Đồng tử
1	OD	0,88	-0,50	-0,25	0,38	5,1	1,9	2,2	3,1
1	OS	0,88	-0,63	-0,63	-0,38	5,4	2	2,3	3,2
2	OD	-0,13	-1,00	-0,63	-0,13	5,2	2,2	2,2	3,6
2	OS	-0,38	-1,00	-0,63	-0,38	5,3	2,1	2,3	3,5
3	OD	-0,13	-0,38	-0,75	-0,38	5,1	2,3	2,5	3,2
3	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,13	5,2	2,4	2,5	3,3
4	OD	0,50	-0,25	0,13	0,25	6,1	2,3	2,6	3,9
4	OS	0,63	-0,13	-0,13	0,13	6	2,2	2,7	3,8
5	OD	0,13	-0,75	-0,63	-0,13	5,4	2	2,1	3
5	OS	0,50	-0,13	-0,38	0,00	5,5	2	2,1	3
6	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,25	4,7	2,3	2,2	3,1
6	OS	0,25	-0,50	-0,25	0,00	4,8	2,4	2,3	3
7	OD	-0,50	-0,75	-0,88	-0,63	4,3	2,2	2,4	3,3
7	OS	-0,38	-0,88	-0,63	-0,63	4,4	2	2,3	3,2
8	OD	0,13	-0,38	-0,38	-0,13	4,6	2,1	2,2	3,7
8	OS	0,25	-0,38	-0,38	0,00	4,5	2	2,1	3,6
9	OD	0,63	-0,13	0,13	0,38	4,2	2,2	2,4	3,2
9	OS	0,50	-0,13	0,00	0,25	4,3	2,1	2,3	3,3
10	OD	0,63	-0,38	-0,25	-0,13	4,1	1,9	2	2,9
10	OS	0,25	-0,38	-0,38	-0,25	4,1	2	2	2,8

Mức trung bình

0,23	-0,48	-0,38	-0,09	4,92	2,13	2,29	3,29
------	-------	-------	-------	------	------	------	------

Sự cải thiện quan sát được về tầm nhìn gần được cho là đã xảy ra vì ít nhất hai lý do. Trước tiên, đã quan sát thấy sự gia tăng về khả năng khúc xạ của mắt xấp xỉ +0,70 đi-ốp sau khi điều trị mà có thể bù trừ cho lão thị và độ viễn thị nhẹ. Thứ hai là, chiều sâu thị trường của mắt được gia tăng khoảng 0,50 đến 0,75 đi-ốp sau điều trị (có thể liên quan đến sự giảm về đường kính đồng tử đến 2,0mm). Sự tăng quan sát được về độ sâu thị trường này được cho là:

- 1) hiệp đồng với sự tăng quan sát được về khả năng khúc xạ của mắt để cải thiện tầm nhìn gần ở người mắt bình thường, người cận thị và người viễn thị;
- 2) hiệp đồng với sự tăng quan sát được về khả năng khúc xạ của mắt để cải thiện thị lực xa ở người viễn thị nhẹ; và
- 3) bù trừ cho tổn thất bất kỳ về tầm nhìn xa ở người mắt bình thường hoặc bệnh nhân cận thị do sự thay đổi quan sát được về khả năng khúc xạ của mắt gây ra.

Ví dụ 2

Năm bệnh nhân (mười mắt) từ 30 đến 55 tuổi mắc “viễn thị nhẹ” (tức là, mắt có độ cầu tương đương từ +0,50 đến +2,00D) được điều trị bằng ba giọt chứa pilocarpin 1% và oxymetazolin 0,125% cách nhau 5 phút. Sau khi điều trị, tất cả các bệnh nhân có thể cải thiện thị lực xa không kính của mình ở thời điểm một và bốn giờ. Ba mươi lăm phần trăm đã có sự cải thiện về một dòng của tầm nhìn xa ở thời điểm 6 giờ.

Ví dụ 3

Nhóm gồm 10 bệnh nhân (20 mắt) được xem là người mắt bình thường hoặc hơi viễn thị (Độ cầu tương đương từ +0,88D đến -0,13D với mức loạn thị nhỏ hơn 1,00D) được điều trị bằng chế phẩm của sáng chế. Mỗi bệnh nhân được kiểm tra mắt tổng quát trước khi điều trị bao gồm: 1) khả năng khúc xạ của mỗi mắt; 2) thị lực xa không kính (UDVA) được đo bằng cách sử dụng biểu đồ Snellen; 3) tầm nhìn gần không kính (UNVA) được đo ở 40 xentimet bằng cách sử dụng biểu đồ Rosebaum cầm tay và chú thích Jaeger; và 4) đường kính đồng tử được đo trong điều kiện chiếu sáng trung bình (ánh sáng vừa) bằng thiết bị camera hồng ngoại chuyên dụng.

