



(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)



1-0032449

(51)⁸ A61K 31/195; A61K 31/765; G02C
7/04; A61P 27/02; A61P 27/10; A61P
27/12; A61K 31/4015; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2018-02053

(22) 11/11/2016

(86) PCT/US2016/061490 11/11/2016

(87) WO/2017/083619 18/05/2017

(30) 62/254,863 13/11/2015 US

(45) 25/07/2022 412

(43) 25/12/2018 369A

(73) THE UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS (US)

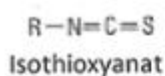
One Beacon Street, 31st Floor Boston, Massachusetts 02108, United States of America

(72) MUTHUKUMAR, Murugappan (US).

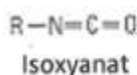
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT

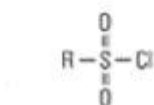
(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng cho mắt bao gồm phân tử hai chức trong đó phân tử hai chức này bao gồm amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic, isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc flophenyl este được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử mà là polyetylen glycol có từ 1 đến 3 nhóm oxyetylen, alkoxy-polyetylen glycol có từ 1 đến 3 nhóm alkoxyetylen, hoặc aryloxypolyetylen glycol có từ 1 đến 3 nhóm aryloxyetylen.



Isothioxyanat



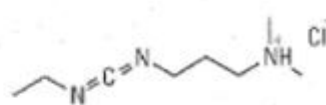
Isoxyanat



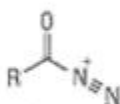
Sulfonyl Clorua



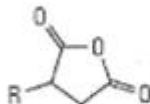
Aldehyt



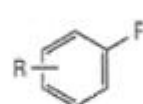
Carbodiimit



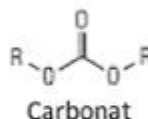
Axyl Azit



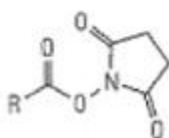
Anhydrit



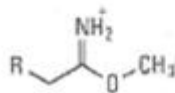
Fluorobenzen



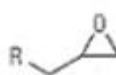
Carbonat



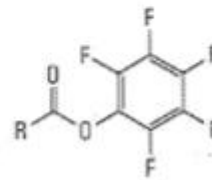
NHS este



Imidoeste



Epoxit



Fluorophenyl este

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm để ức chế hoặc đảo ngược tiến trình thay đổi về thủy tinh thể của mắt do lão hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thủy tinh thể của mắt có cấu trúc trong suốt được treo ngay sau mống mắt, truyền các tia sáng hội tụ trên võng mạc. Thủy tinh thể chứa các protein tan và không tan; cùng tạo thành 35 phần trăm khối lượng ướt của thủy tinh thể. Khi trẻ, thủy tinh thể khỏe mạnh, các protein hòa tan, thường được gọi là các globulin thể thủy tinh, cấu thành 90 phần trăm protein của thủy tinh thể. Trong quá trình lão hóa, các globulin thể thủy tinh của thủy tinh thể hình thành các kết tụ không tan, trong đó, ít nhất một phần, làm tính biến dạng giảm của hạt nhân thủy tinh thể, mà đặc trưng cho bệnh viễn thị, mất khả năng thay đổi tiêu điểm của mắt để nhìn các vật thể gần. Sự tạo ra các kết tụ không tan của các globulin thể thủy tinh của thủy tinh thể trong bệnh viễn thị được cho là giai đoạn sớm hình thành bệnh đục thủy tinh thể liên quan đến tuổi tác.

Bệnh đục thủy tinh thể được định nghĩa là tình trạng bệnh vẩn đục hoặc sự mờ đục trong thủy tinh thể của mắt. Đối với lứa tuổi riêng, bệnh đục thủy tinh thể tạo ra khi các globulin thể thủy tinh ở thủy tinh thể chuyển đổi thành các kết tụ, dẫn đến làm tăng độ mờ thủy tinh thể. Cụ thể, có sự giảm dần về nồng độ của chaperon hòa tan, globulin thể thủy tinh α , trong nhân thủy tinh thể ở người có tuổi, khi bị tụ lại thành các kết tụ khối lượng phân tử cao và protein không tan. Sự có mặt của các kết tụ gây hại cho sức khỏe và chức năng của thủy tinh thể và nếu không được điều trị, bệnh đục thủy tinh thể có thể dẫn đến mất thị lực đáng kể hoặc thậm chí là mù. Hiện nay, phương pháp điều trị phổ biến nhất cho bệnh đục thủy tinh thể là phẫu thuật.

Các globulin thể thủy tinh là các protein cấu trúc được biểu hiện cao nhất trong các tế bào sợi thủy tinh thể của mắt ở động vật có xương sống. Các globulin thể thủy tinh được chia thành hai phân họ: các globulin thể thủy tinh α (αA và αB) là các thành phần của siêu họ protein sốc nhiệt nhỏ, cũng hoạt động như các protein cấu trúc và các chaperon phân tử; và siêu họ liên kết tiến hóa gồm các globulin thể thủy tinh β và γ mà hoạt động chủ yếu như các protein cấu trúc trong thủy tinh thể, và góp phần tạo ra các

đặc tính trong suốt và khúc xạ của cấu trúc thủy tinh thể. Ngoài vai trò của chúng trong sự phát triển bệnh đục thủy tinh thể, globulin thể thủy tinh αA và globulin thể thủy tinh αB có liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh, như bệnh Alexander, bệnh Creutzfeldt-Jacob, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson.

Đơn sáng chế Mỹ 2008/0227700 mô tả việc làm tan kết tụ của các protein bằng cách sử dụng các peptit có hoạt tính chaperon làm thành phần điều trị. Cụ thể, các peptit αB được sử dụng để làm tan các kết tụ gây bởi pH của globulin thể thủy tinh β khi được đo bằng công nghệ tán xạ ánh sáng. Việc tạo ra liên tục các alpha globulin thể thủy tinh vào thủy tinh thể là một thách thức. Vấn đề đặt ra là cần có các phương pháp thay thế phù hợp để làm tan kết tụ của các globulin thể thủy tinh nhằm ức chế và/hoặc đảo ngược bệnh đục thủy tinh thể và viễn thị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, chế phẩm dùng cho mắt bao gồm phân tử hai chức, phân tử hai chức bao gồm amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic, isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc fluorophenyl este; được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử, trong đó sợi phân tử là polyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm oxyetylen; alkoxy-polyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm alkoxyetylen, hoặc aryloxypolyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm aryloxyetylen.

Theo khía cạnh khác, phương pháp ức chế hoặc đảo ngược sự tiến triển hình thành bệnh đục thủy tinh thể, viễn thị, hoặc sự suy thoái thủy tinh thể do tuổi trong mắt bao gồm bước cho mắt tiếp xúc với lượng chế phẩm dùng cho mắt ức chế bệnh đục thủy tinh thể hữu hiệu bao gồm phân tử hai chức, phân tử hai chức bao gồm amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic, isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc fluorophenyl este; được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử, trong đó sợi phân tử là polyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm oxyetylen, alkoxy-polyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm alkoxyetylen, hoặc aryloxypolyetylen glycol có 1 đến 3 nhóm aryloxyetylen.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm dùng cho mắt còn bao gồm ít nhất phân tử hai chức thứ hai bao gồm amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic,

isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc fluorophenyl este; được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử thứ hai, trong đó sợi phân tử thứ hai là polyetylen glycol thẳng hoặc nhánh có 4 đến 200 oxyetylen, alkoxyetylen hoặc nhóm aryloxyetylen, poly(2-hydroxypropyl)metacrylamit (HPMA); poly(2-hydroxyetyl)methacrylat (HEMA); poly(2-oxazilin), poly(m-phosphocholin), poly lysin, hoặc axit poly glutamic, sợi phân tử thứ hai có khối lượng phân tử là từ 150 đến 8000.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các phương án của các nhóm chức cho các phân tử hai chức được bộc lộ ở đây. Trong mỗi cấu trúc, R là sợi phân tử.

Fig.2 thể hiện hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phác họa dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) cho góc tán xạ là 30° cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người chưa được biến đổi.

Fig.3 thể hiện phân tích CONTIN về khối lượng của các lần giãn khác nhau cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người chưa được biến đổi.

Fig.4 thể hiện phân tích dữ liệu cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học.

Fig.5 thể hiện hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phác họa dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) cho góc tán xạ là 30° cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người được biến đổi với CA(PEG)₄.

Fig.6 thể hiện phân tích CONTIN về khối lượng của các lần giãn khác nhau cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người chưa được biến đổi được biến đổi với CA(PEG)₄.

Fig.7 thể hiện phân tích dữ liệu cho protein globulin thể thủy tinh γD được biến đổi với CA(PEG)₄ sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học.

Fig.8 thể hiện hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phác họa dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) cho góc tán xạ là 30° cho protein globulin thể thủy tinh γD ở người được biến đổi với CA(PEG)₁.

Fig.9 thể hiện phân tích CONTIN về khối lượng của các lần giãn khác nhau cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người chưa được biến đổi được biến đổi với CA(PEG)₁.

Fig.10 thể hiện phân tích dữ liệu cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người được biến đổi với CA(PEG)₁ sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học.

Fig.11 thể hiện hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phác họa dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) cho góc tán xạ là 30° cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người được biến đổi với CA(PEG)₂.

Fig.12 thể hiện phân tích CONTIN về khối lượng của các lần giãn khác nhau cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người chưa được biến đổi được biến đổi với CA(PEG)₂.

