



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

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

(11) 
1-0020675

(51)⁷ **A61K 31/568, 31/5685, 31/569, 45/06,**
A61P 27/02, A61K 9/00, C07J 1/00, A61P
29/00, 31/00, 23/00

(13) **B**

(21) 1-2013-02478

(22) 25.01.2012

(86) PCT/US2012/022508 25.01.2012

(87) WO2012/103186 02.08.2012

(30) 61/436,274 26.01.2011 US

(45) 25.04.2019 373

(43) 25.12.2013 309

(73) ALLERGAN, INC. (US)

2525 Dupont Drive, T2-7H, Irvine, California 92886, United States of America

(72) TROGDEN, John T. (US), SALAMEH, Adnan K. (US), PUJARA, Chetan P. (US),
GORE, Anuradha V. (US), GIYANANI, Jaya (IN)

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

(54) **NHŨ TƯƠNG CHỨA ANDROGEN ĐỂ ĐIỀU TRỊ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ Ở MẮT**

(57) Sáng chế đề xuất nhũ tương để điều trị tình trạng bệnh lý ở mắt. Nhũ tương này chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý, trong đó nhũ tương này là thích hợp để dùng khu trú cho mắt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhũ tương để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý ở mắt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến nhũ tương chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm mí mắt là rối loạn bệnh lý của tuyến sụn mi, tuyến sản sinh ra thành phần lipit trong màng nước mắt. Cả mi mắt trên và mi mắt dưới chứa 30 đến 40 tuyến, nằm dưới da. Các lỗ của tuyến mở ngay sau phần nền của lông mi trên mép mí mắt. Với bệnh viêm mí mắt, các tuyến này bị viêm và các lỗ này bị tắc. Các triệu chứng của bệnh viêm mí mắt bao gồm sự kích ứng mắt, đau mắt, đỏ mắt và ứ đọng chất bẩn trên các mí mắt. Bệnh nhân còn có thể có cảm giác khô mắt. Kết quả của các triệu chứng này là bệnh viêm mí mắt thường bị chẩn đoán nhầm là bệnh viêm kết mạc hoặc bệnh khô mắt.

Trong các trường hợp nhất định, hiện tượng thiếu hụt androgen tại chỗ có thể gây ra bệnh viêm mí mắt. Do đó, mong muốn có các chế phẩm khu trú chứa androgen để điều trị bệnh viêm mí mắt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý ở mắt.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý, trong đó chế phẩm này là thích hợp để dùng khu trú cho mắt.

Theo phương án khác, sáng chế còn đề xuất chế phẩm để điều trị tình trạng bệnh lý ở mắt do thiếu hụt androgen. Chế phẩm này chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý, trong đó chế phẩm này là thích hợp để dùng khu trú cho mắt, và trong đó ít nhất một triệu chứng về tình trạng bệnh lý ở mắt được làm thuyên giảm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý, trong đó chế phẩm này là thích hợp để dùng khu trú cho mắt.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để điều trị tình trạng bệnh lý ở mắt liên quan đến sự thiếu hụt androgen. Chế phẩm này chứa androgen với lượng hữu hiệu về mặt sinh lý, trong đó chế phẩm này là thích hợp để dùng khu trú cho mắt, và trong đó ít nhất một triệu chứng về tình trạng bệnh lý ở mắt được làm thuyên giảm.

Các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này chứa androgen. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “androgen” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tất cả testosterone và các gốc chứa testosterone, cả dạng nội sinh và dạng tổng hợp, cũng như các chất đồng phân, các chất tương tự, các este, và hỗn hợp của chúng. Androgen có thể là steroid androgen được tạo ra theo cách nội sinh, mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, testosterone (tức là (17 β)-17-hydroxyandrost-4-en-3-on), dihydrotestosteron (DHT), dehydroepiandrosteron, androstendion, androstendiol, và androsteron. Các hợp chất này còn bao gồm các gốc chứa testosterone, ví dụ, các este của testosterone, như xypionat, propionat, phenylpropionat, xyclopentylpropionat, isocarporat, enanthat, phenylactat, axetat, buxiclat, heptanoat, caprat, isocaprat, và decanoat este, và các androgen tổng hợp khác như oxymetholon, 17 α -metylnortestosteron, và 7-metylnortestosteron và axetat este của nó.