Một giọt chứa pilocarpin 1% và oxymetazolin 0,025% khối lượng/khối lượng được hòa tan trong dung dịch natri clorua 0,5%, với carboxymetyl xenluloza là chất tạo độ nhớt và benzalkonium clorua là chất bảo quản được nhỏ một lần vào mắt phải,

và dung dịch tương tự chứa pilocarpin 1% mà không có oxymetazolin được nhỏ một lần vào mắt trái và các phép đo tương tự được thực hiện một giờ, bốn giờ và sáu giờ sau. (Mỗi bệnh nhân đóng vai trò là đối chứng của chính mình) (bảng 2). Như được thể hiện trong bảng 2 và các Fig.3 và 4, có thể thấy rằng khi sử dụng chỉ một mình pilocarpin thôi, thì sự cải thiện về tầm nhìn gần là nhỏ hơn và có xu hướng suy giảm sớm hơn, đồng thời, có mức giảm nhiều hơn về tầm nhìn xa ở thời điểm 1 và 4 giờ. Từ quan điểm về khúc xạ, chỉ một mình pilocarpin thôi thì có vẻ gây ra loạn thị nhiều hơn. Kết quả này chắc chắn là do những thay đổi của thủy tinh thể, trong khi đó, khi pilocarpin được cho dùng với oxymetazolin, thì gây loạn thị ít hơn. Việc bổ sung oxymetazolin đã cải thiện hiệu quả của pilocarpin đối với sự co đồng tử, nhờ đó nâng cao hiệu suất quang học. Ghi nhận được một số khác biệt ở cả hai nhóm giữa các mức khúc xạ thu được và thị lực gần và thị lực xa không kính, điều này có thể cho thấy rằng các yếu tố khác là có liên quan đến sự cải thiện về tầm nhìn, ví dụ, các phép đo quang học bậc cao gia tăng (quang sai) như quang sai hình cầu, quang sai hình sao chổi, quang sai hình ba lá, v.v.

Bảng 2. [Pilocarpin + Oxymetazolin(OD) so với chỉ một mình Pilocarpin (OS)]

ID	Giới tính	Tuổi		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	Nam	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	Nữ	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	Nam	45	OD	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	Nam	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	Nam	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1+	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	Nữ	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30
7	Nam	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	Nam	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	Nữ	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	Nữ	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

Bảng 2 (tiếp) [Pilocarpin + Oxymetazolin (OD) so với chỉ một mình Pilocarpin (OS)]

ID		Pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	Pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,50	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	0,25	-0,25	-0,50	0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

Mức trung bình

Pilo	+ Oxy	0,61	-0,48	-0,25	0,43	-0,39	-0,41	-0,39	-0,36
Pilo	+NaCl	0,59	-0,32	-0,14	0,57	-0,36	-0,59	-0,59	-0,43

Bảng 2 (tiếp) [Pilocalpin + Oxymetazolin (OD) so với chỉ một mình Pilocalpin (OS)]

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Đồng tử	1h Đồng tử	4h Đồng tử	6h Đồng tử
1	OD	1,00	-0,50	-0,13	0,25	5,5	2	2,5	4,7
1	OS	0,63	-1,00	-0,88	0,25	5,6	2,1	2,7	4,9
2	OD	0,50	-1,13	-0,75	0,38	5,2	2,2	2,6	4,8
2	OS	0,13	-1,00	-0,75	0,38	5,3	2,3	2,8	4,9
3	OD	0,38	-0,75	-0,75	0,13	4,8	2,1	2,5	4,7
3	OS	0,50	-0,25	-0,13	0,38	4,7	2,2	2,5	4,7
4	OD	0,50	-1,00	-0,63	0,25	4,9	2,3	2,7	4,5
4	OS	0,63	-0,88	-0,63	0,63	4,8	2,3	2,9	4,4
5	OD	0,50	-1,00	-0,75	0,25	4,1	2,1	2,7	4
5	OS	0,63	-0,63	-0,50	0,50	4	2,2	2,8	4,2
6	OD	0,88	-0,63	-0,25	0,63	4,7	1,9	2,2	4,8
6	OS	0,75	-0,50	-0,38	0,50	4,7	2,1	2,4	4,9
7	OD	0,50	-0,50	-0,13	0,38	4,3	2,3	2,5	3,9
7	OS	0,38	-0,75	-0,50	0,38	4,2	2,4	3	4,1
8	OD	0,13	-0,88	-0,50	0,25	4,1	2,2	2,4	4
8	OS	0,13	-0,50	-0,50	0,13	4,2	2,4	2,9	4,2