Fig.13 thể hiện phân tích dữ liệu cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người được biến đổi với CA(PEG)₂ sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học.

Fig.14 thể hiện hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phác họa dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) cho góc tán xạ là 30° cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người được biến đổi với CA(PEG)₃.

Fig.15 thể hiện phân tích CONTIN về khối lượng của các lần giãn khác nhau cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người chưa được biến đổi được biến đổi với CA(PEG)₃.

Fig.16 thể hiện phân tích dữ liệu cho protein globulin thể thủy tinh γ D ở người được biến đổi với CA(PEG)₃ sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học.

Các dấu hiệu được mô tả ở trên và các dấu hiệu khác sẽ được hiểu bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem bản mô tả chi tiết, bản vẽ và các yêu cầu bảo hộ sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả các phương pháp làm tan kết tụ/ngăn sự tạo ra của kết tụ globulin thể thủy tinh bao gồm bước cho kết tụ globulin thể thủy tinh tiếp xúc với chế phẩm bao gồm phân tử hai chức ở lượng hiệu quả để làm tan kết tụ và/hoặc ngăn sự tạo thành của kết tụ globulin thể thủy tinh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra là trong khi các phân tử hai chức được bộc lộ ở đây thường

được mô tả như các chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ , chúng cũng được mong đợi sẽ làm tan kết tụ/ngăn sự kết tụ protein của globulin thể thủy tinh β . Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp ức chế hoặc đảo ngược sự tiến triển hình thành bệnh đục thủy tinh thể trong mắt mà bao gồm bước cho mắt tiếp xúc với lượng chế phẩm dùng cho mắt ức chế bệnh đục thủy tinh thể hữu hiệu bao gồm các phân tử hai chức như được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp ức chế hoặc đảo ngược sự tiến triển của bệnh viễn thị ở mắt mà bao gồm bước cho mắt tiếp xúc với lượng chế phẩm dùng cho mắt ức chế bệnh viễn thị hữu hiệu bao gồm các phân tử hai chức được mô tả ở đây.

Các tác giả đã áp dụng các kỹ thuật như việc tán xạ ánh sáng động học để nghiên cứu các kết tụ được tạo ra bởi các globulin thể thủy tinh γ trong dung dịch. Cả hai globulin thể thủy tinh β và γ là các protein cấu trúc ổn định cao bao gồm bốn đơn phân dạng hình học topo (Greek-key motif) ở hai miền. Trong khi các globulin thể thủy tinh β tạo ra các dime cũng như các oligome hetero và homo, các globulin thể thủy tinh γ là các monome trong mắt. Hơn nữa, trong khi các globulin thể thủy tinh β có lực đẩy trong dung dịch, các globulin thể thủy tinh γ có sự tương tác hấp dẫn do protein không đặc hiệu hoặc các tương tác nước. Cũng được giả thuyết là các biến đổi thiol làm cho các kết tụ của globulin thể thủy tinh γ tạo ra trong dung dịch.

Họ globulin thể thủy tinh γ ở người chứa năm thành phần, các globulin thể thủy tinh γ A-D và globulin thể thủy tinh γ -S. Các globulin thể thủy tinh γ A-D được biểu hiện sớm trong sự phát triển và được tìm thấy chủ yếu trong lõi thủy tinh thể; globulin thể thủy tinh γ C và γ D là phổ biến nhất. Việc trải ra và gập lại của globulin thể thủy tinh γ -D *in vitro* đã thể hiện dẫn đến sự kết tụ protein tăng lên do thiếu độ ổn định của protein gập lại.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, được tin là sự kết tụ của globulin thể thủy tinh γ đều là hiện tượng tĩnh điện và hiện tượng kỵ nước, với các lực tĩnh điện chiếm ưu thế. Việc bổ sung các protein sốc nhiệt globulin thể thủy tinh α A và α B phá vỡ sự kết tụ globulin thể thủy tinh γ . Chất tạo mặt nạ mang globulin thể thủy tinh γ mà có thể phá vỡ các tương tác tĩnh điện có thể thay thế cho hoạt tính chaperon của globulin thể thủy tinh α và ngăn/giảm kích thước kết tụ globulin thể thủy tinh γ .

Việc sử dụng các phân tử hai chức (ví dụ, các chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ) có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và/hoặc các tình trạng bệnh do sự kết tụ của các globulin thể thủy tinh γ như bệnh đục thủy tinh thể và viễn thị. Như được sử dụng ở đây, bệnh đục thủy tinh thể là thủy tinh thể của mắt bị mờ đục do các tương tác protein bị thay đổi trong thủy tinh thể. Các tương tác protein bao gồm việc xoắn các protein cũng như các tương tác giữa protein-protein như sự kết tụ. Bệnh viễn thị là sự suy giảm thị lực do tuổi tác tăng lên hoặc tuổi già. Các triệu chứng của viễn thị bao gồm khả năng tập trung giảm đối với các vật thể gần, mỏi mắt, khó đọc các chữ in nét, mệt mỏi khi đọc hoặc khi nhìn vào màn hình chiếu sáng, khó nhìn rõ khi đến gần, độ tương phản kém hơn khi đọc bản in, cần nhiều ánh sáng hơn và ánh sáng trực tiếp hơn để đọc, cần giữ tài liệu đọc xa hơn để đọc rõ, và đau đầu, đặc biệt đau đầu khi nhìn gần. Các cá nhân chịu bệnh viễn thị có thể có tầm nhìn bình thường, nhưng khả năng tập trung vào các vật thể gần bị mất ít nhất một phần theo thời gian, và những người này cần dùng kính cho các công việc cần nhìn gần, như đọc. Bệnh viễn thị ảnh hưởng đến hầu hết các bệnh nhân trên tuổi 40 theo các mức độ ít hoặc nhiều.

Trong phương pháp ức chế sự tiến triển hình thành bệnh đục thủy tinh thể trong mắt, mắt có thể đã chứa một hoặc nhiều phần đục thủy tinh thể đang phát triển hoặc phát triển hoàn toàn trước khi được tiếp xúc với các phân tử hai chức. Theo đó, phương pháp có thể được sử dụng để ức chế sự tạo ra thêm các đục thủy tinh thể trong mắt, hoặc ức chế sự tạo thành bệnh đục thủy tinh thể ở người trưởng thành khỏi việc phát triển bệnh đục thủy tinh thể đã có trong mắt. Theo cách khác, mắt có thể không có bệnh đục thủy tinh thể đang phát triển hoặc đã phát triển hoàn toàn bất kỳ trước khi tiếp xúc với các phân tử hai chức.

Trong phương pháp đảo ngược sự tiến triển hình thành bệnh đục thủy tinh thể trong mắt, ít nhất một phần bệnh đục thủy tinh thể trong mắt đạt được đảo ngược hoàn bằng cách cho mắt tiếp xúc với phân tử hai chức như được bộc lộ ở đây.

Tương tự, trong phương pháp ức chế sự tiến triển của bệnh viễn thị ở mắt, cá nhân có thể đã có một hoặc nhiều triệu chứng của viễn thị trước khi mắt được tiếp xúc với phân tử hai chức. Theo đó, phương pháp có thể được sử dụng để làm giảm sự tiến triển của các triệu chứng đã có, hoặc ức chế sự tạo thành thêm các triệu chứng của

bệnh viễn thị. Theo cách khác, mắt có thể không có các triệu chứng bất kỳ của bệnh viễn thị trước khi tiếp xúc với phân tử hai chức.

Trong phương pháp đảo ngược sự tiến triển của bệnh viễn thị ở mắt, ít nhất một phần của các triệu chứng của viễn thị ở mắt đạt được đảo ngược hoàn toàn bằng cách cho mắt tiếp xúc với phân tử hai chức như được bộc lộ ở đây.

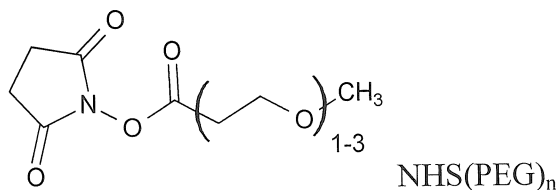
Như được sử dụng ở đây, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ là phân tử phù hợp để can thiệp vào các tương tác giữa protein-protein tĩnh điện, như các tương tác giữa protein-protein tĩnh điện globulin thể thủy tinh γ , mà dẫn đến sự kết tụ globulin thể thủy tinh γ . Theo một phương án, chất tạo mặt nạ không là polypeptit. các chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ ngăn các kết tụ globulin thể thủy tinh γ khỏi việc tạo ra và/hoặc làm giảm kích thước của các kết tụ được tạo ra trước đó.

Theo phương án cụ thể, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ là phân tử hai chức chứa nhóm chức được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử. Phân tử hai chức tương tác với các điện tích trên các phân tử globulin thể thủy tinh γ , như lysin tích điện dương và các dư lượng arginin và glutamat tích điện âm và các dư lượng aspartat. Sợi phân tử là thấm nước, các loại hòa tan trong nước mà tạo ra khoảng cách giữa các phân tử globulin thể thủy tinh γ , ngăn sự kết tụ. Không bị ràng buộc theo lý thuyết, được tin là phân tử hai chức tương tác với protein và đặt một cách hiệu quả sợi phân tử lên trên protein, và nhóm chức có thể bị trục xuất trong khi phản ứng. Sợi phân tử, mà có thể phản ứng với các globulin thể thủy tinh thông qua các tương tác cộng hóa trị, kỵ nước, hoặc ion, ngăn sự kết tụ của các phân tử globulin thể thủy tinh γ . Không bị ràng buộc theo lý thuyết, được tin là các phân tử hai chức được mô tả ở đây có thể cũng hoạt động như chất ức chế tương tác β -globulin thể thủy tinh.