Tình trạng bệnh lý ở mắt có thể là tình trạng bệnh lý bất kỳ ở mắt, mi mắt, tuyến, hoặc da xung quanh mắt do thiếu hụt androgen tại chỗ hoặc thiếu hụt androgen toàn thân. Theo các phương án nhất định, tình trạng bệnh lý ở mắt là bệnh viêm mí mắt. Hiện tượng thiếu hụt androgen có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân, ví dụ, trong quá trình mãn kinh hoặc do quá trình lão hóa tự nhiên. Hiện tượng thiếu hụt androgen có thể là do bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, như hội chứng Sjögren.

Bệnh nhân cần được điều trị có thể là động vật có vú bất kỳ ở lứa tuổi bất kỳ, hoặc giới tính bất kỳ. Động vật có vú có thể là người, chó, mèo, cừu, bò, v.v. cần điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, bệnh nhân cần được điều trị là người, nam hoặc nữ.

Lượng hữu hiệu về mặt sinh lý được dùng để chỉ lượng chất đủ để đạt được mục đích hoặc đạt được hiệu quả mong muốn. Nhiều yếu tố sinh học khác nhau có thể ảnh hưởng đến lượng cần thiết để có tác dụng điều trị bệnh, ví dụ, lứa tuổi, giới tính, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý chính, và sức khỏe tổng thể của bệnh nhân. Trong bản mô tả này, liều lượng được xem là có hiệu quả nếu nó phòng, làm thuyên giảm, hoặc loại bỏ được các triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý ở mắt cần được điều trị.

Androgen có thể có mặt trong các chế phẩm dùng cho mắt được bộc lộ trong bản mô tả này với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), hoặc nằm trong khoảng từ 0,09% đến 2% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,0% (trọng lượng).

Các chế phẩm theo sáng chế có thể là nhũ tương, dung dịch, huyền phù, gel, thuốc mỡ, màng hút giữ, hoặc màng giải phóng từ từ và chúng có thể là các chế phẩm được bảo quản hoặc các chế phẩm không được bảo quản. Các chế phẩm này có thể được bào chế ở dạng thuốc nhỏ mắt, kem bôi, thuốc mỡ, và màng mà có thể được dùng cho mắt. Các chế phẩm này có thể được dùng cho mắt, mi mắt trên, mi mắt dưới, hoặc kết hợp chúng. Việc dùng khu trú các chế phẩm có tác dụng điều trị bệnh tại vị trí bị bệnh với mức độ nội hấp chế phẩm thấp nhất.

Bảng 1 dưới đây liệt kê các ví dụ về thành phần của chế phẩm và các nồng độ được lấy làm ví dụ minh họa.

BẢNG 1

Chức năng	Thành phần	Hợp phần (% trọng lượng)
Hoạt chất	testosteron	0,01 – 1,0
Chất làm đặc	carbome, natri carboxymetylxenluloza, metyl-xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyllic, gồm zanthan	0 – 3,0

Chất trung hòa	natri hydroxit, các bazơ hữu cơ	0 – 2,0
Chất nhũ hóa	polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, POE-40-stearat, Pemulen® và các chất nhũ hóa polyme khác.	0 - 2,0
Chất dẫn ưa béo	dầu thầu dầu, squalan, isostearyl isostearat, isopropyl myristat, dầu khoáng, dầu silicon, caprylic/capric triglycerit, rượu xetylic, rượu stearyllic	0 - 80
Các đồng dung môi	dietylen glycol monoethyl ete, propylen glycol, dipropylen glycol dimetyl ete, dietylen glycol, dipropylen glycol	0 - 80
Chất đệm	natri xitrat dihydrat, axit boric, mononatri phosphat, monohydrat, natri phosphat dibazơ heptahydrat, natri phosphat monobazơ monohydrat	0 – 2
Chất tạo trương lực	glyxerin, erytritol, manitol, kali clorua, natri clorua,	0 - 3
Chất hòa tan	Xyclodextrin, alpha-xyclodextrin, beta-xyclodextrin, gama-xyclodextrin, hydroxypropyl-beta-xyclodextrin, sulfobutyl ete-β-xyclodextrin (Captisol®)	0 - 10
Chất làm dịu	carboxymetylxenluloza natri, hydroxypropyl metylxenluloza hydroxyetyl xenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyllic, povidon, glyxerin, propylen glycol, PEG 300, PEG 400	0 – 10
Chất bảo quản	benzalkoni clorua, PURITE®, và các chất bảo quản khác dùng trong nhãn khoa	0 – 2,0