9	OD	0,38	-0,63	-0,50	0,38	4,5	2	2,6	4,4
9	OS	0,50	-0,75	-0,38	0,25	4,4	2,5	2,6	4,4
10	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,13	4,7	2,1	2,9	4,7
10	OS	0,25	-0,50	-0,13	0,50	4,8	2,1	3,1	4,7

Mức trung bình

Pilo	+ Oxy	0,42	-0,68	-0,44	0,25	4,25	1,93	2,33	4,05
Pilo	+NaCl	0,41	-0,61	-0,43	0,35	4,25	2,05	2,52	4,13

Ví dụ 4

Số lượng bệnh nhân lớn hơn ($n=65$) từ 40 đến 56 tuổi có mức khúc xạ từ +0,50D đến -0,25D (độ cầu tương đương) với mức loạn thị nhỏ hơn -1,00D được đưa thuốc nhỏ mắt để sử dụng ba lần mỗi ngày. Thuốc nhỏ mắt chứa pilocarpin 1% và oxymetazolin 0,0125%. Các bệnh nhân được khám một tuần sau khi bắt đầu điều trị và sau đó khám lại hàng tháng để cho thêm thuốc nhỏ mắt trong sáu tháng. Chỉ có bốn bệnh nhân không tiếp tục sử dụng thuốc nhỏ mắt do thiếu hiệu quả (một bệnh nhân) hoặc các tác dụng phụ như đau trán hoặc đau mắt (ba bệnh nhân). Số bệnh nhân còn lại tiếp tục sử dụng thuốc để cải thiện tầm nhìn gần của mình thay cho kính đọc. Không có tác dụng phụ đáng kể nào được báo cáo từ nhóm bệnh nhân đời thực này. Các tác dụng phụ nhẹ bao gồm cảm giác chói sáng giảm (chắc chắn gắn liền với hiện tượng co đồng tử) và bệnh ruồi bay trước mắt (hiệu ứng lỗ kim cải thiện tầm nhìn không chỉ đối với các vật thể ngoài mắt mà còn đối với những vật bất thường nhỏ lơ lửng trong mắt) được các bệnh nhân báo cáo lại trong một vài trường hợp.

Trong một nhóm bệnh nhân khác mắc chứng cận thị, viễn thị hoặc loạn thị ở mức độ cao hơn, thuốc nhỏ mắt được sử dụng trên kính áp tròng hoặc kính nhìn xa của họ để tránh sử dụng kính hai tròng.

Sự cải thiện về độ khúc xạ là rất giống với ví dụ 1, trong đó có sự tăng về khả năng khúc xạ của mắt trung bình là khoảng 0,50 đi-ốp mà không làm ảnh hưởng đến thành phần hình trụ (loạn thị). Ở các bệnh nhân có mức độ cận thị, viễn thị hoặc loạn thị cao hơn, thường có mức tăng 2 đến 4 dòng ở thị lực gần với thị lực xa hoặc cải thiện một dòng, vẫn không thay đổi hoặc tụt mất một đến hai dòng theo khúc xạ đường chuẩn. Tác dụng này kéo dài theo thời gian và các bệnh nhân để ý thấy rằng khi họ sử dụng thuốc nhỏ mắt thường xuyên, thì có tác dụng tích lũy, trong đó tác dụng của thuốc nhỏ mắt dường như kéo dài hơn. Các bệnh nhân này cũng ghi nhận sự giảm về tình trạng đỏ/kích ứng nhẹ bất kỳ mà ban đầu thuốc nhỏ mắt có thể đã gây ra. Hai phần

ba bệnh nhân đang sử dụng riêng thuốc nhỏ mắt được đề cập ở đây và một phần ba còn lại đã sử dụng chúng phần lớn thời gian, nhưng thỉnh thoảng cũng sử dụng kính đọc (vào buổi tối ở nhà, v.v.) thay cho thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ 5

Sau khoảng thời gian rửa trôi hai tuần, năm trong số các bệnh nhân từ ví dụ 1 được điều trị bằng dạng kết hợp của pilocarpin 1% và meloxicam 0,015% được hòa tan trong dung dịch natri clorua 0,5% trong nước cộng với carboxymetyl xenluloza là chất tạo độ nhớt và benzalkonium clorua là chất bảo quản, và các phép đo tương tự trong ví dụ 1 được thực hiện ở thời điểm một giờ, bốn giờ và tám giờ sau.