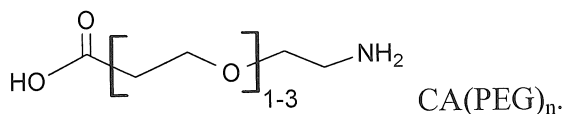
Các nhóm chức làm ví dụ (mà có thể là các nhóm rời đi hoặc các nhóm phản ứng, ví dụ) bao gồm, bằng cách lấy ví dụ, amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic, isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc fluorophenyl este. Fig.1 thể hiện các phương án của các nhóm chức trong đó nhóm R là sợi phân tử. Không bị ràng buộc theo lý thuyết, khi phân tử hai chức chứa COOH, nước thoát đi khi nó phản ứng với nhóm amin của protein. Không bị ràng buộc theo lý thuyết, khi phân tử hai chức chứa nước N-

hydroxysuccinimit không được giải phóng. Trong phản ứng NH_2 , nước thoát đi khi NH_2 phản ứng với nhóm COOH trên protein.

Các sợi phân tử làm ví dụ bao gồm các polyetylen glycol mạch thẳng hoặc nhánh có một đến ba nhóm oxyetylen, các polyetylen glycol được biến đổi như các alkoxy- và aryloxy polyetylen glycol có một đến ba oxyetylen, alkloxy etylen hoặc các nhóm aryloxy etylen. Theo phương án cụ thể, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ hai chức là:



hoặc



Theo một phương án, chế phẩm dùng cho mắt còn bao gồm ít nhất phân tử hai chức thứ hai, ít nhất phân tử hai chức thứ hai bao gồm amin được thế và không được thế, succinimit, axit carboxylic, isoxyanat, isothioxyanat, sulfonyl clorua, aldehyt, carbodiimit, axyl azit, anhydrit, flobenzen, cacbonat, N-hydroxysuccinimit este, imidoeste, epoxit hoặc fluorophenyl este, được liên kết cộng hóa trị với sợi phân tử thứ hai, trong đó sợi phân tử thứ hai là polyetylen glycol, alkoxy-polyetylen glycol, hoặc alkoxy-polyetylen glycol có 4 đến 200 oxyetylen, các nhóm alkoxyetylen hoặc aryloxyetylen; poly(2-hydroxypropyl)metacrylamit (HPMA); poly(2-hydroxyetyl)metacrylat (HEMA); poly(2-oxazilin), poly(m-phosphocholin), poly lysin, hoặc axit poly glutamic, sợi phân tử thứ hai có khối lượng phân tử là từ 150 đến 8000.

Phân tử hai chức và ít nhất phân tử hai chức thứ hai có thể có mặt ở tỷ lệ khối lượng bất kỳ, như 1:99 đến 99:1.

Theo một phương án, các phân tử hai chức được mô tả ở đây cũng hữu hiệu trong điều trị của các bệnh liên quan đến việc gập protein như bệnh Alzheimer, bệnh

Parkinson, và bệnh Huntington. Theo phương án cụ thể, các phân tử hai chức được sử dụng làm các chế phẩm dùng qua đường miệng trong điều trị các bệnh liên quan đến việc gập protein.

Ưu điểm của các chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ được mô tả ở đây được mong đợi là có hiệu quả với sự có mặt của các biến đổi sau dịch mã của các globulin thể thủy tinh γ , bao gồm, ví dụ, các sự chuyển hóa, sự oxi hóa, các connexin rối loạn chức năng và bị biến đổi, và các nồng độ cao của các ion vô cơ và hữu cơ như Ca^{+2} .

Các phân tử hai chức được tiếp xúc với mắt để ức chế sự tiến triển của bệnh đục thủy tinh thể và/hoặc làm giảm bệnh đục thủy tinh thể đã có, hoặc để ức chế và/hoặc làm giảm các triệu chứng của viễn thị. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiếp xúc mắt” bao gồm các phương pháp áp dụng trực tiếp các phân tử hai chức vào mắt. Trong phương pháp được mô tả ở trên, các phương thức phù hợp là đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để cho mắt tiếp xúc với các phân tử hai chức. Các ví dụ về các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hợp chất được tiêm vào mắt, được nhỏ hoặc được xịt vào mắt, được sử dụng ở dạng thiết bị nhãn khoa, được sử dụng bởi điện chuyển ion, hoặc cách khác là bôi lên mắt.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hữu hiệu” nghĩa là lượng mà sẽ ức chế sự tiến triển hoặc sự tạo thành của bệnh đục thủy tinh thể trong mắt hoặc ức chế sự tiến triển hoặc sự tạo thành của bệnh đục thủy tinh thể ở người trưởng thành khỏi sự phát triển bệnh đục thủy tinh thể đã có trong mắt. Lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hiệu quả của chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ sẽ tùy thuộc vào các yếu tố thay đổi là đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các yếu tố này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kích thước của mắt, số lượng và sự tiến triển của bệnh đục thủy tinh thể đang và đã phát triển đầy đủ bất kỳ đã có trong mắt, và chế độ sử dụng. Lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hiệu quả sẽ tùy thuộc vào liệu được phẩm được sử dụng một lần, hoặc được phẩm được sử dụng định kỳ, theo thời gian. Khoảng thời gian có thể là số ngày, tuần, tháng, hoặc năm bất kỳ. Theo một phương án, lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hữu hiệu của chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ , cụ thể các phân tử hai chức được mô tả ở đây, là khoảng 0,001 g đến khoảng 0,1 g. Cụ thể hơn,

lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hữu hiệu có thể là khoảng 0,01 g đến khoảng 0,05 g. Các lượng phân tử hai chức làm ví dụ trong các chế phẩm dùng cho mắt là 0,00005% khối lượng đến 50% khối lượng, hoặc cao hơn, ví dụ, cụ thể hơn là 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng, và cụ thể nhất là 1% khối lượng đến 3% khối lượng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng ức chế bệnh viễn thị hữu hiệu” nghĩa là lượng mà sẽ làm giảm triệu chứng của viễn thị ở mắt hoặc ức chế sự tiến triển thêm các triệu chứng viễn thị ở mắt. Lượng ức chế bệnh viễn thị hữu hiệu của chất tạo mắt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ sẽ tùy thuộc vào các yếu tố thay đổi là đã biết đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các yếu tố này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kích thước của mắt, số lượng và loại các triệu chứng đã có ở từng người, và chế độ sử dụng. Lượng ức chế bệnh đục thủy tinh thể hiệu quả sẽ tùy thuộc vào liệu được phẩm được sử dụng một lần, hoặc được phẩm được sử dụng định kỳ, theo thời gian. Khoảng thời gian có thể là số ngày, tuần, tháng, hoặc năm bất kỳ. Theo một phương án, lượng ức chế bệnh viễn thị hữu hiệu của chất tạo mắt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ , cụ thể là các phân tử hai chức được mô tả ở đây, là khoảng 0,001 g đến khoảng 0,1 g. Cụ thể, lượng ức chế bệnh viễn thị hữu hiệu có thể là khoảng 0,01 g đến khoảng 0,05 g. Các lượng phân tử hai chức làm ví dụ trong các chế phẩm dùng cho mắt là 0,00005% khối lượng đến 50% khối lượng, hoặc cao hơn, ví dụ, cụ thể hơn là 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng, và cụ thể nhất là 1% khối lượng đến 3% khối lượng.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “chế phẩm dùng cho mắt” chỉ đến chế phẩm có thể chấp nhận được về dược tính, thiết bị phân phối, cơ chế hoặc hệ thống phù hợp để sử dụng cho mắt. Thuật ngữ “các chế phẩm dùng cho mắt” bao gồm nhưng không bị giới hạn vào các dung dịch, chất huyền phù, gel, thuốc mỡ, thuốc xịt, các thiết bị chứa hoặc loại bất kỳ khác của chế phẩm, thiết bị hoặc cơ chế phù hợp để phân phối trong thời gian ngắn hoặc dài của các chất tạo mắt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ , ví dụ, các phân tử hai chức, vào mắt. Ngược với các chế phẩm đường uống, ví dụ, các chế phẩm dùng cho mắt thể hiện các dấu hiệu kỹ thuật cụ thể kết hợp với việc sử dụng chúng đến mắt, bao gồm việc sử dụng các phương tiện nhãn khoa có thể chấp nhận được về mặt dược tính mà tránh được gây ra các phản ứng khác nhau như, ví dụ, sự kích thích kết mạc và giác mạc, các phản xạ đóng mí mắt, tiết nước mắt và phản xạ đau. Các chế phẩm dùng cho mắt đặc hiệu có ưu điểm ở dạng các dung dịch nhãn khoa

hoặc các huyền phù (ví dụ thuốc nhỏ mắt), các thuốc mỡ mắt, hoặc các gel dùng cho mắt chứa các chất tạo mắt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ , ví dụ, các phân tử hai chức. Tùy thuộc dạng hạt được chọn, các chế phẩm có thể chứa các phụ gia khác nhau như các chất đệm, các chất đẳng trương, các chất hòa tan, các chất bảo quản, các chất làm tăng độ nhớt, các chất tạo liên kết ngang, các chất chống oxy hóa, các chất kháng sinh, đường, và các chất điều chỉnh pH.

