



(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) 
1-0022093

(51)⁷ **A61K 9/00, 9/107**

(13) **B**

(21)	1-2014-02126	(22)	07.12.2012		
(86)	PCT/US2012/068615	07.12.2012	(87)	WO2013/086449	13.06.2013
(30)	61/568,089	07.12.2011	US		
	61/625,401	17.04.2012	US		
(45)	25.11.2019	380	(43)	25.12.2014	321
(73)	ALLERGAN, INC. (US) 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America				
(72)	VEHIGE, Joseph G. (US), SIMMONS, Peter A. (US)				
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)				

(54) **CHẾ PHẨM, DƯỢC PHẨM VÀ NHŨ TƯƠNG HỮU DỤNG LÀM NƯỚC MẮT
NHÂN TẠO ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH KHÔ MẮT**

(57) Sáng chế đề xuất nhũ tương không chứa muối dùng để điều trị bệnh khô mắt và tình trạng bệnh lý khác ở mắt, trong đó nhũ tương này chứa dầu thầu dầu và không chứa dầu oliu kéo dài TBUT và tạo cảm giác dễ chịu hơn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất nước mắt nhân tạo thích hợp để điều trị hội chứng khô mắt và các tình trạng bệnh lý khác ở mắt người hoặc các động vật khác có vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các triệu chứng điển hình của bệnh viêm giác-kết mạc hoặc bệnh khô mắt bao gồm cảm giác khô, bỏng rát, và cảm giác mắt có sạn mà có thể khó chịu hơn vào ban ngày. Các triệu chứng còn có thể được mô tả là ngứa, dăm ngứa, bị kim châm hoặc mỏi mắt. Các triệu chứng khác bao gồm đau, đỏ, cảm giác gãi, và tức sau mắt. Tổn thương đối với bề mặt mắt do bệnh khô mắt làm tăng cảm giác khó chịu và mức độ miễn cảm với ánh sáng chói và thường cả hai mắt đều bị ảnh hưởng.

Vì việc nháy mắt sẽ giúp cho nước mắt bao phủ bề mặt mắt, nên các triệu chứng trở nên xấu đi do các hoạt động mà trong đó tốc độ nháy mắt giảm do việc sử dụng mắt kéo dài. Các hoạt động này bao gồm đọc, sử dụng máy tính, lái xe hoặc xem vô tuyến kéo dài. Các triệu chứng gia tăng ở các vùng có gió, bụi hoặc khói, trong các môi trường khô, ở độ cao kể cả máy bay, vào những ngày có độ ẩm thấp, và ở các vùng sử dụng máy điều hòa nhiệt độ, quạt, hoặc lò sưởi. Các triệu chứng này đỡ nghiêm trọng hơn khi thời tiết mát, mưa, hoặc có sương mù, và ở những nơi ẩm. Hầu hết những người mắc bệnh khô mắt đều bị kích ứng nhẹ với tác dụng không kéo dài. Tuy nhiên, nếu tình trạng này không được điều trị hoặc trở nặng, thì nó có thể gây ra biến chứng làm tổn thương mắt, khiến thị lực bị ảnh hưởng hoặc có thể làm mất thị lực.

Mắc bệnh khô mắt trong khoảng thời gian kéo dài có thể dẫn tới trầm nhẹ trên bề mặt của mắt. Ở các ca diễn tiến, biểu mô trải qua các thay đổi bệnh lý, cụ thể là dị sản tế bào biểu mô có vảy và mất tế bào có chân đôi khi do hoạt hóa của các tế bào T kháng lại

các tế bào này. Một số trường hợp nghiêm trọng khiến bề mặt giác mạc dày lên, mài mòn giác mạc, giác mạc lắng đọng canxi có đốm, lồi biểu mô, loét giác mạc, tạo mạch mới ở giác mạc, gây sẹo giác mạc, làm mỏng giác mạc, và thậm chí thủng giác mạc. Sự bất thường ở lớp bất kỳ trong ba lớp nước mắt mà khiến màng nước mắt không ổn định có thể gây ra các triệu chứng của bệnh viêm giác mạc do khô mắt.