Bảng 3. (Pilocarpin + Meloxicam)

ID	Giới tính	Tuổi		Pre UNVA	1h UNVA	4h UNVA	6h UNVA	Pre UDVA	1h UDVA	4h UDVA	6h UDVA
1	Nam	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1+	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	Nam	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	Nữ	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	Nữ	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25
5	Nữ	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Bảng 3 (tiếp) (Pilocarpin + Meloxicam)

ID		Pre Sph	1h Sph	4h Sph	6h Sph	Pre Cyl	1h Cyl	4h Cyl	6h Cyl
1	OD	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
2	OD	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25
3	OD	0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
3	OS	0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	-0,25
4	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
5	OD	0,25	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,75
5	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,50	-0,50	-0,75	-0,50

Mức trung bình

0,35	-0,23	-0,08	-0,03	-0,38	-0,38	-0,43	-0,43
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Bảng 3 (tiếp) (Pilocarpin + Meloxicam)

ID		Pre Sph Eq	1h Sph Eq	4h Sph Eq	6h Sph Eq	Pre Đồng tử	1h Đồng tử	4h Đồng tử	6h Đồng tử
1	OD	0,63	0,00	0,25	0,38	5,3	2,1	2,2	3,2
1	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	5,4	2,2	2,3	3,4
2	OD	-0,38	-1,00	-0,63	-0,63	5,8	2,3	2,6	3,9
2	OS	-0,25	-0,50	-0,63	-0,38	5,6	2,2	2,7	3,7
3	OD	-0,13	-0,75	-0,75	-0,50	4,9	2,4	2,6	3,2
3	OS	0,00	-0,63	-0,38	-0,50	4,7	2,3	2,4	3,2
4	OD	0,75	-0,13	0,13	-0,13	4,5	2,2	2,2	3,8
4	OS	0,50	0,13	0,00	0,00	4,5	2	2,1	3,8
5	OD	-0,13	-0,75	-0,50	-0,38	4	2,2	2,4	3
5	OS	0,00	-0,50	-0,63	-0,25	4,1	2,1	2,2	3,1

Mức trung bình

0,15	-0,41	-0,31	-0,24	4,88	2,2	2,37	3,43
------	-------	-------	-------	------	-----	------	------

Như được thể hiện trong bảng 3 và Fig.5, khi sử dụng dạng kết hợp của pilocarpin và meloxicam có mức cận thị hóa là 0,57 đi-ốp và sự cải thiện về thị lực gần không kính là 2,6 dòng ở thời điểm một giờ, nhỏ hơn mức đạt được bởi dạng kết hợp được lý được trình bày trong ví dụ 1 nhưng vẫn có ứng dụng lâm sàng tốt. Sự giảm về thị lực xa là 0,6 dòng ở thời điểm một giờ (Fig.6). Nhìn chung, các kết quả của pilocarpin/meloxicam có thể được giải thích là các chất sau có hiệu quả làm dịu đối với các tác dụng phụ của pilocarpin vì nó không được biết đến là có gây ảnh hưởng đến thụ thể bất kỳ trong số các thụ thể liên quan đến tầm nhìn gần. Điều này trái ngược với chế phẩm trong ví dụ 1 trong đó, dường như có tác dụng hiệp đồng giữa hai hợp chất đã được mô tả.

Ví dụ 6

Sau khoảng thời gian rửa trôi hai tuần, các bệnh nhân từ ví dụ 5 được điều trị bằng dạng kết hợp của pilocarpin 1% và naphazolin 0,1% được hòa tan trong dung dịch nước natri clorua 0,5% cộng với carboxymethyl xenluloza là chất tạo độ nhớt và benzalkonium clorua là chất bảo quản. Cả hai mắt của bệnh nhân đều được điều trị và các phép đo tương tự như trong ví dụ 5 được thực hiện ở thời điểm một giờ, bốn giờ và tám giờ sau. Sau khoảng thời gian rửa trôi hai tuần khác, các bệnh nhân được điều trị bằng dạng kết hợp của pilocarpin 1% và tetrahydrozolin 0,05% được hòa tan trong dung dịch nước natri clorua 0,5% cộng với carboxymethyl xenluloza là chất tạo độ nhớt và benzalkonium clorua là chất bảo quản. Cả hai mắt của bệnh nhân đều được điều trị

và các phép đo tương tự như trong ví dụ 5 được thực hiện ở thời điểm một giờ, bốn giờ và tám giờ sau. Trong cả hai nhóm điều trị, quan sát thấy sự cải thiện về tầm nhìn gần với mức giảm rất khiêm tốn về tầm nhìn xa không kính. Các kết quả này là tương tự với kết quả quan sát được trong ví dụ 5 và thể hiện khả năng làm dịu các tác dụng phụ của pilocarpin bởi naphazolin và tetrahydrozolin có khả năng hiệp đồng khiêm tốn với các tác dụng điều trị của pilocarpin.