Các ví dụ về các chất bảo quản bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở chlorobutanol, natri dehydroaxetat, benzalkoni clorua, các pyridini clorua, các rượu phenetyl, các este axit parahydroxybenzoic, benzethoni clorua, các chất đồng trùng hợp được khử halogen thấm nước của etylen oxit và dimetyl etylen-imin, các hỗn hợp của chúng, và chất tương tự. Các chất làm tăng độ nhớt có thể được chọn, ví dụ, từ methylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, carboxymethylxenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, rượu polyvinyl, carboxymethylxenluloza, chondroitin sulfat, và các muối của chúng. Các chất hòa tan phù hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa, polyetylen glycol, polysorbate 80, và polyoxyetylen monostearat. Các chất tạo liên kết ngang thông thường bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, natri edetat, axit xitric, các muối của axit dietylenti amin pentaacetic, axit dietylenti amin pentametylenphosphonic, và các chất ổn định như natri edetat và natri hydrogen sulfit.

Các chất đệm làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các chất đệm borat, các chất đệm phosphat, các chất đệm cacbonat, các chất đệm axetat và chất tương tự. Nồng độ của chất đệm trong các chế phẩm dùng cho mắt có thể thay đổi từ khoảng 1 mM đến khoảng 150 mM hoặc lớn hơn, tùy thuộc vào chất đệm cụ thể được chọn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phương tiện” nhằm bao gồm chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phù hợp cho sử dụng cho mắt. “Tá dược” chỉ đến thành phần mà tạo ra một hoặc nhiều khối, truyền các đặc tính xử lý thỏa đáng, giúp kiểm soát tỷ lệ hòa tan, và hoặc tạo thêm các đặc tính mong muốn bổ sung đến các chế phẩm. Cụ thể, các tá dược được chọn sao cho chế phẩm dùng cho mắt không kích thích tiết nước mắt mà sẽ cuốn đi các thành phần hoạt tính. Các tá dược có thể chấp nhận được cũng đã được biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, mà sẽ biết cách chọn chúng tùy thuộc vào chế phẩm mong muốn.

Theo một phương án, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ được sử dụng ở dạng thiết bị nhãn khoa, như kính áp tròng hoặc nút điểm lệ. Các thiết bị nhãn khoa phù hợp bao gồm các thiết bị tương thích sinh học có chất lượng điều trị, thẩm mỹ hoặc điều hòa.

Theo một phương án, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ có thể được dính vào, kết hợp vào trong hoặc kết hợp với kính áp tròng, tùy chọn theo chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Kính áp tròng có thể được sản xuất sử dụng các vật liệu đã biết, ví dụ, mà không giới hạn, các hydrogel, các silicon hydrogel, các chất đàn hồi silicon và các vật liệu thấm khí như polymethylmethacrylat (PMMA), các polyme este axit methacrylic, các chất đồng trùng hợp của các monome oligosiloxanylalkyl(meth)acrylat/axit methacrylic và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các vật liệu dùng làm thủy tinh thể dùng cho mắt mềm chứa nước bao gồm các vật liệu được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số 5,817,726, các polyme 2-hydroxyetyl methacrylat như được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số 5,905,125, các vật liệu thủy tinh thể dùng cho mắt như được mô tả trong đơn sáng chế Châu Âu số 781,777, thủy tinh thể hydrogel mà được phủ với lớp lipid trước như được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số 5,942,558; tất cả được viện dẫn ở đây để giải thích về các kính áp tròng. Các kính áp tròng thường được sử dụng như thủy tinh thể loại giác mạc cứng, và gel, hydrogel hoặc thủy tinh thể loại mềm mà được tạo ra từ các vật liệu đã biết ở trên có thể được sử dụng.

Thông thường trong ngành công nghiệp kính áp tròng sẽ phân loại kính áp tròng thành hai loại chính; loại thông thường và silicon hydrogel. Các hydrogel trên cơ sở thông thường được bắt đầu như poly(hydroxyetyl methacrylat) (poly HEMA) và phát triển thành các chất đồng trùng hợp polyHEMA với các nửa thấm nước khác như n-vinyl pyrrolidon (nVP), acrylamit, dimetyl acrylamit, và các methacrylat phosphorylcholin. Các thủy tinh thể rượu polyvinyl có thể cũng được sử dụng.

Các silicon hydrogel (SiH) thường bao gồm các chất đồng trùng hợp của các monome methacrylat hoặc meth(acrylamit) silicon, các tiền polyme hoặc các macrome với các monome hydrogel thông thường điển hình. Các ví dụ về các monome silicon bao gồm, mà không giới hạn, polydimethylsiloxan (PDMS) được methacrylat hóa, kết thúc bằng alkyl, được thế ba, thế bốn và các chất đồng trùng hợp khối của silicon và các monome thấm nước. Các chất đồng trùng hợp ABA ba khối là phổ biến mà nhóm

A là khối thấm nước và nhóm B là khối monome silicon. Ngoài các methacrylat, các nhóm phản ứng khác bao gồm vinyl, acrylamit, hoặc nhóm phản ứng khác bất kỳ có khả năng trùng hợp phản ứng chuỗi. Sự tạo liên kết ngang và sự trùng hợp cũng có thể đạt được qua phương pháp trùng hợp phát triển từng bậc và phương pháp trùng hợp khác sử dụng các monome có ít nhất hai chức. Ví dụ về sự trùng hợp phát triển từng bậc là phản ứng của nhóm hydroxyl có nhóm axit carboxylic trong hai axit amin hoặc từ axit terephthalic và etylen glycol.

Các phương pháp phủ trên cơ sở thể điện tương thường được sử dụng trên các silicon hydrogel bao gồm sự oxi hóa thể điện tương và các lớp phủ thể điện tương.

Chế phẩm chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ giải phóng liên tục có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách kết hợp trong, kết hợp với hoặc dính vào kính áp tròng chế phẩm chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ theo các phương pháp đã biết để sản xuất các kính áp tròng với các thuốc giải phóng liên tục như được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ các số 5,658,592; 6,027,745; WO2003/003073; US-2005-0079197, được viện dẫn vào đây để giải thích về các kính áp tròng và cách giải phóng liên tục, hoặc bởi các phương thức phù hợp khác. Cụ thể, mà không giới hạn, kính áp tròng có thể được sản xuất bằng cách dính chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ vào một phần của vật giải phóng liên tục gel hoặc được chia đều như polyvinyl pyrrolidon, natri hyaluronat và chất tương tự. Ngoài ra, vật giải phóng liên tục có thể được sản xuất bằng cách tạo ra vật chứa chế phẩm chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ như bằng cách tạo ra các kính áp tròng từ bộ phận mà tạo ra bề mặt phía trước của thủy tinh thể và bộ phận mà tạo ra bề mặt phía sau của thủy tinh thể.

Theo một phương án chất tạo mặt nạ điện tích có thể được đưa vào trong nước hoặc dạng chất trong như pha lê khi bơm vào vật giải phóng có kiểm soát.

Theo một phương án, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ được sử dụng trong nút điểm lệ. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ nút điểm lệ chỉ đến thiết bị có kích thước và hình dạng phù hợp để đưa vào trong các tiểu quản lệ trên hoặc dưới của mắt qua điểm lệ trên hoặc dưới tương ứng.

Theo một phương án, chất tạo mặt nạ điện tích globulin thể thủy tinh γ được sử dụng bởi điện chuyển ion. Điện chuyển ion là kỹ thuật sử dụng điện tích nhỏ để phân phối thuốc hoặc chất hóa học khác qua da.

Theo một phương án, chế phẩm dùng cho mắt được sử dụng sử dụng siêu âm tăng cường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa bởi các ví dụ không giới hạn sau:

Các phương pháp

Trình tự ADN của các globulin thể thủy tinh $\square$ D và $\square$ S trong các plasmit pQe1 mà được tạo ra bởi King Labs ở Viện công nghệ Massachusetts (Cambridge, MA). Trình tự protein globulin thể thủy tinh $\square$ chứa 6x thể histidin (thể his) đuôi kết thúc N cho mục đích thanh lọc. Plasmit được biến nạp thành dòng tế bào bổ sung tách dòng để tạo ra ADN plasmit bổ sung. Các plasmit được biến nạp tuần tự thành dòng thể bào bổ sung biểu hiện để tổng hợp protein (các tế bào TAM 1 *E. coli* (Active Motif, Carlsbad, CA)).

ADN plasmit globulin thể thủy tinh $\square$ được biến đổi hóa học thành các tế bào M15pRep *E. coli* để tổng hợp protein. 1L vật liệu nuôi cấy được phát triển cho việc thanh lọc protein. Protein globulin thể thủy tinh $\square$ được tinh sạch bằng sắc ký ái lực Ni. Thể His đuôi kết thúc N được chứa trên các protein globulin thể thủy tinh $\square$ tốt hơn là dính với cột Ni. Protein đã liên kết có thể được rửa giải với gradien imidazol mà liên kết cạnh tranh với Ni, giải phóng protein tinh sạch. Quá trình thanh lọc là ngắn (như trước đây): protein được tải lên cột, và được rửa lần thứ nhất với 20 mM (0% B), sau đó là 35 mM (10% B), sau đó là 60 mM (20% B) imidazol. Protein sau đó được rửa giải ở 150 mM (57% B) imidazol. Độ tinh khiết được xác nhận bởi sự điện di gel SDS PAGE và sắc ký lỏng nhanh protein (FPLC).

Quy trình biến đổi hóa học:

Lô protein được tinh sạch là chất đậm được trao đổi vào trong PBS pH = 6.8 sử dụng cột khử muối HiTrapTM.

