



(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)



1-0038739

(51)⁸ A61K 9/107; A61K 31/202

(13) B

(21) 1-2017-01842

(22) 23/11/2015

(86) PCT/US2015/062213 23/11/2015

(87) WO 2016/085885 02/06/2016

(30) 62/083,980 25/11/2014 US

(45) 26/02/2024 431

(43) 27/11/2017 356A

(73) ALLERGAN, INC. (US)

2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, United States of America

(72) GORE, Anurandha, V. (US); GIYANANI, Jaya (US); LIKITLERSUANG, Sukhon (TH).

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

(54) CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT CHỨA OMEGA-3 ĐƯỢC LÀM ỔN ĐỊNH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt được làm ổn định chứa dầu omega-3, trong đó chế phẩm này hữu dụng làm nước mắt nhân tạo và làm các chế phẩm dùng cho mắt để chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm kết giác mạc hoặc hội chứng khô mắt ở người hoặc động vật có vú khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt được làm ổn định chứa dầu omega-3. Trong số các mục đích sử dụng khác, chế phẩm này là hữu dụng làm nước mắt nhân tạo và làm các chế phẩm dùng cho mắt để chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa hội chứng khô mắt hoặc bệnh viêm kết giác mạc ở người hoặc động vật có vú khác cần được chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dầu omega-3 được lưu ý nhiều trong các tài liệu tham khảo được công bố về các tác dụng có lợi của chúng đối với sức khỏe của mắt, và các axit béo omega-3 nhất định được biết đến là các thành phần quan trọng cho mắt của động vật có vú. Ví dụ, xem tài liệu, *Insight*, Oct-Dec; 33(4): 20-5(2008). Phần lớn các sản phẩm dầu omega-3 được bào chế ở dạng viên nang gel cứng hoặc mềm được nạp các chế phẩm dầu omega-3 mà được dự định dùng để phân phối dầu omega-3 qua đường miệng và toàn thân. Hiện nay chưa có sản phẩm nhãn khoa nào chứa dầu omega-3 phân phối được đến bề mặt mắt được bán trên thị trường Mỹ. Nhũ tương thường là dạng liều được ưu tiên để phân phối các thành phần có dầu đến bề mặt của mắt, trong đó dầu này được phân tán trong pha nước ở dạng các giọt nhỏ thường có kích thước trong khoảng dưới micromet bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt và chất nhũ hóa.

Rào cản chủ yếu trong việc phát triển sản phẩm nhãn khoa chứa dầu omega-3 là độ ổn định hóa học của các thành phần omega-3 mà dễ bị phân hủy bởi quá trình oxy hóa và thủy phân. Ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0265341, 2008/0153909 và 2010/0305045 đề cập đến các chế phẩm chứa dầu omega-3 nhất định, nhưng không giải quyết được vấn đề về độ ổn định này. Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0265341 đề cập đến việc sử dụng vitamin E làm chất chống oxy hóa, tuy nhiên vitamin E không có hiệu quả trong việc bảo quản dầu omega-3 như được mô tả ở đây. Do đó, vẫn cần có các chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu omega-3 ổn định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt được làm ổn định chứa dầu omega-3 và một hoặc nhiều chất chống oxy hóa. Cụ thể là, chất chống oxy hóa được chọn từ

hydroxyanisol được butyl hóa (BHA) và hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), một mình hoặc kết hợp. Chế phẩm này có thể được sử dụng, trong số các mục đích sử dụng khác, làm nước mắt nhân tạo và làm chế phẩm dùng cho mắt để chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm kết giác mạc hoặc hội chứng khô mắt ở người hoặc động vật có vú khác cần được chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện độ ổn định hóa học được cải thiện của dầu omega-3 trong nhũ tương chứa BHA và BHT, so với nhũ tương chứa dầu omega-3 không chứa BHA/BHT.

Fig.2 thể hiện độ ổn định của chế phẩm nhũ tương chứa dầu hạt lanh theo thời gian.

Fig.3 thể hiện các kết quả về khả năng dung nạp *in vivo* của các nhũ tương chứa dầu omega-3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt được làm ổn định chứa dầu omega-3 và một hoặc nhiều chất chống oxy hóa. Cụ thể là, chất chống oxy hóa được chọn từ hydroxyanisol được butyl hóa (BHA) và hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), một mình hoặc kết hợp.

Hydroxytoluen được butyl hóa (BHT) còn được biết đến là butylhydroxytoluen, *tert*-butylhydroxytoluen hoặc 2,6-bis(1,1-dimethyletyl)-4-methylphenol. Hydroxyanisol được butyl hóa (BHA) còn được biết đến là butylhydroxyanisol hoặc *tert*-butylhydroxyanisol. BHA thường bao gồm hỗn hợp của 2-*tert*-butyl-4-hydroxyanisol và 3-*tert*-butyl-4-hydroxyanisol.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng BHA, BHT, hoặc tổ hợp của chúng đều thể hiện tác dụng làm ổn định độ nhất đối với dầu omega-3 so với các chất chống oxy hóa đã biết khác. Nhiều chế phẩm dùng cho mắt chứa chất chống oxy hóa được đánh giá nhằm ngăn ngừa sự phân hủy các thành phần dầu omega-3. Vấn đề phổ biến ở dầu omega-3 là khuynh hướng phân hủy và chuyển mùi ôi theo thời gian. Ngạc nhiên là, nhiều chất chống oxy hóa thường được dùng cho dầu như ascorbyl palmitat, alpha tocopherol và Vitamin E axetat đều không thể hiện các tác dụng có lợi trong việc

bảo vệ các thành phần omega-3 khỏi sự phân hủy. Thậm chí ngạc nhiên hơn nữa là, trong một số trường hợp, các chất chống oxy hóa này còn làm gia tăng tốc độ phân hủy của dầu omega-3. Duy chỉ BHA và BHT được nhận thấy là có tác dụng làm ổn định dầu omega-3.

Sử dụng đặc tính làm ổn định này của BHA và BHT, một số chế phẩm có công thức mới đã được phát triển cho nhũ tương nhãn khoa chứa dầu omega-3. Các nguyên mẫu nhũ tương được bào chế bằng cách sử dụng một loạt các tá dược bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất chống oxy hóa và các phụ gia chứa nước khác nhau. Độ ổn định hóa học và vật lý của các chế phẩm nguyên mẫu này được kiểm tra sau 3, 6 và/hoặc 12 tháng ở các điều kiện bảo quản gia tốc và/hoặc trong thời gian dài. Nhận thấy rằng các nhũ tương chứa BHA và/hoặc BHT ổn định về mặt hóa học và vật lý trong 3, 6 và/hoặc 12 tháng ở các điều kiện bảo quản gia tốc và/hoặc trong thời gian dài. Việc bổ sung các chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu khác, như Vitamin E axetat, ascorbyl palmitat và alpha-tocopherol dẫn tới sự phân hủy dầu omega-3 cùng với sự thay đổi trạng thái vật lý của nhũ tương. Các chất phụ gia hòa tan trong nước như EDTA, trehalose và pyruvat không làm ảnh hưởng đến độ ổn định của nhũ tương. Mô tả chi tiết về các nghiên cứu độ ổn định này được đề cập trong các ví dụ ở đây.

Các chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng, trong số các mục đích sử dụng khác, làm nước mắt nhân tạo và/hoặc làm các chế phẩm dùng cho mắt để điều trị chứng khô mắt, hoặc để chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm kết mạc hoặc hội chứng khô mắt ở người hoặc động vật có vú khác. Các chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất điều trị, ngoài một hoặc nhiều dầu omega-3.