Mặc dù một số phương án cụ thể của sáng chế đã được mô tả, các phương án khác cũng có thể tồn tại. Mặc dù bản mô tả này bao gồm phần mô tả chi tiết sáng chế, phạm vi bảo hộ của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây. Ngoài ra, mặc dù bản mô tả này đã được mô tả theo ngôn ngữ riêng đối với các đặc tính cấu trúc và/hoặc phương pháp thực hiện, các điểm yêu cầu bảo hộ không bị giới hạn vào các đặc tính hoặc phương pháp được mô tả trên đây. Hơn thế, các đặc tính hoặc phương pháp cụ thể được mô tả trên đây được bộc lộ như là các phương án và khía cạnh mang tính minh họa của sáng chế. Sau khi đọc phần mô tả ở đây, chính các khía cạnh, phương án, cải biến khác nhau, và các phương án tương đương của chúng có thể gợi ý cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không vượt ra khỏi phạm vi của đối tượng yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để điều trị tình trạng bệnh về mắt, chứa chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ và oxymetazolin, và tùy ý chất chống viêm không steroid (NSAID) có tính chọn lọc COX-2;

trong đó tình trạng bệnh về mắt bao gồm lão thị, viễn thị nhẹ, loạn thị không đều hoặc chứng lác trong khi điều tiết do viễn thị.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

từ khoảng 0,01% đến khoảng 4% khối lượng/khối lượng chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃; và

từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,5% khối lượng/khối lượng oxymetazolin và tùy ý từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% NSAID có tính chọn lọc COX-2.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% khối lượng/khối lượng chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃; và

từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,2% khối lượng/khối lượng oxymetazolin và tùy ý từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% NSAID có tính chọn lọc COX-2.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃; và

từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng oxymetazolin và tùy ý từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng NSAID có tính chọn lọc COX-2.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 4, trong đó chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ là axetylcholin, betanechol, carbachol, oxotremorin, pilocarpidin hoặc pilocarpin.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 4, trong đó chất chủ vận thụ thể muscarinic axetylcholin M₃ là pilocarpin.

7. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó chất chủ vận thụ thể muscarinic axetyl

cholin M₃ là carbachol.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 7, trong đó NSAID có tính chọn lọc COX-2 là meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, nimesulid, etodolac hoặc nabumeton.

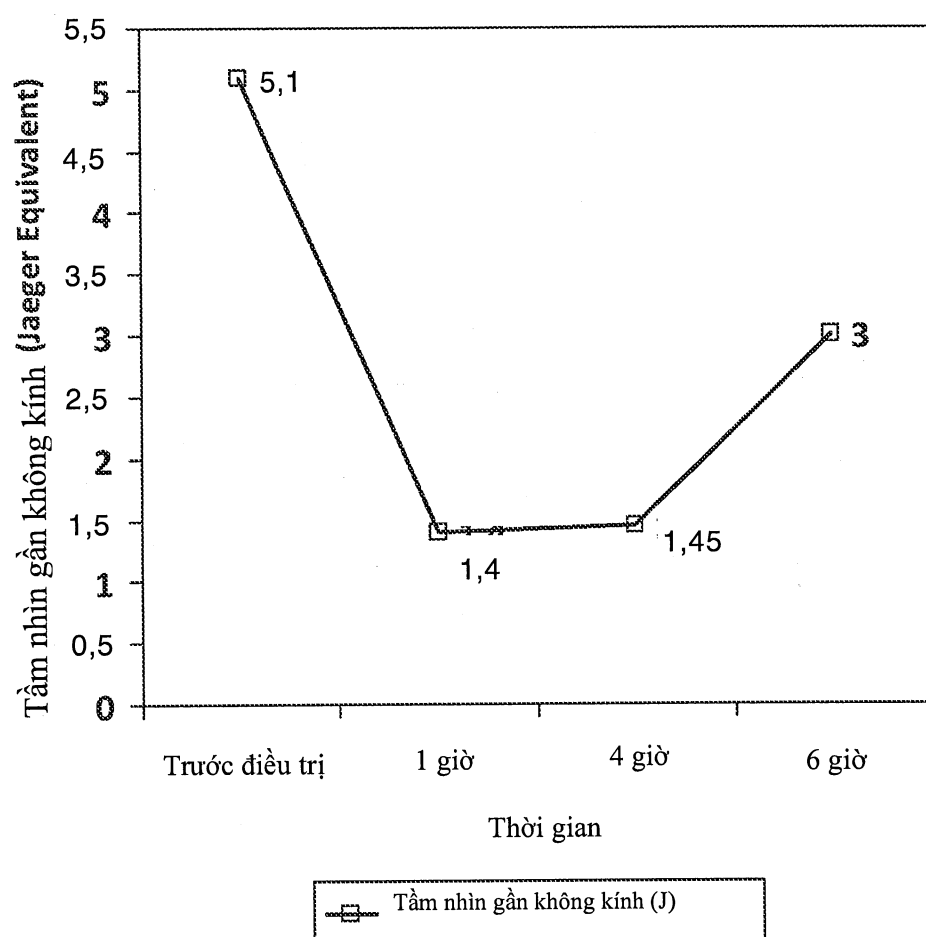
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 7, trong đó NSAID có tính chọn lọc COX-2 là meloxicam.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 9, trong đó chế phẩm này còn chứa chất mang được chấp nhận sử dụng cho mắt.