(2) Nồng độ (A_{280}) được đo trước khi bổ sung CA(PEG)_n.

(3) 100 mg CA(PEG)_n được bổ sung vào 3- 5ml lô protein ở trên.

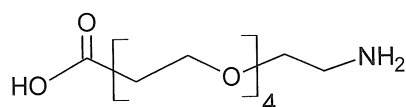
(4) Hỗn hợp được đặt trên máy lắc ở 4°C ở 250 vòng/phút qua đêm.

Ví dụ 1: Tán xạ ánh sáng động học của protein globulin thể thủy tinh γ D chưa biến đổi

Đầu tiên, dung dịch protein globulin thể thủy tinh γ D chưa biến đổi ở nồng độ là 0,1 mg/mL được nghiên cứu bởi DLS. Hàm tương quan đo được $g_2 - 1$ được phân tích dựa vào thời gian chậm (thời gian trễ) được cho trước góc tán xạ là 30° trên Fig.2. Phân tích CONTIN của khối lượng các lần giãn khác nhau được cho trước trên Fig.3 cho các góc tán xạ nằm trong phạm vi từ 30° đến 60°. Rõ ràng là có hai mảng trong dung dịch, một mảng tương ứng với các kết tụ và mảng kia tương ứng với protein chưa kết tụ. Sự phân tích dữ liệu này sử dụng lý thuyết về tán xạ ánh sáng động học, như được cho trước trên Fig.4, thể hiện là bán kính thủy động tương ứng của sự xoay tròn lần lượt là 64 nm, và 1,2 nm.

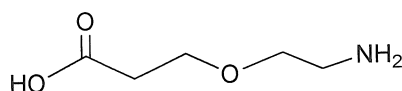
Ví dụ 2: Tán xạ ánh sáng động học của protein globulin thể thủy tinh được γ D biến đổi với CA(PEG)₄

Các kết quả tương ứng như ví dụ 1 cho các biến đổi bởi CA(PEG)₄ được cho trước trên các Fig. 5-7, với kết quả là không có sự kết tụ và kích thước của protein chưa kết tụ là 2 nm. Nồng độ protein là 0,9 mg/mL và CA(PEG)₄ là 33 mg/ml. CA(PEG)₄ là



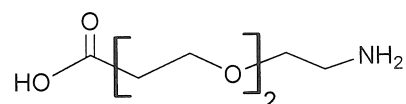
Ví dụ 3: Tán xạ ánh sáng động học của protein globulin thể thủy tinh γ D được biến đổi với CA(PEG)₁

Các kết quả tương ứng như ví dụ 1 cho các biến đổi bởi CA(PEG)₁ được cho trước trên các hình vẽ từ Fig.8 đến Fig.10, với kết quả là không có sự kết tụ và kích thước của protein chưa kết tụ là 2 nm. Nồng độ protein là 0,9 mg/mL và CA(PEG)₁ là 33 mg/ml. CA(PEG)₁ là



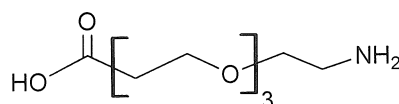
Ví dụ 4: Tán xạ ánh sáng động học của protein globulin thể thủy tinh γ D được biến đổi với CA(PEG)₂

Các kết quả tương ứng như ví dụ 1 cho các biến đổi bởi CA(PEG)₂ được cho trước trên các hình vẽ từ Fig.11 đến Fig.13, với kết quả là không có sự kết tụ và kích thước của protein chưa kết tụ là 2 nm. Nồng độ protein 0,4 mg/mL và CA(PEG)₂ là 15 mg/ml. CA(PEG)₂ là



Ví dụ 5: Tán xạ ánh sáng động học của protein globulin thể thủy tinh γ D được biến đổi với CA(PEG)₃

Các kết quả tương ứng như ví dụ 1 cho các biến đổi bởi CA(PEG)₃ được cho trước trên các Fig.14-16, với kết quả là không có sự kết tụ và kích thước của protein chưa kết tụ là 2 nm. Nồng độ protein là 0,3 mg/mL và CA(PEG)₃ là 11 mg/ml. CA(PEG)₃ là



Kết luận: Tất cả CA(PEG)₁₋₄ là các chất hữu hiệu trong việc ngăn hoàn toàn sự kết tụ của protein globulin thể thủy tinh γ D như được xác định bởi công nghệ tán xạ ánh sáng động học.

Thuật ngữ “được thế”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là một hoặc nhiều hydro bất kỳ trên nguyên tử chỉ định hoặc nhóm được thế với nhóm thế, được tạo ra là hóa trị thường của nguyên tử được chỉ định không quá mức. Các nhóm thế làm ví dụ bao gồm một cách độc lập một hoặc nhiều nhóm alkyl, các nhóm phenyl, các nhóm xycloalkyl, các halogen, các nhóm alkyl được halogen hóa và các nhóm khác, và/hoặc các dạng kết hợp của chúng

Như được sử dụng ở đây, “nhóm alkyl”, một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn (alkylamin, alkoxy và tương tự) tốt hơn là nhóm béo no mạch thẳng hoặc nhánh có 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl hoặc octyl, hoặc nhóm xycloaliphatic bão hòa có 3 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Các nhóm Alkyl có thể

tùy chọn là được thể độc lập, như với các nhóm được chọn từ C1-C12 alkyl, C6-C14 aryl, alkoxy, amin, các este như -COO(R), các axetat như -O-CO-(R), các ete như -C-O(R) và -O(C1-C12 alkyl), -COOH, các halogen (tốt hơn là F, Cl, Br, hoặc I), alkyl được flo hóa hoặc perflo hóa C1-C12, -OH, -S(R), -SiO(R₂), -Si(R₃) và chất tương tự, mà mỗi R là alkyl C1-C12 độc lập, C3-C10 xycloalkyl hoặc nhóm C6-C14 aryl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là các hydrocarbon vòng bão hòa, ví dụ các hợp chất mà tất cả các nguyên tử vòng là cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Như được sử dụng ở đây, “aryl”, một mình hoặc làm một phần của gốc lớn hơn (ví dụ diarylamin) là nhóm thơm carbocyclic, tốt hơn là bao gồm 6-22 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm carbocyclic như phenyl, naphthyl, biphenyl, và phenanthryl, và có thể tùy chọn là được thể độc lập, như với các nhóm được chọn từ C1-C12 alkyl, C6-C14 aryl, alkoxy, amin, các este như -COO(R), các axetat như -O-CO-(R), các ete như -C-O(R) và -O(C1-C12 alkyl), -COOH, các halogen (tốt hơn là F, Cl, Br, hoặc I), alkyl được flo hóa hoặc perflo hóa C1-C12, -OH, -S(R) và -Si(R₃) và tương tự, mà mỗi R là C1-C12 alkyl độc lập, C3-C10 xycloalkyl hoặc nhóm C6-C14 aryl.

Các thuật ngữ “alkoxy”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm “alkyl-O-”, trong đó alkyl được xác định ở trên. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm các nhóm methoxy hoặc ethoxy.

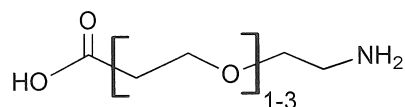
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ amin bao gồm NH₂ cũng như các alkylamin, các arylalkylamin và các arylamin, nghĩa là alkyl bậc hai hoặc bậc ba, các nhóm aryl hoặc arylalkyl amino, trong đó các nhóm alkyl và các aryl như được xác định ở trên. Điểm gắn của alkylamin, arylamin hoặc arylalkylamin là trên nitrogen. Các ví dụ bao gồm metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, dimetylamin, dietylamin, dipropylamin, etylpropylamin, etylhexylamin, xyclohexylamin, phenetylamin, phenylisopropylamin và tương tự. Các alkylamin, các arylalkylamin và các arylamin không bị giới hạn, và có thể là, ví dụ, các alkylamin C₁-C₂₀, các arylalkylamin C₆-C₂₂, các arylamin C₆-C₂₂.

Các thuật ngữ biểu thị danh từ số ít không biểu thị giới hạn về số lượng, mà biểu thị sự hiện diện của ít nhất một trong số các mục tham chiếu. Thuật ngữ “hoặc” nghĩa là “và/hoặc”. Các thuật ngữ “bao gồm”, “có”, “gồm có”, và “chứa” được hiểu là các thuật ngữ có kết thúc mở (ví dụ nghĩa là “bao gồm, nhưng không giới hạn ở”). Tất cả các phạm vi được bộc lộ ở đây đều được bao gồm và có thể kết hợp.