Chất dẻo hóa	dầu silicon, rượu isostearylic, rượu xetylic, glyxerin	0 – 5,0
Chất hút giữ	dầu silicon, vazolin vàng, sáp	0 - 80
Chất tạo màng	acrylat/octylacrylamit copolyme, poly(etyl acrylat, metyl metacrylat), chitosan, rượu polyvinyllic, polyisobutylen, polyvinylpyrrolidon–vinyl axetat copolyme, gồm silic, polyvinylpyrrolidon, các màng polyme khác giải phóng từ từ	0 - 10
Chất dẫn ưa nước	nước	0 - 99

Các nhũ tương trong các chế phẩm theo sáng chế có thể được làm ổn định bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất điện ly trùng hợp từ nhóm bao gồm các polyacrylat liên kết ngang, như carbome và PEMULEN® (Lubrizol). Các pemulen là các copolyme phân tử lượng cao của axit acrylic và alkyl metacrylat mạch dài liên kết ngang với alyl ete của pentaerytritol. Chúng chứa không ít hơn 52% và không nhiều hơn 62% nhóm axit carboxylic. Độ nhớt của chất phân tán chứa nước 1,0% đã được trung hòa nằm trong khoảng từ 9.500 đến 26.500 xentipoa (từ 0,95 Pa.s đến 2,65 Pa.s). Các chất nhũ hóa bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polysorbat-80, POE-40-stearat, polysorbat-20, polysorbat-40, polysorbat-60, và hỗn hợp của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4% hoặc nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2,0% trọng lượng của chế phẩm này.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa chất dẫn ưa béo, ví dụ, dầu thầu dầu, squalan, dietylen glycol monoetyl ete, propylen glycol, isostearyl isostearat, isopropyl myristat, dipropylen glycol dimetyl ete, dietylen glycol, dipropylen glycol, dầu khoáng, dầu silicon, caprylic/capric triglyxerit, rượu xetylic, rượu stearylic, và hỗn hợp của chúng. Chất dẫn ưa béo có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 85%, hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 50%, hoặc nằm trong khoảng từ 2% đến 15% trọng lượng.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất trung hòa như natri hydroxit và các bazơ hữu cơ với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2,5% trọng lượng.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm này có thể chứa chất làm dịu như carboxymetylxenluloza natri, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyllic, povidon, glycerin, propylen glycol, PEG 300, PEG 400, và hỗn hợp của chúng. Chất làm dịu có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10%, hoặc khoảng 2%, 5%, 7%, hoặc 9%, trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa chất tạo trương lực như natri clorua, glycerin, manitol, kali clorua, erytritol, và hỗn hợp của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4% hoặc nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều chất đệm. Các chất đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phosphat, các xitrat, các axetat, các borat, và hỗn hợp của chúng. Lượng thành phần đệm được sử dụng là đủ để duy trì độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 6 đến 8, hoặc nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5. Theo các phương án nhất định, chất đệm có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2,0% trọng lượng.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm chứa chất làm đặc hoặc chất tạo nhót. Chất tạo nhót có thể được chọn từ nhóm bao gồm carbome, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, rượu polyvinyllic, gồm zanthan, và hỗn hợp của chúng. Chất tạo nhót có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4% hoặc với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3,0% trọng lượng.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm chứa chất hòa tan hoặc chất làm tăng độ hòa tan. Chất hòa tan hoặc chất làm tăng độ hòa tan có thể được chọn từ nhóm bao gồm xyclodextrin, alpha-yclodextrin, beta-yclodextrin, gama-yclodextrin, hydroxypropyl-beta-yclodextrin, sulfobutyl ete- β -yclodextrin (Captisol®) và hỗn hợp của chúng. Chất hòa tan hoặc chất làm tăng độ hòa tan có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10%. Theo một số phương án, chất hòa tan hoặc chất làm tăng độ hòa tan có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 7,0%. Theo

một số phương án, chất hòa tan hoặc chất làm tăng độ hòa tan có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 4% trọng lượng.