11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 10, trong đó chế phẩm này còn chứa xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó để làm tăng tính thấm vào mắt của chế phẩm.

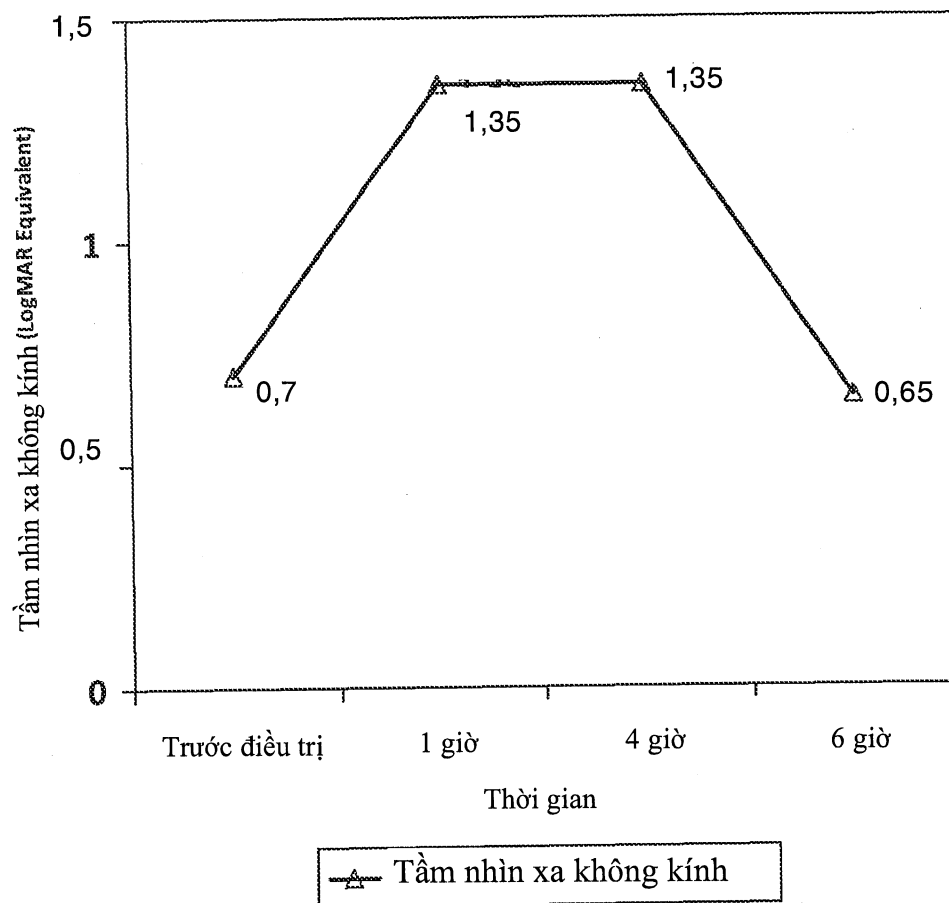
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 11, trong đó chế phẩm này là ở dạng thuốc nhỏ mắt, huyền phù, gel, thuốc mỡ, dung dịch tiêm hoặc thuốc xịt.