Các phương án được mô tả ở đây, bao gồm các chế độ tốt nhất đã biết đối với các tác giả. Các biến thể của các phương án này sẽ trở nên rõ ràng đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi đọc phần mô tả đã nói ở trên. Những người có trình độ được mong đợi sẽ sử dụng các biến thể này phù hợp, và các phương pháp sáng chế được mong đợi thực hiện ngoài phần được mô tả cụ thể trong tài liệu này. Theo đó, tất cả các biến thể và các nội dung tương đương của vấn đề được nêu trong các yêu cầu bảo hộ đính kèm theo đây được bao gồm trong phạm vi được pháp luật hiện hành cho phép. Hơn nữa, dạng kết hợp bất kỳ của các yếu tố được mô tả ở trên trong tất cả các biến thể có thể có của chúng đều được bao gồm trừ khi được chỉ ra ở đây hoặc được quy định rõ ràng theo ngữ cảnh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt bao gồm phân tử hai chức, trong đó phân tử hai chức này là :



2. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm dùng cho mắt là thuốc nhỏ mắt.
3. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm dùng cho mắt ở dạng dung dịch dùng cho mắt, hỗn dịch dùng cho mắt, thuốc mỡ mắt, thuốc xịt, hoặc gel bôi mắt.
4. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 3, trong đó chế phẩm dùng cho mắt bao gồm chất đệm, chất tạo đẳng trương, chất hòa tan, chất bảo quản, chất làm tăng độ nhớt, chất tạo liên kết ngang, chất chống oxi hóa, chất kháng sinh, đường, chất điều chỉnh độ pH, hoặc dạng kết hợp của chúng.
5. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm dùng cho mắt được chứa trong thiết bị nhãn khoa.
6. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 5, trong đó thiết bị nhãn khoa ở dạng kính áp tròng hoặc nút điểm lệ.
7. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm dùng cho mắt là chế phẩm giải phóng liên tục.