Ngoài dầu omega-3 và chất chống oxy hóa được chọn từ BHA, BHT và hỗn hợp của chúng, các chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây có thể còn chứa các thành phần khác thích hợp để dùng cho mắt. Các chế phẩm này cũng được dùng để chỉ là các chế phẩm lỏng dùng được cho mắt. Chế phẩm lỏng dùng được cho mắt bao gồm chế phẩm lỏng được bào chế để có thể dung nạp được cho bệnh nhân để dùng khu trú ở mắt. Chế phẩm lỏng dùng được cho mắt có thể là dung dịch hoặc nhũ tương.

Để dùng ở mắt, dung dịch hoặc các dạng khác của chế phẩm/dược phẩm có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách sử dụng dung dịch nước muối sinh lý làm chất dẫn

chính. Dung dịch hoặc chế phẩm dùng cho mắt có thể được duy trì ở độ pH thích hợp bằng hệ đệm thích hợp. Các chế phẩm cũng có thể chứa các chất bảo quản, chất làm ổn định và chất hoạt động bề mặt được dùng, thông thường.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây chứa dung dịch đệm. Dung dịch đệm có thể khác nhau, và có thể bao gồm cặp axit-bazơ liên hợp yếu bất kỳ thích hợp để duy trì khoảng pH mong muốn. Ví dụ về các dung dịch đệm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm borat hoặc tổ hợp của chúng. Axit hoặc bazơ có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH của các chế phẩm này nếu cần. Lượng dung dịch đệm được sử dụng có thể khác nhau. Theo một số phương án, dung dịch đệm có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 1nM đến khoảng 100mM. Độ pH của dung dịch đệm có thể được làm tăng bằng cách bổ sung NaOH hoặc một bazơ khác, hoặc được làm giảm bằng cách bổ sung HCl hoặc một axit khác. Theo một số phương án, độ pH của chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ khoảng 6,4 đến khoảng 7,8; từ 6,8 đến khoảng 7,5; từ 6,8 đến khoảng 7,4; từ 6,8 đến khoảng 7,3; từ 6,8 đến khoảng 7,2; từ 6,9 đến khoảng 7,1; hoặc khoảng 6,8; khoảng 6,9; khoảng 7,0; khoảng 7,1; khoảng 7,2 hoặc khoảng 7,3.

Chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt có thể khác nhau và có thể chứa hợp chất bất kỳ mà có hoạt tính bề mặt hoặc có thể tạo mixen. Chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng để hỗ trợ hòa tan tá dược hoặc hoạt chất, phân tán chất rắn hoặc chất lỏng trong chế phẩm, tăng cường sự thấm ướt, thay đổi cỡ giọt, làm ổn định nhũ tương hoặc các mục đích khác. Chất hoạt động bề mặt hữu dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt của các nhóm sau: rượu; amin oxit; polyme khối; rượu được carboxyl hóa hoặc alkylphenol etoxylat; axit carboxylic/axit béo; rượu được etoxyl hóa; alkylphenol được etoxyl hóa; aryl phenol được etoxyl hóa; axit béo được etoxyl hóa; este béo hoặc dầu (động vật và thực vật) được etoxyl hóa; este béo; etoxylat của metyl este của axit béo; este glyxerol; este glycol; các dẫn xuất gốc lanolin; lexithin và các dẫn xuất lexithin; lignin và các dẫn xuất lignin; este metylic; monoglyxerit và các dẫn xuất; polyetylen glycol; chất hoạt động bề mặt dạng polyme; axit béo được propoxyl hóa và etoxyl hóa, rượu, hoặc alkyl phenol; chất hoạt động bề

mặt gốc protein; các dẫn xuất sarcosin; các dẫn xuất sorbitan; các este của sucroza và glucoza và các dẫn xuất. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm polyetylen glycol (15)-hydroxystearat (số CAS 70142-34-6, sẵn có ở dạng Solutol HS 15® do BASF cung cấp), copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen (số CAS 9003-11-6, sẵn có ở dạng Pluronic® F-68 do BASF cung cấp), polyoxyetylen 40 stearat (POE 40 stearat), polysorbat 80 hoặc polyoxyetylen (80) sorbitan monooleat (số CAS 9005-65-6), sorbitan monostearat (số CAS 1338-41-6, sẵn có ở dạng Span™ 60 do Croda International PLC cung cấp), polyoxyetylenglyxeroltriricinoleat 35 (số CAS 61791-12-6, sẵn có ở dạng Cremophor EL® do BASF cung cấp). Lượng chất hoạt động bề mặt có thể khác nhau. Theo một số phương án, lượng chất hoạt động bề mặt bất kỳ như các chất hoạt động bề mặt được liệt kê ở trên có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 5%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% hoặc từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%.

Chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều chất làm thay đổi độ nhớt, bao gồm nhóm các polyme hydrogel. Ví dụ về các chất làm thay đổi độ nhớt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carboxymetyl xenluloza (CMC) và các muối của chúng, các polyme xenluloza như hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), các polyme liên kết ngang alkyl acrylat như polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat (ví dụ, Pemulen™), polyvinylpyrrolidon (PVP), axit hyaluronic (HA) và các muối của chúng, hydroxyetyl xenluloza (HEC), etyl hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, methyl xenluloza, dextran 70, gelatin, glyxerin, polyetylen glycol, polysorbat 80, propylen glycol, povidon, carbome, rượu polyvinyl, alginat, carageenan, gôm guar, gôm karaya, gôm agaroza, gôm đậu cào cào, gôm tragacan và gôm xanthan.

Theo một số phương án, polyme hydrogel được chọn từ CMC và muối của nó, HPMC, PVP, HEC, HA và muối của nó, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, polyme hydrogel là natri CMC.

Theo một số phương án, chất làm thay đổi độ nhớt có thể là tổ hợp của polyme hydrogel và polyme liên kết ngang alkyl acrylat, như polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat. Pemulen™ TR-2 (Lubrizol Corporation, Wickliffe, OH) là polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat có bán trên thị trường. Theo một

số phương án, lượng polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,5%; hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,8% đến khoảng 1,2%; hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,9% đến khoảng 1,1%; hoặc khoảng 1,0%.

Chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều chất làm trương. Chất làm trương có thể khác nhau, và có thể là hợp chất hoặc chất bất kỳ hữu dụng để điều chỉnh tính trương của dung dịch dùng cho mắt. Ví dụ về các chất làm trương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối, cụ thể là muối natri clorua, kali clorua, magie clorua và canxi clorua; rượu polyhydric và đường như glyxerin (glyxerol), propylen glycol, erythritol, manitol, sorbitol và trehaloza; axit amin như carnitin (ví dụ, levocarnitin hoặc L-carnitin) và betain; hoặc chất điều chỉnh tính trương dùng được cho mắt thích hợp khác bất kỳ. Lượng chất làm trương có thể khác nhau tùy thuộc vào việc chất lỏng có tính đẳng trương, ưu trương hay nhược trương được mong muốn. Theo một số phương án, lượng chất làm trương như các chất làm trương được liệt kê ở trên có thể nằm trong khoảng từ ít nhất khoảng 0,001% lên đến khoảng 1%, khoảng 2%, hoặc khoảng 5%. Theo một số phương án, lượng của mỗi chất làm trương là khoảng 0,125%, khoảng 0,25%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,75%, khoảng 1,0%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75% hoặc khoảng 2,0%.

Theo một số phương án, chất làm trương được sử dụng ở đây để tạo ra các chế phẩm dùng được cho mắt về cơ bản là có tính đẳng trương hay hơi nhược trương. Theo một số phương án, nồng độ mol của các chế phẩm này nằm trong khoảng từ 150 đến 450 mOsm/kg; từ 250 đến 330 mOsm/kg; từ 270 đến 310 mOsm/kg; hoặc khoảng 240 mOsm/kg.