Fig.1 Pilocarpin + Oxymetazolin, tầm nhìn gần theo thời gian



Jaeger Equivalent: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

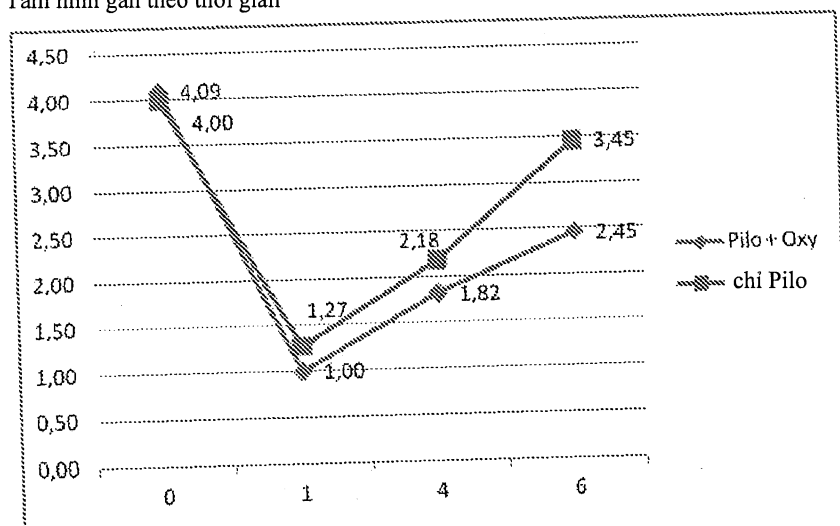
Fig.2 Pilocarpin + Oxymetazolin, tầm nhìn xa theo thời



LogMAR Equivalent: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

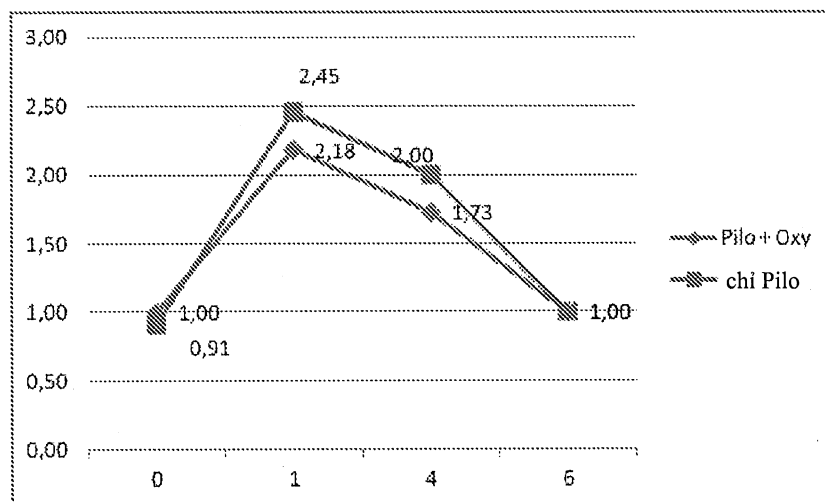
Fig.3 Pilocarpin + Oxymetazolin so với trường hợp chỉ một mình Pilocarpin

Tầm nhìn gần theo thời gian



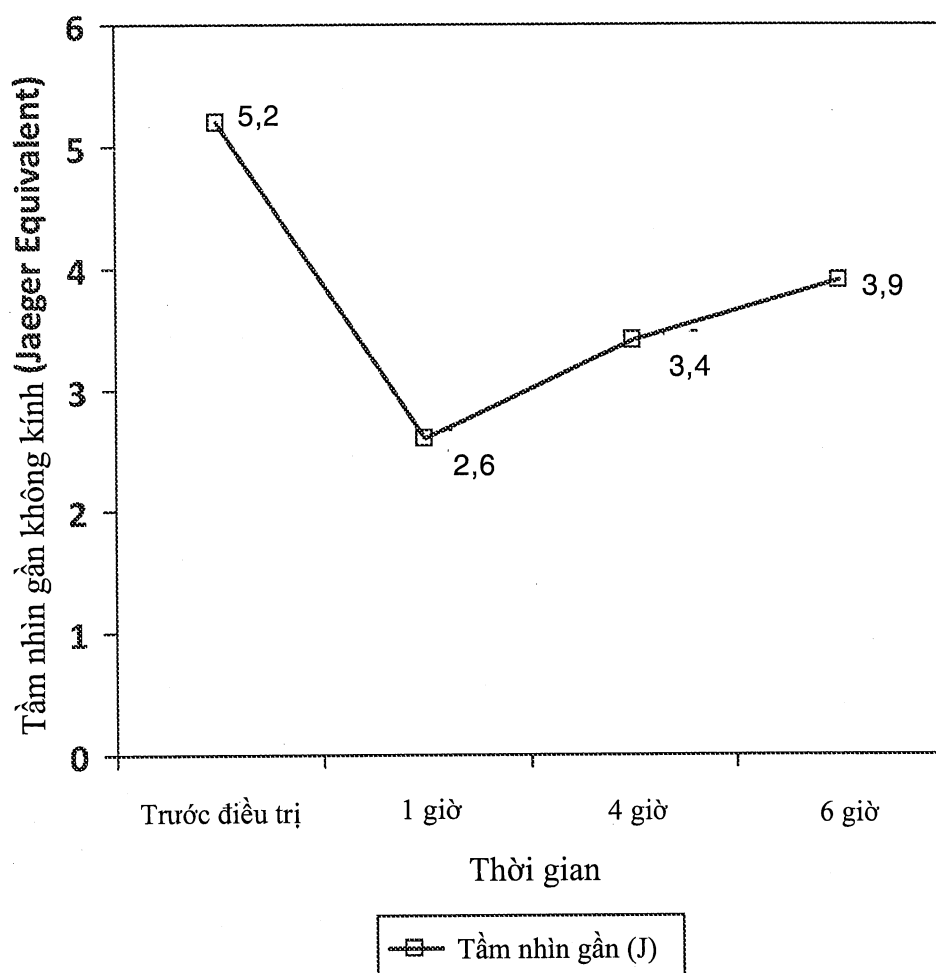
Jaeger Equivalent: J1+ = 0. J1 = 1. J3 = 3. J5 = 5