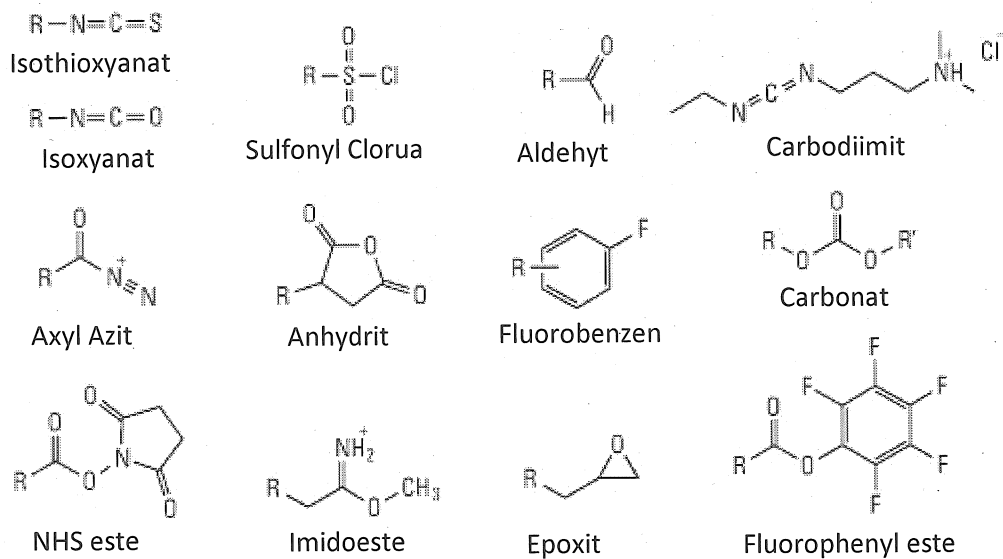


FIG. 1

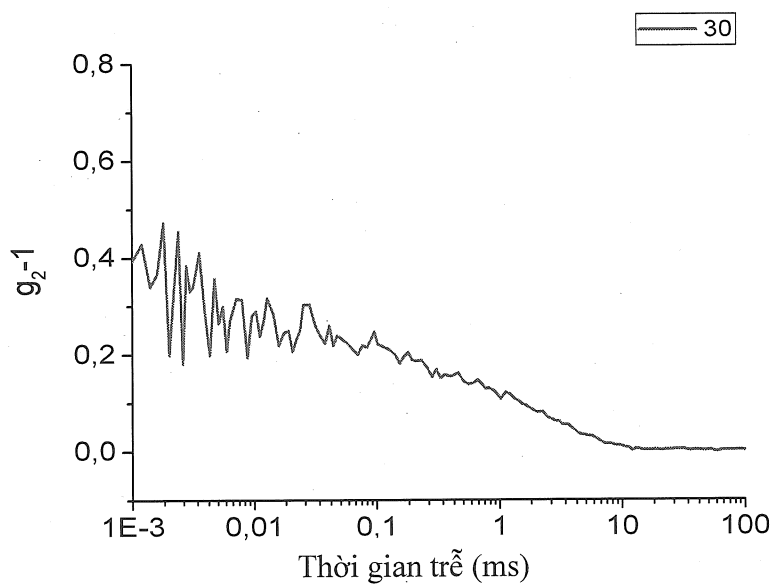


FIG. 2

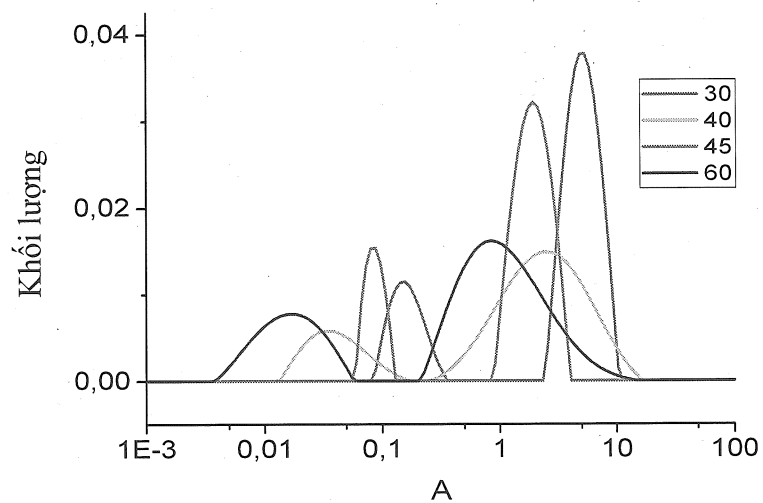


FIG. 3

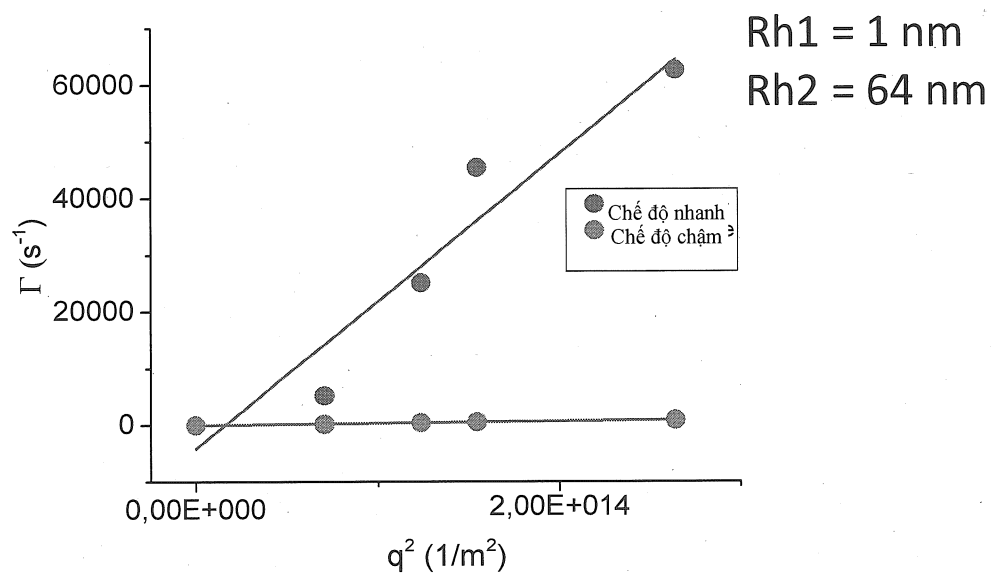


FIG. 4

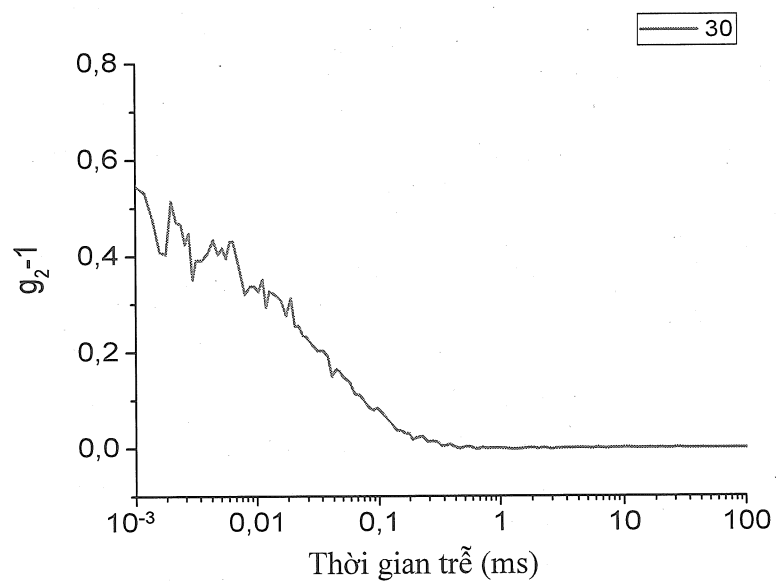


FIG. 5

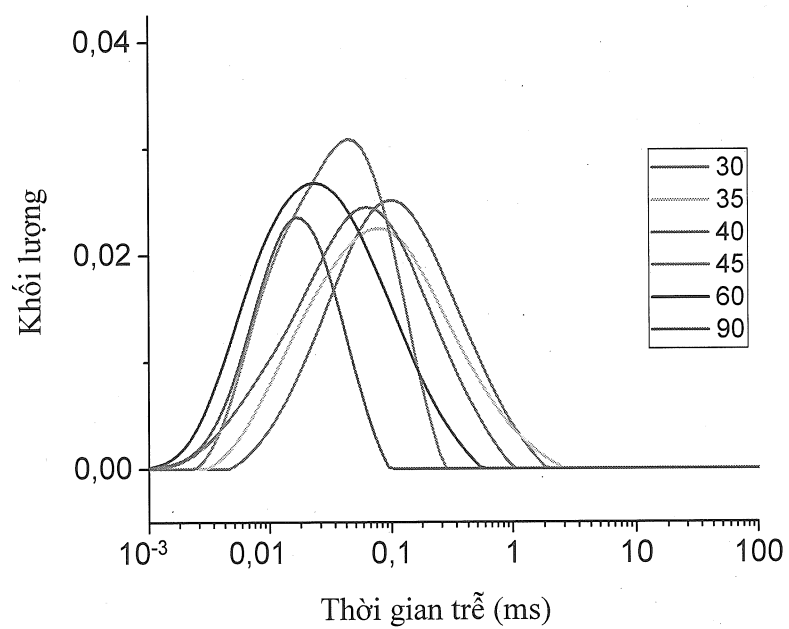


FIG. 6

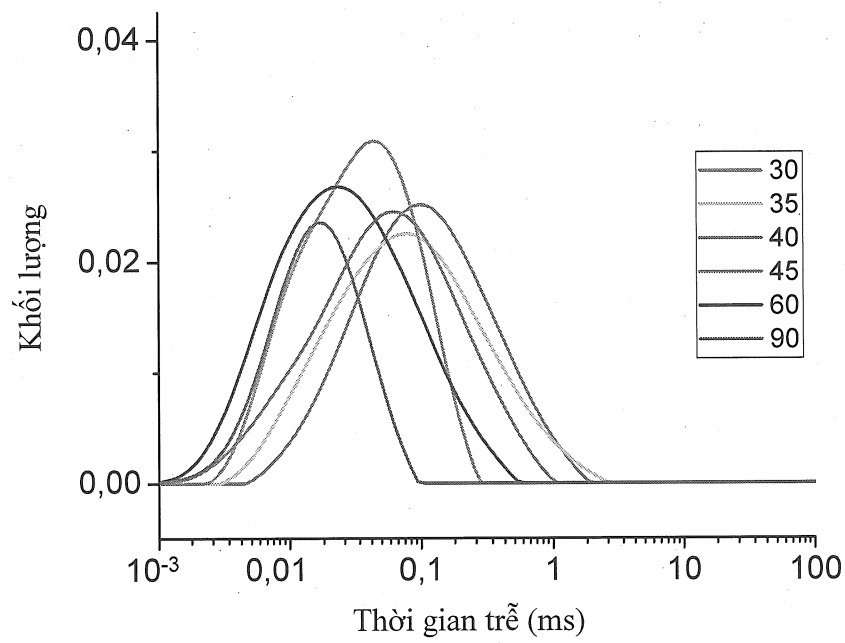


FIG. 7

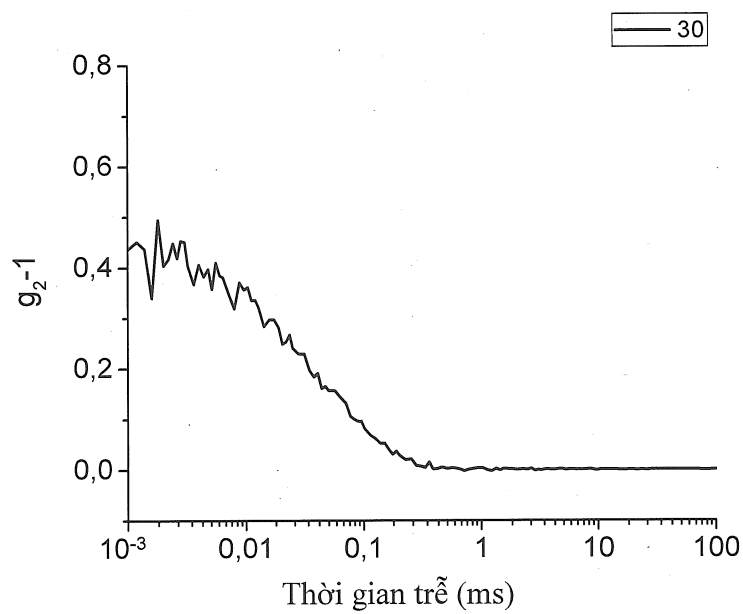


FIG. 8