Chế phẩm này có thể được dùng khu trú ở dạng dung dịch (tức là dạng giọt), kem bôi, thuốc mỡ, màng, hoặc dạng tương tự. Chế phẩm có thể được dùng cho mắt trái, mắt phải, hoặc cả hai mắt. Nếu chế phẩm này được dùng ở dạng dung dịch, thì giọt dung dịch cần phải phân tán một cách dễ dàng khi tiếp xúc với dung dịch nước mắt.

Các chế phẩm theo sáng chế, hoặc được sử dụng trong sáng chế, có thể chứa một hoặc nhiều thành phần khác với lượng hữu hiệu để tạo ra một hoặc nhiều đặc tính có ích và/hoặc có lợi. Ví dụ, mặc dù các chế phẩm hiện nay có thể hầu như không chứa các thành phần bảo quản được bổ sung vào, theo các phương án khác, các chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu của các thành phần bảo quản. Các ví dụ về các thành phần bảo quản này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PURITE® (do Allergan, Irvine, CA cung cấp), chất bảo quản chứa amoni bậc bốn như benzalkoni clorua ("BAC" hoặc "BAK") và polyoxame; chất bảo quản chứa diguanuadiguanua như polyhexametylen diguanuadiguanua (PHMB); metyl và etyl paraben; hexetidín; các thành phần clorit, như clo dioxit đã được làm ổn định, clorit kim loại và các chất tương tự; các chất bảo quản khác dùng được trong nhãn khoa và hỗn hợp của chúng. Nồng độ của thành phần bảo quản, nếu có mặt, trong các chế phẩm này là nồng độ hữu hiệu để bảo quản chế phẩm, và (tùy theo bản chất của chất bảo quản cụ thể được sử dụng) thường và nhìn chung được sử dụng trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 4,0% thể tích hoặc khoảng 0,1% đến 2,0% thể tích.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm này có thể ở dạng màng, như màng hút giữ hoặc màng giải phóng từ từ. Chất lỏng mà khô để tạo ra màng cũng được dự tính. Nếu màng được sử dụng, thì màng này thường có kích thước nằm trong khoảng ít nhất khoảng 0,5mm × 0,5mm, thường nằm trong khoảng từ 3mm đến 10mm × từ 5mm đến 10mm với độ dày nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 1,0mm để dễ xử lý. Kích thước và hình dạng của màng có thể được sử dụng để kiểm soát tốc độ giải phóng. Các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất tạo màng như acrylat/octylacrylamit copolyme, poly(etil acrylat, metyl metacrylat), chitosan, rượu polyvinyllic, polyisobutylen, polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat copolyme, gôm silic, polyvinylpyrrolidon,

các màng polyme khác giải phóng từ từ, và hỗn hợp của chúng. Chất tạo màng này có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10% trọng lượng.

Tần suất, khoảng thời gian, và liều lượng dùng được xác định bởi thầy thuốc kê đơn. Liều lượng có thể thay đổi tùy theo dạng liều. Nếu chế phẩm là dung dịch, ví dụ, 1, 2, 3, hoặc nhiều giọt có thể được dùng cho mỗi mắt mỗi lần dùng. Tần suất dùng có thể là một hoặc nhiều lần một ngày (như một lần, hai lần, ba, hoặc bốn hoặc nhiều lần một ngày), hai tuần một lần, và/hoặc hằng tháng. Khoảng thời gian dùng có thể kéo dài đến khi tình trạng bệnh lý cần được điều trị được giải quyết, tức là cho đến khi một hoặc nhiều triệu chứng về tình trạng bệnh lý ở mắt thuyên giảm hoặc được loại bỏ. Do đó, chế phẩm này có thể được dùng trong nhiều giờ, nhiều ngày, nhiều tuần, nhiều tháng, và nhiều năm.