Chế phẩm dùng cho mắt đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều chất tạo chelat. Chất tạo chelat có thể khác nhau và có thể là hợp chất hoặc chất bất kỳ mà có khả năng tạo chelat với kim loại. Chất tạo chelat hữu dụng là edetat dinatri (EDTA), mặc dù các chất tạo chelat khác cũng có thể được sử dụng tại chỗ hoặc kết hợp với nó.

Mặc dù các dung dịch nhãn khoa thường chứa các chất bảo quản kháng khuẩn, nhưng các chế phẩm được đề xuất ở đây không chứa các chất bảo quản này. Ví dụ về các chất bảo quản được loại trừ như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các

chất bảo quản cation như các hợp chất amoni bậc bốn bao gồm benzalkoni clorua, polyquad và hợp chất tương tự; chất bảo quản gốc guanidin bao gồm PHMB, clohexidin, và hợp chất tương tự; clorobutanol; chất bảo quản chứa thủy ngân như thimerosal, phenylmercuric axetat và phenylmercuric nitrat; và chất bảo quản oxy hóa như các phức hợp oxyclozole được làm ổn định (ví dụ, Purite®).

Các chế phẩm được đề xuất ở đây có thể là các dung dịch hoặc nhũ tương chứa nước, hoặc một số dạng lỏng chấp nhận được khác. Đối với nhũ tương, một hoặc nhiều dầu ngoài dầu omega-3 có thể được sử dụng trong nhũ tương. Các dầu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở dầu hồi, dầu thầu dầu, dầu đinh hương, dầu ba đậu, dầu quế, dầu hạnh nhân, dầu ngô, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu bắp, dầu hạt lanh, dầu hạt nho, dầu đậu tương, dầu oliu, dầu carum, dầu hương thảo, dầu đậu phộng, dầu bạc hà cay, dầu hướng dương, dầu khuynh diệp, dầu vùng và dầu tương tự. Theo các phương án nhất định, dầu bổ sung là dầu thầu dầu.

Dầu omega-3 cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu thực vật như dầu hạt lanh (lanh hoặc *linum usitatissimum*), chia (chia sage hoặc *salvia hispanica*), quả kiwi (quả lý gai Trung Quốc hoặc *actinidia chinensis*), tía tô (tử tô hoặc *perilla frutescens*), dâu lingon (cây ồng ảnh hoặc *vaccinium vitis-idaea*), cây cải cúc dầu (cải hoa vàng hoặc *camelina sativa*), rau sam (chi *portulaca* hoặc *portulaca oleracea*) và quả mâm xôi đen (*rubus occidentalis*); và các dầu thu được từ cá nước lạnh như dầu gan cá tuyết, dầu cá hồi, dầu cá trống và dầu cá ngừ. Theo các phương án nhất định, dầu omega-3 là dầu hạt lanh.

Bảng 1: Axit omega-3 được lấy làm ví dụ có mặt trong dầu omega-3

Tên thông dụng	Tên lipid	Tên hóa học
Axit hexadecatrienoic (HTA)	16:3 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -7,10,13-hexadecatrienoic
Axit α -Linolenic (ALA)	18:3 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -9,12,15-octadecatrienoic
Axit stearidonic (SDA)	18:4 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -6,9,12,15-octadecatetraenoic
Axit eicosatrienoic (ETE)	20:3 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -11,14,17-eicosatrienoic
Axit eicosatetraenoic (ETA)	20:4 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -8,11,14,17-eicosatetraenoic
Axit eicosapentaenoic (EPA)	20:5 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -5,8,11,14,17-eicosapentaenoic
Axit heneicosapentaenoic (HPA)	21:5 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -6,9,12,15,18-heneicosapentaenoic
Axit docosapentaenoic (DPA),	22:5 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -7,10,13,16,19-docosapentaenoic

Axit clupanodonic		
Axit docosahexaenoic (DHA)	22:6 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic
Axit tetracosapentaenoic	24:5 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -9,12,15,18,21-tetracosapentaenoic
Axit tetracosahexaenoic (Axit nisinic)	24:6 (<i>n</i> -3)	Axit <i>all-cis</i> -6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoic

Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu ở đây có thể chứa một trong số các axit omega-3 nêu trong bảng 1 hoặc hỗn hợp của chúng làm “dầu omega-3”, từ các nguồn tổng hợp hoặc được phân lập từ dầu tự nhiên.

Bảng 2 thể hiện các ví dụ về dầu từ hạt thực vật mà có thể được dùng làm nguồn các thành phần omega-3. Một hoặc nhiều dầu nêu trong bảng 2 có thể được sử dụng làm nguồn dầu omega-3 cho các chế phẩm nhũ tương.

Bảng 2

Tên thông dụng	Tên khác	Tên theo Linnaean	% ALA
Quả kiwi	Quả lý gai Trung Quốc	<i>Actinidia deliciosa</i>	63
Tía tô	Tử tô	<i>Perilla frutescens</i>	61
Hạt chia	Chia sage	<i>Salvia hispanica</i>	58
Lanh	Hạt lanh	<i>Linum usitatissimum</i>	53–59
Dâu lingon	Cây ồng ảnh	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	49
Cây cải cúc dầu	Cải hoa vàng	<i>Camelina sativa</i>	36
Rau sam	Chi Portulaca	<i>Portulaca oleracea</i>	35
Quả mâm xôi đen		<i>Rubus occidentalis</i>	33
Cây gai dầu		<i>Cannabis sativa</i>	19
Cây cải dầu			9–11

Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm dùng cho mắt đề xuất ở đây chứa một hoặc nhiều dầu omega-3, dầu thầu dầu, BHT và/hoặc BHA, một hoặc nhiều hydrogel, một hoặc nhiều chất làm trương, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat, và không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo các phương án khác, các chế phẩm dùng cho mắt được đề xuất ở đây chứa dầu hạt lanh, dầu thầu dầu, BHT và/hoặc BHA, một hoặc nhiều hydrogel, một hoặc

nhiều chất làm trương, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat, và không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh, dầu thầu dầu, BHT, một hoặc nhiều hydrogel, một hoặc nhiều chất làm trương, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat, và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh, dầu thầu dầu, BHA, một hoặc nhiều hydrogel, một hoặc nhiều chất làm trương, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat, và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh, dầu thầu dầu, BHT, BHA, một hoặc nhiều hydrogel, một hoặc nhiều chất làm trương, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat, và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; CMC hoặc muối của chúng; một hoặc nhiều chất làm trương; một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; CMC hoặc muối của chúng; một hoặc nhiều chất làm trương được chọn từ carnitin, glyxerin, erythritol và trehaloza; một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; CMC hoặc muối của chúng; một hoặc nhiều chất làm trương được chọn từ carnitin, glyxerin, erythritol và trehaloza; một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ polysorbat 80 và POE 40 stearat; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; natri CMC; một hoặc nhiều chất làm trương được chọn từ carnitin, glyxerin, erythritol và trehaloza; một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ polysorbat 80 và POE 40 stearat; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; natri CMC; một hoặc nhiều chất làm trương được chọn từ carnitin, glyxerin, erythritol và trehaloza; polysorbat 80; POE 40 stearat; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; natri CMC; carnitin; glyxerin; erythritol; trehaloza; dung dịch đệm; polysorbat 80; POE 40 stearat; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT và/hoặc BHA; natri CMC; carnitin; glyxerin; erythritol; trehaloza; axit boric; polysorbat 80; POE 40 stearat; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT; natri CMC; carnitin; glyxerin; erythritol; trehaloza; axit boric; polysorbat 80; POE 40 stearat; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh; dầu thầu dầu; BHT; BHA; natri CMC; carnitin; glyxerin; erythritol; trehaloza; axit boric; polysorbat 80; POE 40 stearat; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng ở đây, cần hiểu rằng thuật ngữ này bao gồm một khoảng biến thiên hợp lý quanh giá trị được đề xuất. Khoảng biến thiên hợp lý này được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này tùy thuộc vào giải pháp đã biết và các trường hợp cụ thể của giá trị xác định. Theo một số phương án, “khoảng” bao gồm sự biến thiên $\pm 30\%$ so với giá trị được đề cập. Theo một số phương án, “khoảng” bao gồm sự biến thiên $\pm 25\%$ so với giá trị được đề cập. Theo một số phương án, “khoảng” bao gồm sự biến thiên $\pm 10\%$ so với giá trị được đề cập. Theo một số phương án, “khoảng” bao gồm sự biến thiên $\pm 5\%$ so với giá trị được đề cập. Theo một số phương án, “khoảng” bao gồm sự biến thiên $\pm 1\%$ so với giá trị được đề cập.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 3% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%

trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 3% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng

lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chủ yếu chứa dầu hạt lanh với lượng khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 0,5% trọng

lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chủ yếu chứa dầu hạt lanh với lượng khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo các phương án khác, chế phẩm dùng cho mắt chứa, chủ yếu bao gồm, hoặc bao gồm các nhũ tương được lấy làm ví dụ cụ thể được đề xuất trong các bảng 3-10 dưới đây. Trong mỗi trường hợp, tỷ lệ phần trăm trọng lượng có thể là xấp xỉ, có nghĩa là mỗi thành phần có mặt với lượng ở khoảng tỷ lệ phần trăm trọng lượng cụ thể (tức là, tỷ lệ phần trăm trọng lượng có thể khác nhau bởi lượng như được xác định bởi thuật ngữ “khoảng” ở đây). Theo các phương án khác, tỷ lệ phần trăm trọng lượng được đề xuất chính xác là lượng được đề xuất.

Các chế phẩm cụ thể chứa dầu hạt lanh (nói cách khác, dầu lanh) làm nguồn axit béo omega-3 được liệt kê trong bảng 3. Các chế phẩm này được nhận thấy là có độ ổn định hóa học và vật lý rất tốt. Các chế phẩm khác có độ ổn định hóa học/vật lý tốt được đề cập trong các ví dụ dưới đây.

Bảng 3

Ký hiệu chế phẩm	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
Glyxerin	1	1	1
Natri CMC	0,5	0,5	0,5
Polysorbat 80	0,5	0,5	0,5

Dầu hạt lanh	0,125	0,25	0,125
Dầu thầu dầu	0,125	0,25	0,125
POE 40 Stearat	0,25	0,5	0,25
BHA	-----	0,02	0,005
BHT	0,02	0,02	0,005
Pemulen	0,1	0,1	0,1
L-Carnitin	0,25	0,25	0,25
Erythritol	0,25	0,25	0,25
Trehaloza	1,5	1,5	1,5
Axit boric	0,6	0,6	0,6
Nước	Vừa đủ đến 100	Vừa đủ đến 100	Vừa đủ đến 100

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không làm giới hạn dưới đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Mỗi ví dụ thể hiện ít nhất một phương án được đề cập ở đây.

Ví dụ 1: Bổ sung BHA và BHT trong pha dầu của nhũ tương được xác định là “chế phẩm 5” làm cải thiện độ ổn định hóa học của dầu omega-3 trong nhũ tương này so với “chế phẩm 4” không chứa BHA hoặc BHT. Xem Fig.1. Sự phân hủy của dầu omega-3 được quan sát trong hai tháng ở các nhũ tương không chứa BHA và BHT (OmE-B) được bảo quản ở cả nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 40°C, trong khi đó các chế phẩm chứa BHA và BHT (OmE-C) ổn định ở cả ba nhiệt độ trong suốt giai đoạn này. Thành phần của chế phẩm 4 và chế phẩm 5 được nêu trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Thành phần	(% trọng lượng/trọng lượng)	
	Chế phẩm 4	Chế phẩm 5
Dầu hạt lanh	1,000	1,000
Dầu thầu dầu		
Polysorbat 80		
Solutol	1,000	1,000
BHA		0,100
BHT		0,100
Alpha-Tocopherol		
Vit E Axetat	0,500	
Captisol (SB-CD)	1,000	
Glyxerin	1,000	1,000
Pemulen	0,100	0,100
Axit boric	0,600	0,600
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ
Điều chỉnh pH	6,4-7,2	6,4-7,2

Ví dụ 2: Bổ sung BHA và BHT trong pha dầu đã cải thiện được độ ổn định vật lý của dầu omega-3 trong nhũ tương. Chế phẩm 6 chỉ chứa BHA/BHT trong pha dầu đã giữ cho chế phẩm có màu trắng đục ở tất cả các điều kiện bảo quản (5°C, 25°C và 40°C) sau ba tháng, trong khi đó ở các nhũ tương chứa α -tocopherol và ascorbyl palmitat quan sát thấy có hiện tượng mất màu sau khoảng thời gian tương tự (các chế phẩm 7 và 8). Hiện tượng mất màu được nhận thấy là do sự phân hủy hóa học của axit béo omega-3. Dữ liệu được thể hiện là của các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong ba tháng.

Bảng 5

	% trọng lượng/trọng lượng		
	Chế phẩm 6	Chế phẩm 7	Chế phẩm 8
Dầu hạt lanh	0,5	1	0,5
Dầu thầu dầu	0,5		0,5
Solutol	0,5	1	0,5
POE 40 Stearat	0,5		0,5
Alpha-Tocopherol		0,05	0,05
Ascorbyl Palmitat			0,1
BHA	0,02	0,02	0,02
BHT	0,02	0,02	0,02
EDTA	0,05		
Pyruvat	0,1		
Trehaloza	3		
Glyxerin	0,5	1	1
Pemulen	0,1	0,1	0,1
Axit boric	0,6	0,6	0,6
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Điều chỉnh pH đến (PH đích =7)	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2

Ví dụ 3: Việc đưa vào các tá dược được báo cáo trong tài liệu tham khảo làm các chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu, như alpha-tocopherol và Vitamin-E-axetat, đã làm giảm độ ổn định hóa học của dầu omega-3 trong nhũ tương một cách bất ngờ. Xem Fig.2. Không quan sát thấy tác động đáng kể của các chất phụ gia hòa tan trong nước như pyruvat hoặc EDTA đến độ ổn định của dầu omega-3. Thành phần của mỗi nhũ tương được thử nghiệm được nêu trong bảng 10 ở cuối các ví dụ này.

Ví dụ 4: Thành phần chế phẩm được tối ưu hóa để chọn ra các thành phần tạo ra độ ổn định cao nhất cho các chế phẩm nhũ tương chứa omega-3. Thành phần của hai

chế phẩm chính được lấy làm ví dụ (chế phẩm 1 và chế phẩm 3) được thể hiện trong bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

Thử nghiệm	Dầu hạt lanh (% dầu linolenic)						
Thời điểm	0	1 tháng		2 tháng		3 tháng	
Điều kiện	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Chế phẩm 1	100,2	110,6	109,9	101,41	89,00	99,06	89,86
Chế phẩm 3	98,0	106,3	108,9	90,17	89,33	102,82	98,42

Bảng 6 thể hiện độ ổn định hóa học và vật lý của các chế phẩm được lấy làm ví dụ. Phân tích dầu hạt lanh được tiến hành bởi LCMS bằng cách định lượng triglyxerit của axit linolenic (thành phần omega-3). Không quan sát thấy sự phân hủy đáng kể của triglyxerit của axit linolenic và toàn bộ kết quả đều nằm trong sai số phân tích của phương pháp ($\pm 10\%$). Mỗi chế phẩm 1 và 3 vẫn giữ được màu trắng/mờ và không bị mất màu, tách kem hoặc tách dầu sau khi bảo quản trong 5 tháng ở nhiệt độ 25°C và 40°C. Xem bảng 6.