Fig.4 Pilocarpin + Oxymetazolin so với trường hợp chỉ một mình Pilocarpin
Tầm nhìn xa theo thời gian



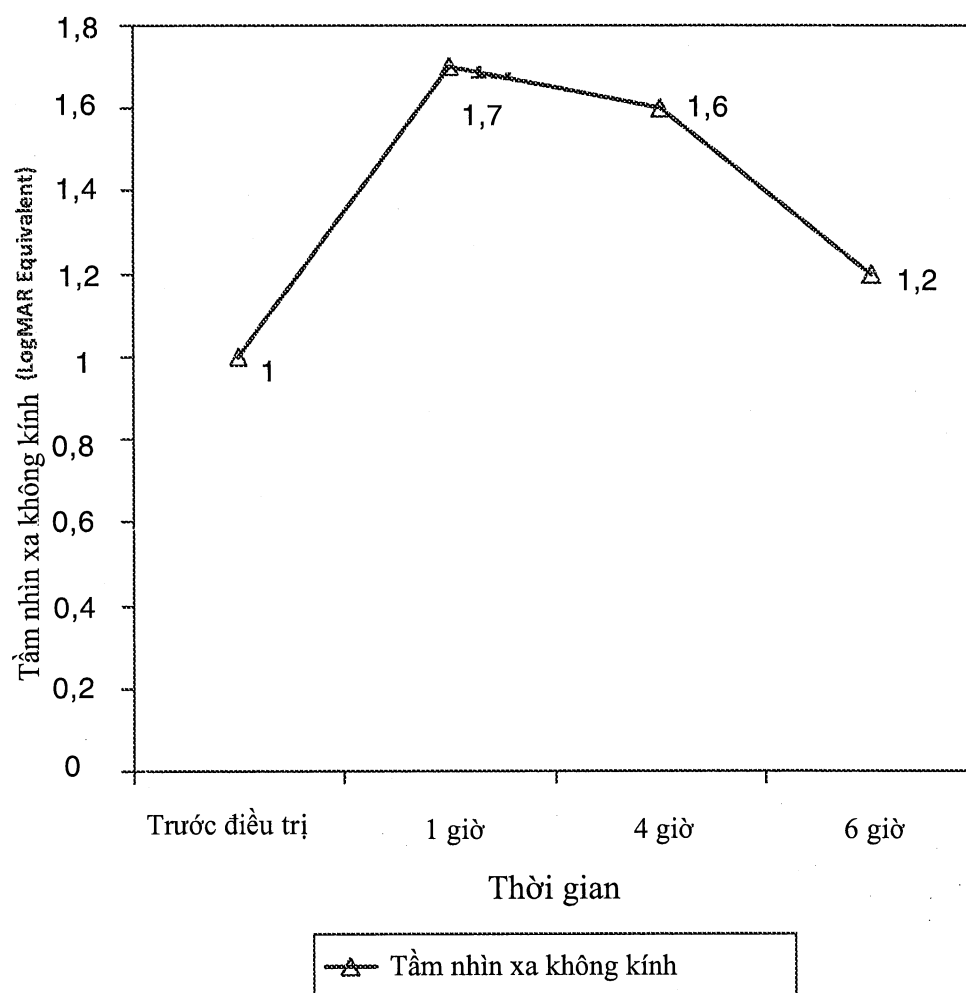
LogMAR Equivalent: 20/20 = 0. 20/25 = 1. 20/30 = 2. 20/40 = 3

Fig.5 Pilocarpin + Meloxicam. Tầm nhìn gần theo thời gian



Jaeger Equivalent: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Fig.6 Pilocarpin + Meloxicam. Tâm nhìn xa theo thời gian



LogMAR Equivalent: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3