Triệu chứng được xem là thuyên giảm nếu nó được ngăn ngừa, giảm hoặc loại bỏ. Triệu chứng được ngăn ngừa ở bệnh nhân mà thường mắc triệu chứng cụ thể liên quan đến tình trạng bệnh lý ở mắt (hoặc nếu các bệnh nhân ở điều kiện tương tự thường mắc triệu chứng cụ thể) và bệnh nhân này không cảm thấy triệu chứng đó sau khi dùng chế phẩm theo sáng chế. Sự thuyên giảm của triệu chứng được xem là đạt được nếu giảm 5%, 10%, 20%, 50%, 75%, 90% hoặc giảm nhiều hơn mức độ nghiêm trọng hoặc khoảng thời gian kéo dài của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý ở mắt, ở bệnh nhân. Việc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý ở mắt đạt được khi tình trạng bệnh lý đó không còn hoặc hầu như không còn ở bệnh nhân.

Các chế phẩm theo các phương án nhất định của sáng chế kết hợp chất gây tê tại chỗ, mà có thể được chọn từ nhóm bao gồm ambucain, amolanon, amylocain, benoxinat, benzocain, betoxycain, biphenamin, bupivacain, butacain, butamben, butanilicain, butetamin, butoxycain, carticain, cloprocain, cocaetylen, cocain, xyclometycain, dibucain, dimethysoquin, dimethocain, diperodon, dyxyclonin, ecgonidin, ecgonin, etyl clorua, etidocain, beta-eucain, euproxin, fenalcomin, formocain, hexylcain, hydroxytetracain, isobutyl p-aminobenzoat, leucinocain mesylat, levoadrol, lidocain, mepivacain, meprylcain, metabutoxycain, metyl clorua, myrtecain, naepain, octacain, orthocain, oxethazain, paretoxycain, phenacain, phenol,

piperocain, piridocain, polidocanol, pramoxin, prilocain, procain, propanocain, proparacain, propipocain, propoxycain, psuedococain, pyrocain, ropivacain, rượu salixylic, tetracain, tolycain, trimecain, zolamin, và các muối của chúng. Nồng độ của chất gây mê tại chỗ trong các chế phẩm theo sáng chế có thể là hữu hiệu để điều trị bệnh, nghĩa là nồng độ là thích hợp để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mà không gây hại cho bệnh nhân.

Các chế phẩm này có thể còn chứa tác nhân chống viêm chấp nhận được trong nhãn khoa, như thuốc kháng viêm không steroid bất kỳ (NSAID) với lượng hữu hiệu để làm thuyên giảm bệnh viêm ở mắt. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm các tác nhân ức chế enzym xycloxygenaza (COX)-1 và/hoặc xycloxygenaza (COX)-2, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các axit propionic như naproxen, flurbiprofen, oxaprozin, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen; ketorolac trometamin; các chất dẫn xuất của axit axetic như sulindac, indomethaxin, và etodolac; các axit phenylaxetic như diclofenac, bromfenac, và suprofen; các tiền dược chất arylaxetic như nepafenac, và amfenac; các axit salixylic, như aspirin, salsalat, diflunisal, cholin magie trisalixylat (CMT); các chất dẫn xuất para-aminophenol như axetaminophen; các naphthylalkanon như nabumeton; các chất dẫn xuất của axit enolic như piroxicam và meloxicam; các femanat như axit mefenamic, meclofenamat và axit flufenamic; các axit pyrolaxetic như tolmetin; và các pyrazolon như phenylbutazon; các chất ức chế COX-2 chọn lọc như celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, và luaricoxib; kể cả tất cả các este và các muối dược dụng của chúng. Tác nhân chống viêm steroid cũng có thể được đưa vào, theo các phương án nhất định, và có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydrocortison, cortison, prednisolon, và prednison.

Các tác nhân kháng vi sinh vật thích hợp để sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thuốc kháng sinh như các aminoglycosit như gentamycin, kanamycin, neomycin, và vancomycin; các amphenicol như cloramphenicol; các xephalosporin, như cefazolin HCl; các penixilin như ampixilin, penixilin, carbenixilin, oxyxilin, methixilin; các lincosamit như lincomycin; thuốc kháng sinh polypeptit như polymixin và baxitraxin; các tetraxyclin như tetraxyclin; quinolon như xiproflaxin, v.v.; các sulfonamit như cloramin T; và các sulfon như axit sulfanilic ở dạng ưa nước; cũng như các thuốc kháng virus, ví dụ axyclovir,

ganxyclovir, vidarabin, azidothymidin, dideoxyinosin, và dideoxyxytosin. Các tác nhân diệt nấm và các tác nhân kháng vi sinh vật thích hợp khác để dùng trong nhãn khoa cũng được dự tính theo sáng chế.