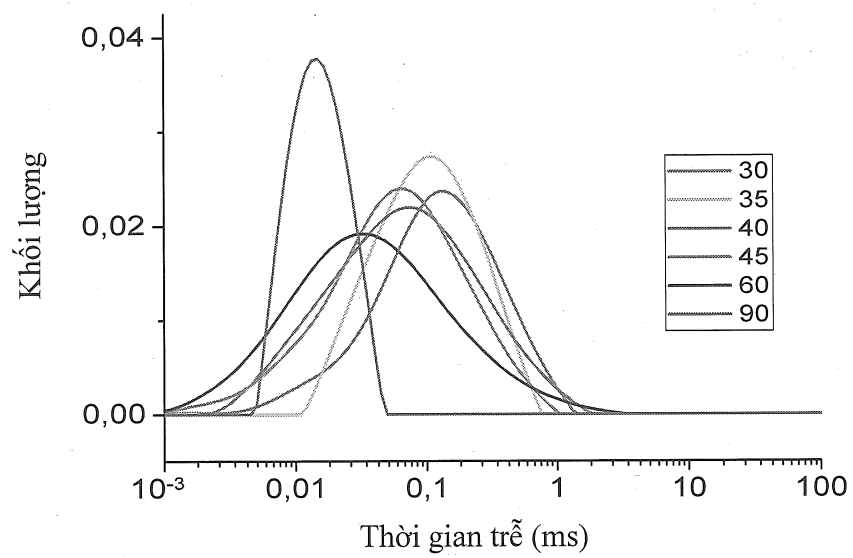


FIG. 9

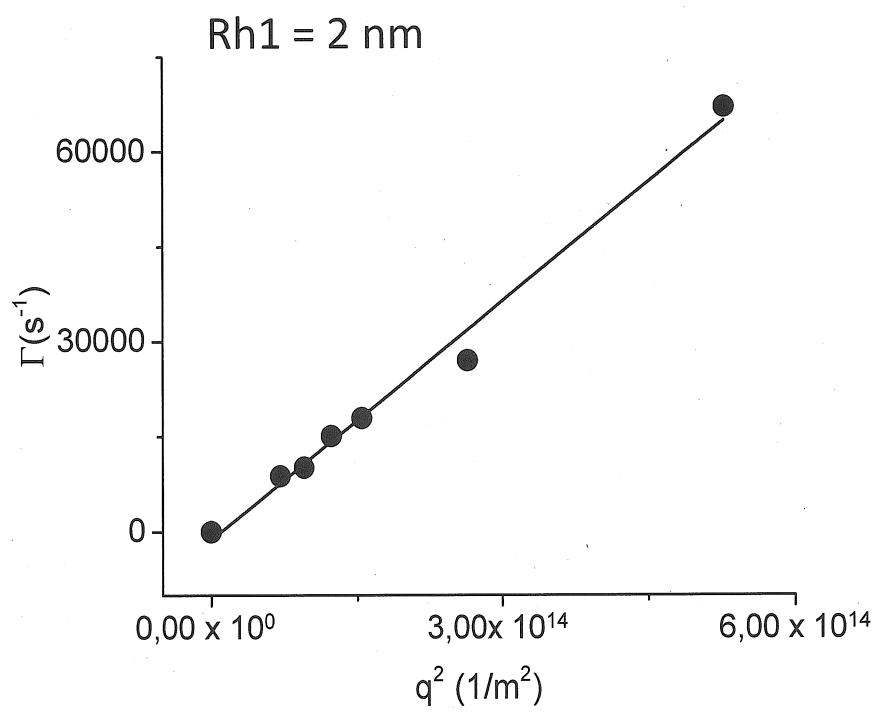


FIG. 10

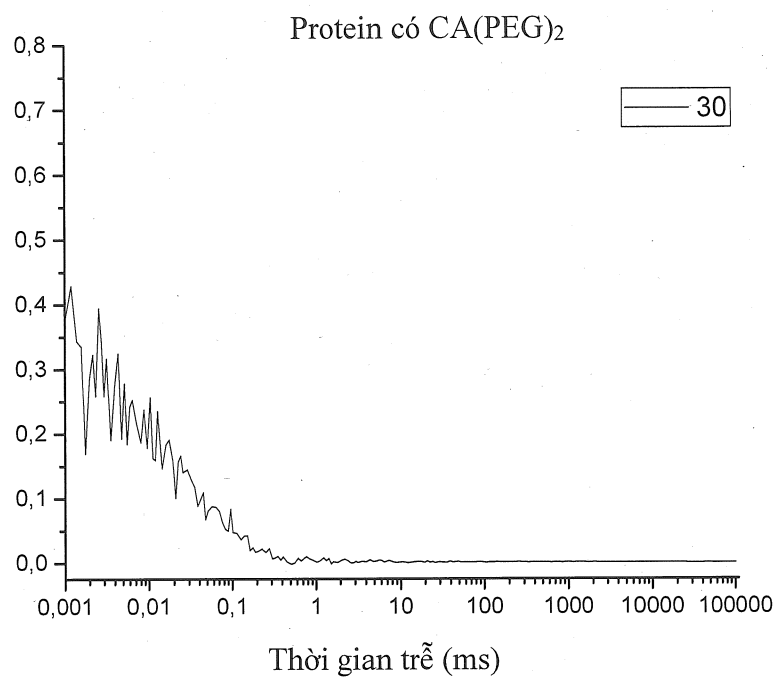


FIG. 11

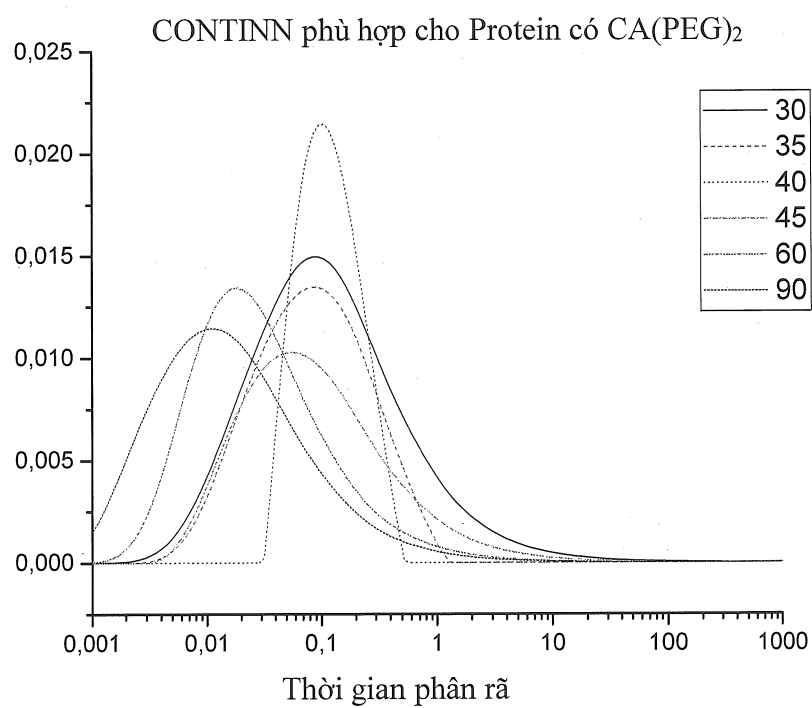


FIG. 12

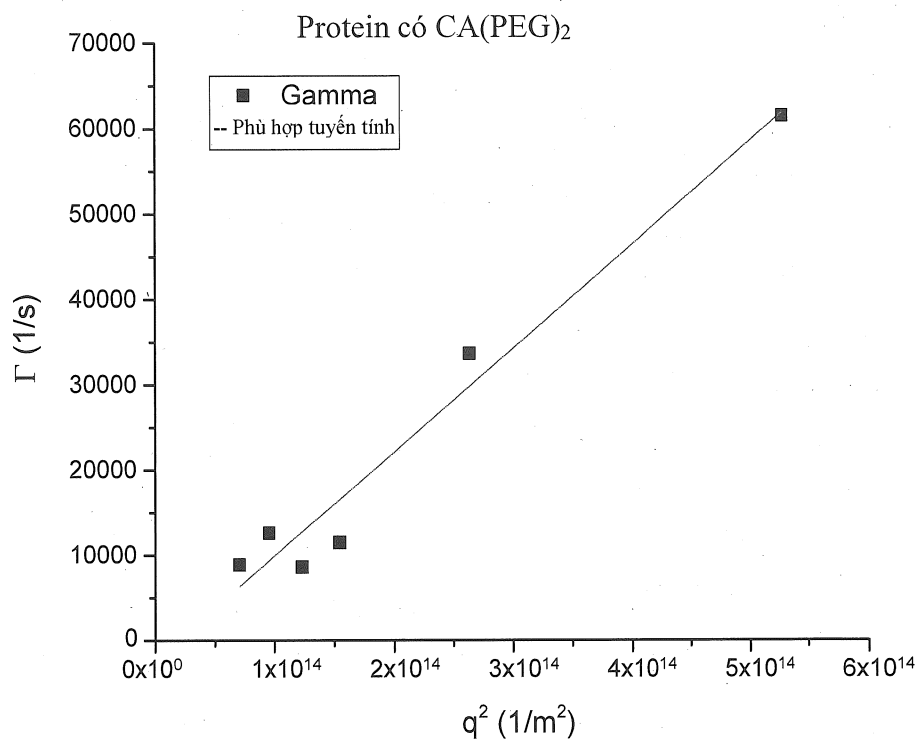


FIG. 13

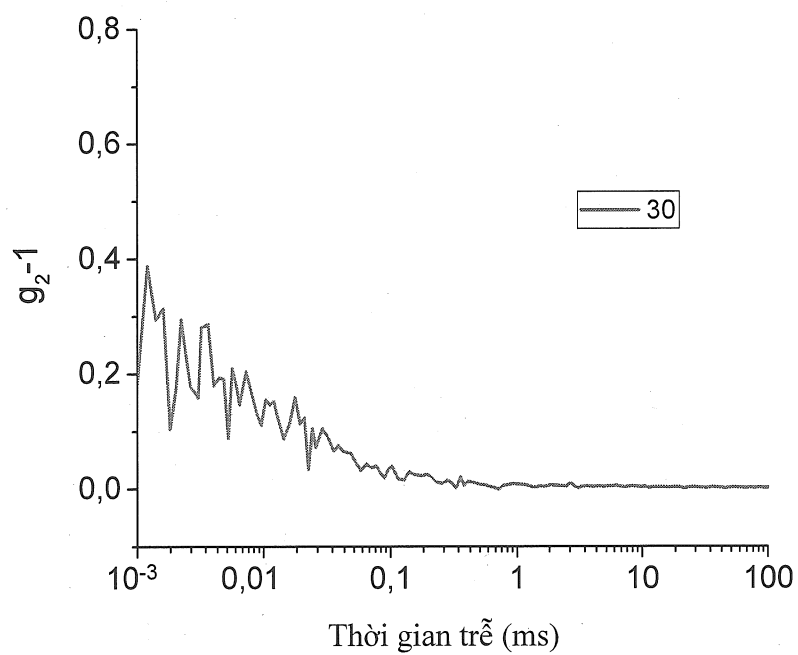


FIG. 14

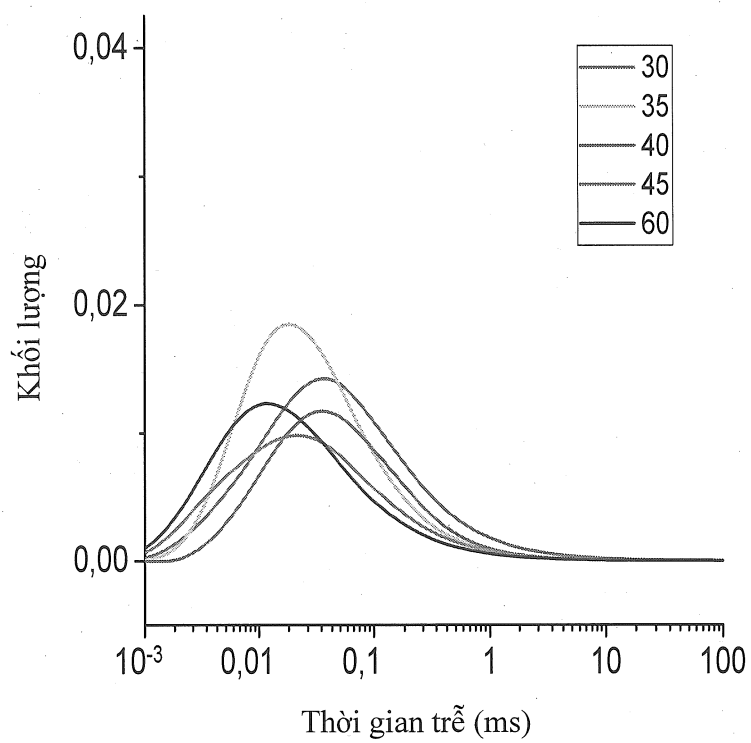


FIG. 15

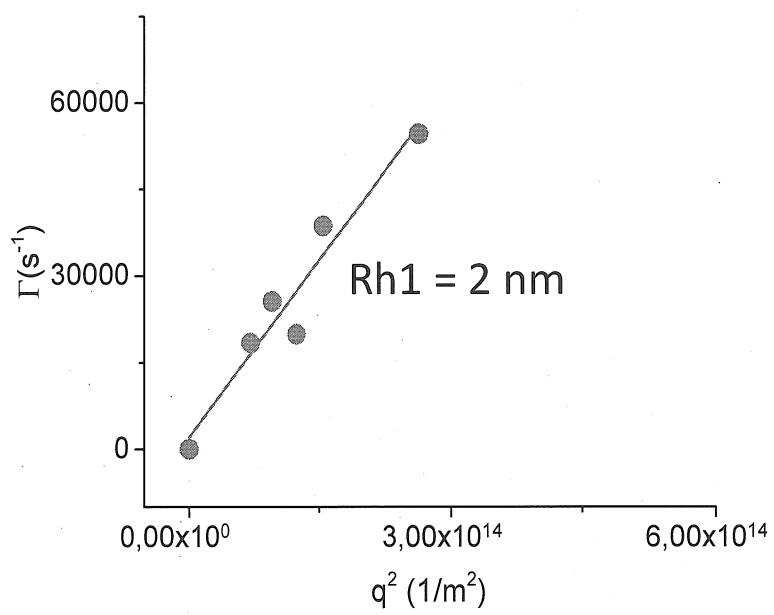


FIG. 16