Ví dụ 5: Phân tích cỡ hạt của mỗi chế phẩm trong số chế phẩm 1 và chế phẩm 3 được tiến hành để đánh giá thêm về độ ổn định của thành phần omega-3. Xem bảng 7 dưới đây. Không quan sát thấy sự thay đổi về cỡ hạt của các nhũ tương sau ba tháng theo dõi độ ổn định. Các kết quả này còn khẳng định thêm độ ổn định của các chế phẩm nhũ tương 1 và 3, và các nhũ tương chứa omega-3 tương tự khác chứa BHT và/hoặc BHA.

Bảng 7

		Cỡ hạt (μm)						
Thời điểm		0	1 tháng		2 tháng		3 tháng	
Điều kiện		25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Chế phẩm 1	D10	0,2039	không có sẵn	0,3096	0,2184	0,2174	0,4025	0,1978
	D50	0,2744	không có sẵn	0,4344	0,2931	0,2921	0,5579	0,2710
	D90	0,3634	không có sẵn	0,5920	0,3851	0,3843	0,7613	0,3656
Chế phẩm 3	D10	0,2138	0,2293	0,2362	0,2144	0,2455	0,4066	0,2282
	D50	0,2877	0,3076	0,3197	0,2890	0,3305	0,5593	0,3056
	D90	0,3796	0,4084	0,4240	0,3818	0,4367	0,7537	0,4052

Ví dụ 6: Phân tích độ pH và nồng độ mol được tiến hành để đánh giá thêm về độ ổn định của thành phần omega-3 trong các chế phẩm thử nghiệm. Xem bảng 8 dưới đây. Các chế phẩm thử nghiệm không thể hiện sự thay đổi sau 3 tháng theo dõi độ ổn định, chứng tỏ nhũ tương chứa omega-3 ổn định về mặt hóa học và vật lý.

Khả năng dung nạp của các nhũ tương thử nghiệm được đánh giá trên mô hình thỏ. Các chế phẩm 1 và 3 được nhận thấy là dung nạp tốt. Xem Fig.3. Bên cạnh việc mỗi chế phẩm đều dung nạp tốt, chế phẩm 1 còn chứng tỏ là có điểm số khó chịu thấp nhất *in vivo*, cho thấy là nhũ tương này đặc biệt được dung nạp tốt.

Bảng 8

Thử nghiệm	pH						
Thời điểm	0	1 tháng		2 tháng		3 tháng	
Điều kiện thử nghiệm	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Chế phẩm 1	7,23	7,25	7,24	7,11	7,14	7,23	7,22
Chế phẩm 3	7,17	7,13	7,12	7,03	7,04	7,12	7,12
Thử nghiệm	Nồng độ mol (mOsm/kg)						
Thời điểm	0	1 tháng		2 tháng		3 tháng	
Điều kiện thử nghiệm	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Chế phẩm 1	305	306	308	319	323	294	298
Chế phẩm 3	306	306	307	318	324	298	300

Bảng 9

Chế phẩm số	8	9	10	11	12	13	14	15
Thành phần (% trọng lượng/trọng lượng)								
Glyxerin	1	1	1	1	1	1	1	1
Natri CMC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dầu hạt lanh	0,125	0,125	0,25	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Dầu thầu dầu	0,125	0,125	0,25	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Solutol	---	---	---	0,25	---	---	---	---
POE 40 Stearat	---	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	---
Polysorbat 80	0,5	0,5	0,5	---	0,5	0,5	0,25	0,5
BHA	0,02	0,02	0,02	0,02	---	0,005	0,02	0,02
BHT	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,005	0,02	0,02
Pemulen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
L-Carnitin	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Erythritol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5
Trehaloza	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	---	---
Axit boric	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6

Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Bảng 10a

Chế phẩm số	16	17	18	19	20	21	22
Thành phần (% trọng lượng/trọng lượng)							
Yếu tố nghiên cứu	BHA/BHT trong OmE-C	BHA/BHT + EDTA trong OmE-C	BHA/BHT + Pyruvat trong OmE-C	BHA/BHT + Trehaloza trong OmE-C	BHA/BHT + Ascorbyl trong OmE-C	Solutol + POE trong OmE-C	Alpha Tocopherol trong OmE-C
Dầu hạt lanh	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Dầu thầu dầu							
Solutol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0
POE 40 Stearat						0,5	
Alpha-Tocopher							0,05
Ascorbyl Palmitat					0,1		
BHA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
BHT	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
EDTA		0,05					
Pyruvat			0,1				
Trehaloza				3,0			
Glyxerin	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0
Pemulen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Axit boric	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Điều chỉnh độ pH đến	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2

Bảng 10b

Chế phẩm số	22	23	24	25	Chế phẩm 6	26	27
Thành phần (% trọng lượng/trọng lượng)							
Yếu tố nghiên cứu	Alpha Tocopherol trong OmE-C	Chất chống oxy hóa hòa tan trong nước trong OmE-C	BHA/BHT + Solutol + POE 40 trong OmE-G	Chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu trong OmE-G	Chất chống oxy hóa hòa tan trong nước + Solutol + POE 40 trong OmE-G	BHA/BHT + EDTA trong OmE-G	Toàn bộ các chất chống oxy hóa trong OmE-G
Dầu hạt lanh	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dầu thầu dầu			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Solutol	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
POE 40 Stearat			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Alpha-Tocopherol	0,05			0,05			0,05
Ascorbyl Palmitat				0,1			0,1
BHA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
BHT	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
EDTA		0,05			0,05	0,05	0,05
Pyruvat		0,1			0,1		0,1
Trehaloza		3,0			3,0		3,0
Glyxerin	1,0	0,5	1,0	1,0	0,5	1,0	0,5
Pemulen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Axit boric	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Nước	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Điều chỉnh độ pH đến	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2

Phương pháp điều trị

Sáng chế mô tả phương pháp chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm kết giác mạc hoặc hội chứng khô mắt. Phương pháp chẩn đoán, điều trị hoặc ngăn ngừa được mô tả ở đây có thể được thực hiện bằng cách sử dụng khu trú chế phẩm được đề cập ở đây trực tiếp cho mắt hoặc quanh mô mắt.

Các bất thường ở màng nước mắt bao gồm sự thiếu hụt tiết nước mắt một phần hoặc hoàn toàn, được biết đến là bệnh viêm kết giác mạc khô, hoặc KCS. Bệnh viêm kết giác mạc khô thường do sự bài tiết nước mắt không đủ gây ra. Lớp nước mắt bị ảnh hưởng, dẫn đến thiếu hụt nước mắt hoặc giảm tiết nước mắt. Tuyến lệ không tiết đủ nước mắt để giữ cho toàn bộ kết mạc và giác mạc được phủ hoàn toàn bởi một lớp nước. Điều này còn hay gặp ở cả những người khỏe mạnh. Tuổi càng cao có liên quan đến việc tiết nước mắt càng giảm. Bệnh này là bệnh phổ biến nhất thường gặp ở phụ nữ sau mãn kinh. Các nguyên nhân bao gồm chứng thiếu hụt tiết nước mắt bẩm sinh, tự phát, bệnh khô mắt, sự cắt bỏ tuyến lệ và sự cắt dây thần kinh cảm giác. Ở các trường hợp hiếm gặp, bệnh này có thể là triệu chứng của các bệnh mạch máu collagen, bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh u hạt Wegener và bệnh luput ban đỏ hệ thống.