Bảng 2, 3, và 4 lần lượt liệt kê các loại thuốc nhỏ mắt, kem bôi, và các chế phẩm dạng màng, làm ví dụ minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

BẢNG 2

Thành phần	Chức năng	% trọng lượng
Testosteron	hoạt chất	0,03
Dầu thầu dầu	chất dẫn ưa béo	2,0
Pemulen TR-1	chất nhũ hóa	0,15
Polysorbat 80	chất nhũ hóa	0,1
Natri hydroxit	chất trung hòa	lượng vừa đủ để độ pH=7,3
Glyxerin	chất làm dịu/chất tạo trương lực	1,0
Manitol	trương lực	2,0
PURITE®	chất bảo quản	0,01
Nước	chất dẫn ưa nước	lượng vừa đủ đến 100

BẢNG 3

Thành phần	Chức năng	% trọng lượng
Testosteron	hoạt chất	0,05
Squalan	chất dẫn ưa béo	12,0

Dietylen glycol monoetyl ete	chất dẫn ưa béo	3,0
Pemulen TR-1	chất nhũ hóa	0,1
Polsorbat 80	chất nhũ hóa	0,1
Carbome	chất làm đặc	0,1
Natri hydroxit	chất trung hòa	lượng vừa đủ để độ pH= 6,5
PURITE®	chất bảo quản	0,01
Nước	chất dẫn ưa nước	lượng vừa đủ đến 100

BẢNG 4

Thành phần	Chức năng	% trọng lượng
Testosteron	hoạt chất	0,05
Squalan	chất dẫn ưa béo	10
Dietylen glycol monoetyl ete	chất dẫn ưa béo	10
Pemulen TR-2	chất nhũ hóa	0,2
Glyxerin	chất dẻo hóa	4,0
Rượu isostearylic	chất dẻo hóa	1,0
Copolyme acrylat/octylacrylamit	chất tạo màng	2,5
Carbome	chất làm đặc	0,1
Natri hydroxit	chất trung hòa	lượng vừa đủ để

		độ pH= 6,5
PURITE®	chất bảo quản	0,01
Nước	chất dẫn ưa nước	lượng vừa đủ đến 100

Bảng 5 và Bảng 6 trình bày các chế phẩm làm ví dụ minh họa bổ sung không làm giới hạn sáng chế được dự tính khi áp dụng sáng chế.

Bảng 5

Thành phần	Loại	Chế phẩm A	Chế phẩm B
Testosteron	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	0,02	0,03
Dầu thầu dầu	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	0,25	0,5
Polyoxyl 40 stearat	Không tìm thấy, dược điển châu Âu	0,25	0,5
Polysorbat 80	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	0,25	0,5
Sulfobutyl ete- β -xyclodextrin (Captisol [®])		0,25	0,3
Glyxerin	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	1,5	1,5
Carbome copolyme loại A (Pemulen [™] TR2)	Không tìm thấy	0,1	0,1
Axit boric	Không tìm thấy	0,6	0,6
Natri hydroxit	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4
Nước tinh khiết	Dược điển Mỹ, dược điển châu Âu	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ

Bảng 6

	C	D	E	F	G
Thành phần	% (trọng lượng)	% (trọng lượng)	% (trọng lượng)	% (trọng lượng)	% (trọng lượng)
Testosteron	0,01	0,02	0,03	0,1	0,3
Dầu thầu dầu	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polyoxyl 40 stearat	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polysorbat 80	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sulfobutyl ete- β -xyclodextrin (Captisol [®])	0,12	0,25	0,36	1,25	3,75
Glyxerin	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Carbome copolyme loại A (Pemulen [™] TR2)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Axit boric	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Natri hydroxit	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4	lượng vừa đủ đến độ pH=7,4
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Ví dụ điều trị

Một người đàn ông 50 tuổi có hai mắt đều bị đỏ, bị viêm và bị kích ứng. Người đàn ông này được chẩn đoán mắc bệnh viêm mí mắt và được điều trị bằng chế phẩm

nêu trong Bảng 2. Sau 3 ngày điều trị bệnh, các triệu chứng giảm và sau 1 tuần điều trị bệnh, hết hẳn các triệu chứng.