Trong các trường hợp tương đối nhẹ, triệu chứng chính của bệnh viêm kết giác mạc khô là cảm giác có dị vật hoặc ngứa nhẹ. Triệu chứng này có thể tiến triển thành cảm giác kích ứng hoặc nóng rát, liên tục mà có thể làm bệnh nhân suy nhược. Các trường hợp nặng hơn có thể tiến triển thành viêm giác mạc sợi, tình trạng đau được đặc trưng bởi sự xuất hiện nhiều dải hoặc sợi bám vào bề mặt giác mạc. Dấu hiệu này cho thấy các sợi này phá vỡ tính liên tục của các tế bào biểu mô giác mạc bình thường. Sự phá vỡ này là do sự chuyển động mí mắt đã kéo các sợi này, gây ra đau. Việc kiểm soát giai đoạn này của bệnh viêm kết giác mạc khô là rất khó.

Biến chứng thường gặp của bệnh viêm kết giác mạc khô là sự lây nhiễm thứ cấp. Các cơ chế bảo vệ bình thường của mắt dường như bị suy giảm, có lẽ đã góp phần làm giảm nồng độ lysozym kháng khuẩn trong nước mắt của bệnh nhân bị bệnh viêm kết giác mạc khô.

Mặc dù bệnh viêm kết giác mạc khô có thể phát triển ngay cả khi không có sự bất thường hệ thống miễn nhiên khác bất kỳ, nhưng thường có mối quan hệ giữa bệnh viêm kết giác mạc khô với bệnh hệ thống. Bệnh viêm kết giác mạc khô có thể xảy ra như là một phần của tình trạng bệnh hệ thống nói chung được biết đến là hội chứng Sjogren. Hội chứng này thường bao gồm chứng khô mắt, khô miệng và chứng viêm khớp. Hội chứng Sjogren và các bệnh tự miễn có liên quan đến hội chứng Sjogren cũng là các tình trạng bệnh có liên quan đến sự thiếu hụt nước mắt. Các thuốc như isotretinoin, thuốc giảm đau, thuốc lợi tiểu, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, thuốc kháng histamin, thuốc thông mũi, thuốc chẹn beta, phenothiazin, atropin, và các opiat làm giảm đau như morphin có thể gây ra hoặc làm tình trạng bệnh này trầm trọng hơn. Sự thâm nhiễm tuyến lệ do bệnh sarcoid hoặc các khối u, hoặc xơ hóa tuyến lệ sau khi chiếu tia bức xạ cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến tình trạng bệnh này. Xét về mặt mô học, ở bệnh viêm kết giác mạc khô (như là một phần của hội chứng Sjogren hoặc độc lập), các thay đổi đầu tiên được thấy ở tuyến lệ là các thay đổi về mức thâm nhiễm bào tương và tế bào lympho khu trú có liên quan đến sự thoái hóa mô tuyến. Các thay đổi này tương tự với các thay đổi được thấy ở bệnh tự miễn ở mô khác, dẫn đến sự suy đoán rằng bệnh viêm kết giác mạc khô có nền bệnh tự miễn.

Bệnh viêm kết giác mạc khô cũng có thể do thành phần nước mắt bất thường gây ra dẫn đến sự bay hơi nhanh chóng hoặc phá hủy nước mắt sớm. Nếu do sự bay hơi nhanh chóng gây ra, thì bệnh này được gọi là chứng khô mắt do bay hơi. Ở tình trạng bệnh này, mặc dù tuyến lệ tiết đủ lượng nước mắt, nhưng tốc độ bay hơi nước mắt là quá nhanh. Việc mất nước từ nước mắt đã khiến cho nước mắt quá “mặn” hoặc ưu trương. Kết quả là, toàn bộ kết mạc và giác mạc không thể được giữ cho phủ hoàn toàn bằng một lớp nước mắt trong các hoạt động hoặc trong các môi trường nhất định.

Nói chung, hội chứng khô mắt có thể do tuổi tác gây ra vì sự tiết nước mắt có khuynh hướng giảm theo tuổi. Chứng khô mắt cũng có thể gây ra do tổn thương ở mắt, bỏng, tiểu đường, hoặc do virus adeno. Chứng khô mắt cũng có thể do sử dụng kính áp tròng hoặc do các phẫu thuật ở mắt gây ra.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm kết giác mạc khô hoặc hội chứng khô mắt ở người hoặc động vật có vú khác, dùng hoặc không dùng các chất điều trị, do một hoặc nhiều yếu tố nêu trên hoặc các yếu tố khác gây ra, bằng cách sử dụng các chế phẩm dùng cho mắt được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm kết giác mạc khô hoặc hội chứng khô mắt ở người hoặc động vật có vú khác, dùng hoặc không dùng các chất điều trị, do một hoặc nhiều yếu tố nêu trên hoặc các yếu tố khác gây ra, bằng cách dùng khu trú các chế phẩm dùng cho mắt được mô tả ở đây.

Như được đề xuất ở đây, thuật ngữ “điều trị” như được dùng ở đây đề cập đến phương thức tiếp cận (ví dụ, quy trình hoặc phác đồ) để thu được các kết quả mong muốn hoặc có lợi, bao gồm các kết quả lâm sàng. “Điều trị” bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh có nghĩa là mức độ, các biểu hiện lâm sàng không mong muốn hoặc cả hai của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được làm giảm và/hoặc thời gian tiến triển bệnh được làm chậm (tức là, kéo dài thời gian), so với việc không điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Đối với các mục đích của các phương pháp được mô tả ở đây, các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm dịu hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, các triệu chứng của hội chứng khô mắt), giảm mức độ rối loạn, làm ổn định (tức là, không làm trầm trọng hơn) tình trạng rối loạn, trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển rối loạn, cải thiện hoặc làm nhẹ rối loạn, và làm thuyên giảm (một phần hoặc hoàn toàn), dù phát hiện hay không phát hiện được.

Như được đề cập ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu”, “lượng hữu hiệu để điều trị” và thuật ngữ tương tự trong phạm vi các chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây được dùng để chỉ theo nghĩa thông thường lượng mà đủ để đem lại kết quả mong muốn. Do đó, lượng hữu hiệu để điều trị được sử dụng để điều trị là lượng đủ để làm giảm mức độ bệnh, biểu hiện lâm sàng không mong muốn, hoặc cả hai, của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh.

LASIK (Phẫu thuật điều chỉnh khúc xạ của mắt bằng tia laze - laser in situ keratomileusis) và các phương pháp hiệu chỉnh tầm nhìn khác có thể gây ra chứng khô mắt sau khi xuyên qua bề mặt mắt và làm giảm độ nhạy thần kinh của giác mạc. Trong

một số trường hợp, mắt sau đó không cảm nhận được nhu cầu cần bôi trơn và dẫn tới không tiết đủ nước mắt. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng khô mắt có liên quan đến hoặc do phẫu thuật ở mắt gây ra. Phẫu thuật ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các thủ thuật LASIK, thủ thuật rút một lớp mô mỏng có hình dạng thấu kính qua đường rạch nhỏ (small incision lenticule extraction - SMILE), và các phẫu thuật đục thủy tinh thể. Xem tài liệu *Ocul. Surf.*, 8: 135-145 (2010); *Ophthalmology*, 107: 2131-2135 (2000).

Theo một phương án, phương pháp điều trị này cải thiện các triệu chứng của rối loạn chức năng nước mắt sau thủ thuật LASIK. Theo một phương án khác, phương pháp điều trị này cải thiện các triệu chứng của rối loạn chức năng nước mắt sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Theo một phương án khác, phương pháp điều trị này cải thiện các triệu chứng của rối loạn chức năng nước mắt sau thủ thuật SMILE.

Thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ có liên quan tương tự được dùng ở đây (đặc biệt là trong phạm vi yêu cầu bảo hộ dưới đây) được hiểu là bao gồm cả nghĩa số ít và số nhiều, trừ khi được quy định theo cách khác hoặc rõ ràng được phủ nhận theo cách khác trong phần mô tả. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được tiến hành theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được quy định theo cách khác hoặc rõ ràng được phủ nhận theo cách khác trong phần mô tả. Sử dụng các ví dụ bất kỳ hay toàn bộ các ví dụ hoặc từ ngữ được lấy làm ví dụ (ví dụ, “chẳng hạn như”) được đề cập ở đây chỉ nhằm làm rõ hơn sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của bất kỳ điểm yêu cầu bảo hộ nào. Không từ ngữ nào trong bản mô tả được hiểu là chỉ khía cạnh không được yêu cầu bảo hộ bất kỳ cần để thực hiện sáng chế.

Nhóm các khía cạnh khác hoặc các phương án được mô tả ở đây không được hiểu là làm giới hạn. Mỗi thành viên nhóm có thể được dùng để chỉ là và được yêu cầu bảo hộ riêng hoặc kết hợp với các thành viên khác của nhóm hoặc các khía cạnh khác được đề cập ở đây. Cần lường trước rằng một hoặc nhiều thành viên của nhóm có thể được bổ sung hoặc được loại khỏi nhóm vì các lý do thích hợp và/hoặc khả năng cấp bằng. Nếu xảy ra sự bổ sung hoặc loại bỏ thành viên này, thì bản mô tả được cho là chứa nhóm như

được cải biến do đó đáp ứng phần mô tả tất cả các nhóm Markush được sử dụng trong yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Cuối cùng, cần hiểu rằng các phương án được mô tả ở đây là để minh họa cho các nguyên lý của yêu cầu bảo hộ. Các cải biến khác mà có thể được dùng là thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ. Do đó, bằng cách ví dụ, nhưng không giới hạn, các phương án khác có thể được sử dụng theo phần mô tả ở đây. Do đó, yêu cầu bảo hộ không bị giới hạn chính xác ở các phương án như đã được thể hiện và được mô tả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt, trong đó chế phẩm này là nhũ tương chứa khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng glyxerin, khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng natri carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng polysorbat 80, khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu hạt lanh, khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu thầu dầu, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng polyoxyetylen 40 stearat (POE 40 Stearat), khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng pemulen, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng L-Carnitin, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng erythritol, khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng trehaloza, khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng axit boric và nước; và trong đó chế phẩm dùng cho mắt này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.
2. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm này không chứa hydroxyanisol được butyl hóa (BHA).
3. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa 1% trọng lượng/trọng lượng glyxerin, 0,5% trọng lượng/trọng lượng natri carboxymetyl xenluloza, 0,5% trọng lượng/trọng lượng polysorbat 80, 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu hạt lanh, 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu thầu dầu, 0,25% trọng lượng/trọng lượng POE 40 Stearat, 0,02% trọng lượng/trọng lượng BHT, 0,1% trọng lượng/trọng lượng pemulen, 0,25% trọng lượng/trọng lượng L-Carnitin, 0,25% trọng lượng/trọng lượng erythritol, 1,5% trọng lượng/trọng lượng trehaloza, 0,6% trọng lượng/trọng lượng axit boric và nước.
4. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chế phẩm này bao gồm khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng glyxerin, khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng natri carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng polysorbat 80, khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu hạt lanh, khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu thầu dầu, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng POE 40 Stearat, khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng BHT, khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng pemulen, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng L-Carnitin, khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng

erythritol, khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng trehaloza, khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng axit boric và nước.

5. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 4, trong đó chế phẩm này bao gồm 1% trọng lượng/trọng lượng glycerin, 0,5% trọng lượng/trọng lượng natri carboxymetyl xenluloza, 0,5% trọng lượng/trọng lượng polysorbat 80, 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu hạt lanh, 0,125% trọng lượng/trọng lượng dầu thầu dầu, 0,25% trọng lượng/trọng lượng POE 40 Stearat, 0,02% trọng lượng/trọng lượng BHT, 0,1% trọng lượng/trọng lượng pemulen, 0,25% trọng lượng/trọng lượng L-Carnitin, 0,25% trọng lượng/trọng lượng erythritol, 1,5% trọng lượng/trọng lượng trehaloza, 0,6% trọng lượng/trọng lượng axit boric và nước.

6. Chế phẩm dùng cho mắt dạng nhũ tương chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; hydroxytoluen được butyl hóa (BHT) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; natri carboxymetyl xenluloza (CMC) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glycerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 3% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

7. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 6, trong đó chế phẩm này chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; dầu

thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng.

8. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 6, trong đó chế phẩm này chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng.

9. Chế phẩm dùng cho mắt dạng nhũ tương chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; hydroxytolun được butyl hóa (BHT) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; hydroxylanisol được butyl hóa (BHA) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 3% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và nước; và trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

10. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 9, trong đó chế phẩm này chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng.

lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng.

11. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 9, trong đó chế phẩm này chứa dầu hạt lanh với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; BHT với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; BHA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,005% đến khoảng 0,02% trọng lượng/trọng lượng; natri CMC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; carnitin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; erythritol với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng; trehaloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng; axit boric với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; POE 40 stearat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng; và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng.

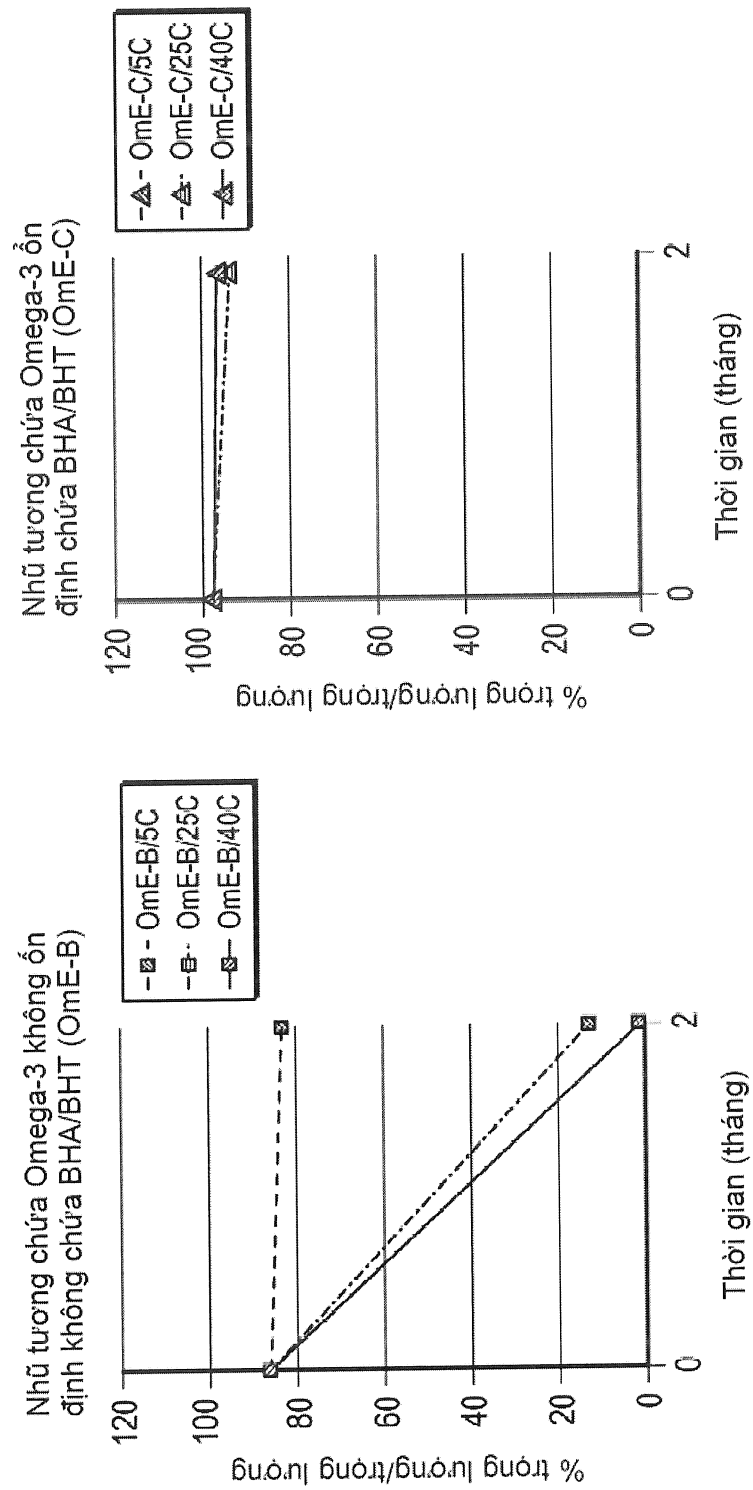


FIG. 1

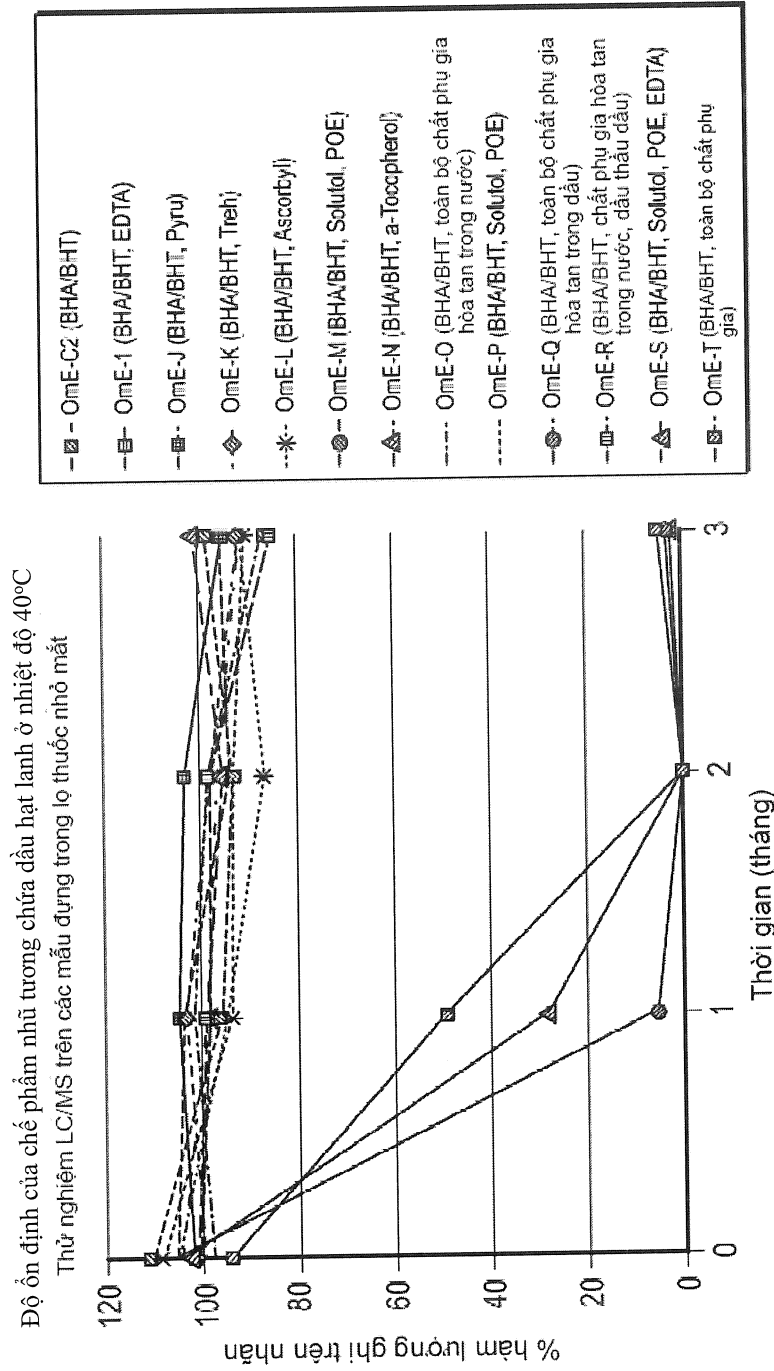


FIG. 2

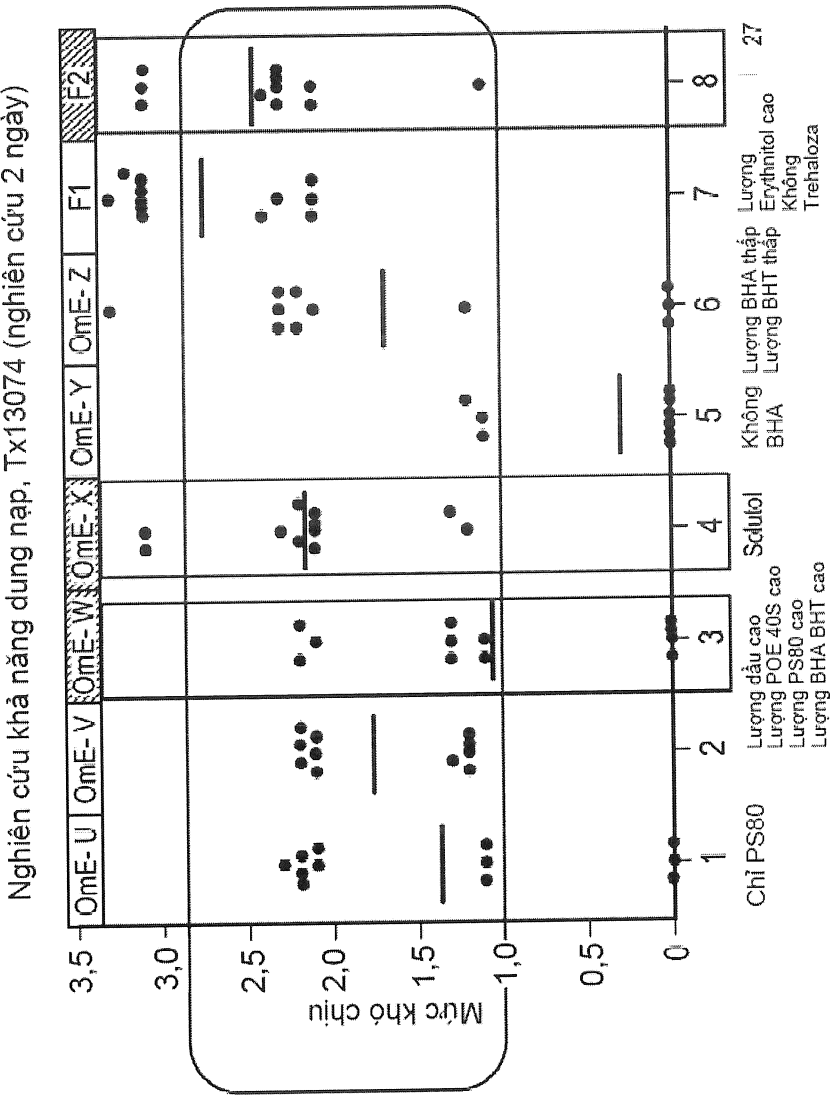


FIG. 3