Ví dụ 2

Ví dụ điều trị khác

Một người phụ nữ 55 tuổi đã qua giai đoạn mãn kinh có cả hai mắt bị kích ứng, đỏ và có dử mắt. Người phụ nữ này được chẩn đoán mắc bệnh viêm mí mắt và được điều trị bằng chế phẩm nêu trong Bảng 3. Sau 2 ngày, người phụ nữ này thấy giảm kích ứng và bớt đỏ và trong vòng 1 tuần hết hẳn các triệu chứng.

Ví dụ 3

Ví dụ điều trị khác

Một người đàn ông 47 tuổi được chẩn đoán mắc bệnh viêm mí mắt. Người đàn ông này được điều trị bằng chế phẩm nêu trong Bảng 4 trong 2 tuần và chấm dứt hoàn toàn tất cả các triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý này.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, tất cả các số biểu thị lượng của thành phần, các tính chất như phân tử lượng, các điều kiện phản ứng, và các dấu hiệu khác dùng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ cần phải được hiểu là được thay đổi trong mọi trường hợp do có thuật ngữ “khoảng”. Do đó, trừ khi có quy định khác, các thông số bằng số nêu trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo là gần đúng và có thể thay đổi tùy theo các tính chất mong muốn đạt được theo sáng chế. Ít nhất, và không nhằm giới hạn việc áp dụng học thuyết tương đương đối với phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ, mỗi thông số bằng số ít nhất cần phải được hiểu theo số gồm các con số đáng kể được đưa ra và bằng cách áp dụng các kỹ thuật làm tròn số thông thường. Dù khoảng số và các thông số thể hiện phạm vi của sáng chế là gần đúng, thì các trị số nêu trong các ví dụ cụ thể được thông báo ở dạng chính xác nhất có thể. Tuy nhiên, trị số bất kỳ vốn bao hàm cả sai số nhất định tất yếu do độ lệch chuẩn thấy ở các phép đo thử nghiệm tương ứng.

Các thuật ngữ “một”, “cái”, “này” và các quán từ tương tự dùng trong bản mô tả sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo) cần phải

được hiểu bao trùm cả nghĩa số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc rõ ràng mâu thuẫn với ngữ cảnh. Việc nêu các khoảng trị số trong bản mô tả này chỉ là cách vắn tắt để nêu từng trị số riêng biệt trong khoảng đó. Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả, từng trị số riêng biệt được đưa vào bản mô tả này như từng trị số được nêu một cách riêng rẽ. Tất cả các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc rõ ràng là trái với ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc từ ngữ để làm ví dụ (“như” chẳng hạn) theo sáng chế nhằm minh họa rõ hơn sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ. Cần phải hiểu rằng ngôn ngữ của bản mô tả này không biểu thị dấu hiệu bất kỳ nào không được bảo hộ mà lại là dấu hiệu quan trọng đối với việc áp dụng sáng chế.

Cần phải hiểu rằng việc nhóm các dấu hiệu thay thế hoặc các phương án thay thế theo sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của nó. Mỗi thành viên của nhóm có thể được viện dẫn đến và được yêu cầu bảo hộ một cách riêng rẽ hoặc theo cách kết hợp bất kỳ với các thành viên khác của cùng nhóm hoặc các dấu hiệu khác có trong bản mô tả này. Dự tính rằng một hoặc nhiều thành viên của nhóm có thể được đưa vào, hoặc loại bỏ khỏi, nhóm vì lý do thuận tiện và/hoặc khả năng bảo hộ sáng chế. Khi thực hiện việc đưa vào hoặc loại bỏ bất kỳ, bản mô tả này được cho rằng bao gồm nhóm như đã được thay đổi, do đó đáp ứng yêu cầu bộc lộ trong bản mô tả này tất cả các nhóm Markush dùng trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Sáng chế theo các phương án nhất định của nó đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Tất nhiên, các thay đổi đối với các phương án đã được bộc lộ này sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sau khi đọc phần mô tả nêu trên. Các tác giả sáng chế mong muốn người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này áp dụng các thay đổi đó nếu thích hợp, và các tác giả sáng chế dự tính rằng sáng chế sẽ được áp dụng theo cách khác với cách đã được bộc lộ cụ thể trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các sửa đổi và các phương án tương đương với đối tượng nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo như được pháp luật cho phép. Hơn thế nữa, cách kết hợp bất kỳ của các yếu tố nêu trên theo tất cả các phương án có thể của

chúng được bao hàm trong sáng chế này trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc rõ ràng là trái với ngữ cảnh.

Sáng chế theo các phương án cụ thể đã được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn được minh họa tiếp trong các điểm yêu cầu bảo hộ bằng cách sử dụng thuật ngữ bao gồm hoặc chủ yếu bao gồm. Nếu được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ, cho dù là các điểm yêu cầu bảo hộ lúc nộp đơn hoặc được bổ sung vào mỗi lần sửa đổi, thì thuật ngữ chuyển tiếp “chứa” loại trừ dấu hiệu, bước, hoặc thành phần bất kỳ không được nêu rõ trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Thuật ngữ chuyển tiếp “chủ yếu bao gồm” giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ ở các nguyên liệu hoặc các bước đã được nêu cụ thể và các dấu hiệu mà không ảnh hưởng đáng kể đến (các) tính chất cơ bản và mới. Các phương án theo sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách đó vốn được bộc lộ và minh họa hoặc được bộc lộ và minh họa một cách rõ ràng trong bản mô tả này.

Cuối cùng, cần phải hiểu rằng các phương án của sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa các nguyên lý của sáng chế. Các sửa đổi khác mà có thể áp dụng được đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Vì vậy, để làm ví dụ, nhưng không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế, các dạng lựa chọn khác theo sáng chế có thể được áp dụng theo bản mô tả này. Do đó, sáng chế không chỉ giới hạn ở nội dung như đã được thể hiện và mô tả một cách cụ thể.

Sáng chế theo các phương án cụ thể đã được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể được giới hạn trong các điểm yêu cầu bảo hộ bằng cách sử dụng thuật ngữ bao gồm hoặc chủ yếu bao gồm. Nếu được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ, dù là các điểm yêu cầu bảo hộ nộp đơn hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ được bổ sung theo sửa đổi, thì thuật ngữ chuyển tiếp “chứa” loại trừ dấu hiệu, bước, hoặc thành phần bất kỳ không được nêu rõ trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Thuật ngữ chuyển tiếp “chủ yếu bao gồm” giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ ở các nguyên liệu hoặc các bước cụ thể và nội dung mà về cơ bản không ảnh hưởng đến (các) tính chất cơ bản và mới của sáng chế. Các phương án của sáng chế được yêu cầu bảo hộ vốn được bộc lộ và minh họa hoặc đã được bộc lộ và minh họa một cách rõ ràng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Nhũ tương dùng cho mắt chứa thành phần hoạt tính, thành phần hoạt tính này bao gồm lượng hữu hiệu về mặt sinh lý của testosterone, và dầu thầu dầu, trong đó nhũ tương nêu trên là thích hợp để dùng khu trú cho mắt; và trong đó testosterone này có mặt trong nhũ tương với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến khoảng 0,30% trọng lượng.
2. Nhũ tương theo điểm 1, trong đó testosterone có mặt trong nhũ tương với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến khoảng 0,10% trọng lượng.
3. Nhũ tương theo điểm 1, trong đó testosterone có mặt trong nhũ tương với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến khoảng 0,05% trọng lượng.
4. Nhũ tương theo điểm 1, trong đó nhũ tương này còn chứa thành phần khác được chọn từ nhóm bao gồm chất làm đặc, chất trung hòa, chất nhũ hóa, chất đệm, chất tạo trương lực, chất làm dịu, chất bảo quản, chất dẻo hóa, chất hút giữ, chất tạo màng, và hỗn hợp của chúng.
5. Nhũ tương theo điểm 1, trong đó nhũ tương này còn chứa chất làm tăng độ hòa tan.
6. Nhũ tương dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó dầu thầu dầu có mặt trong nhũ tương với lượng khoảng 0,25% trọng lượng.