Bệnh viêm giác-kết mạc khô thường là do không tạo ra đủ nước mắt. Lớp nước mắt trong nước bị tác động, gây thiếu nước mắt trong nước hoặc giảm tiết nước mắt. Tuyến nước mắt không tạo ra đủ nước mắt để giữ toàn bộ kết mạc và giác mạc phủ bởi một lớp hoàn chỉnh. Điều này thường xảy ra ở người lã ra là khỏe mạnh. Tuổi cao đi kèm với hiện tượng giảm nước mắt. Hiện tượng này thường gặp nhất ở phụ nữ đã mãn kinh. Nguyên nhân bao gồm tự phát, bệnh không có nước mắt bẩm sinh, bệnh khô mắt, cắt bỏ tuyến nước mắt, và cắt bỏ dây thần kinh cảm giác. Trong các trường hợp hiếm có, nó có thể là triệu chứng của các bệnh lý mạch máu collagen, bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh u hạt Wegener, và bệnh ban đỏ toàn thân. hội chứng Sjögren và các bệnh tự miễn liên quan đến hội chứng Sjögren cũng là các tình trạng bệnh lý liên quan đến thiếu nước mắt trong nước. Các thuốc như isotretinoin, thuốc an thần, thuốc lợi tiểu, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, chất kháng histamin, thuốc chống ngạt mũi, chất chẹn beta, phenothiazin, atropin, và thuốc phiện làm giảm đau như morphin có thể gây ra hoặc làm cho tình trạng bệnh lý này nặng hơn. Hiện tượng thâm nhiễm tuyến nước mắt do bệnh sáoit hoặc khối u, hoặc chứng xơ hóa sau khi chiếu xạ đối với tuyến nước mắt cũng có thể gây ra tình trạng bệnh lý này.

Nguyên nhân của bệnh viêm giác-kết mạc khô cũng có thể là thành phần nước mắt bất thường khiến làm bay hơi nhanh hoặc phá hủy sớm nước mắt. Nếu được gây ra bởi hiện tượng bay hơi nhanh, nó được gọi là bệnh khô mắt do bay hơi. Trong tình trạng bệnh lý này, mặc dù tuyến nước mắt tạo ra lượng vừa đủ nước mắt, tốc độ bay hơi của nước mắt là quá nhanh. Có hiện tượng mất nước khỏi nước mắt nên khiến cho nước mắt quá

"mặn" hoặc ưu trương. Kết quả là, toàn bộ kết mạc và giác mạc không thể được phủ hoàn toàn bằng lớp nước mắt trong một số hoạt động nhất định hoặc trong các môi trường nhất định.

Lão hóa là một trong số nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh khô mắt. Điều này là do lượng nước mắt sản sinh ra giảm theo lứa tuổi. Nó có thể bị gây ra bởi bỏng nhiệt hoặc bỏng hóa chất, hoặc bởi adenovirut. Các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường cũng chịu nguy cơ cao đối với bệnh khô mắt.

Tổn thương ở mắt hoặc các vấn đề khác với mắt hoặc mí mắt, như mắt lồi ra hoặc mí mắt sụp xuống, có thể gây ra bệnh viêm giác-kết mạc khô. Các rối loạn ở mí mắt có thể làm suy yếu động tác chớp mắt phức tạp cần thiết để làm chảy nước mắt ra.

Khoảng một nửa số người mang kính áp tròng mắc bệnh khô mắt. Sở dĩ như vậy là do kính áp tròng mềm, mà nổi trên màng nước mắt phủ giác mạc, hấp thụ nước mắt ở mắt. Bệnh khô mắt còn xảy ra hoặc trở nên xấu đi sau khi các phẫu thuật khúc xạ, trong các phẫu thuật đó dây thần kinh của giác mạc bị cắt khi tạo ra vạt giác mạc, vì thần kinh của giác mạc kích thích tiết nước mắt. Bệnh khô mắt do các quy trình này gây ra thường biến mất sau vài tháng.

Tính bất thường của lớp nước mắt lipit do nguyên nhân là bệnh viêm mí mắt và chứng đỏ mắt và các bất thường ở lớp nước mắt nhầy do nguyên nhân là thiếu vitamin A, bệnh mắt hột, bệnh viêm giác-kết mạc do bệnh bạch hầu, các rối loạn niêm mạc da và một số thuốc nhất định dùng tại chỗ có thể gây ra bệnh khô mắt hoặc bệnh viêm giác-kết mạc khô.

Mắt khô thường có thể được chẩn đoán chỉ theo triệu chứng. Thử nghiệm có thể xác định được cả định lượng và chất lượng của nước mắt. Xét nghiệm khe sáng có thể được thực hiện để chẩn đoán bệnh khô mắt và để chứng minh tổn thương bất kỳ ở mắt. Thử nghiệm Schirmer có thể đo lượng hơi ẩm tẩm mắt. Thử nghiệm này là hữu dụng để xác định mức độ nặng của tình trạng bệnh lý này.

Có thể áp dụng nhiều hướng điều trị, như: tránh các yếu tố làm trầm trọng hơn, kích thích và bổ sung nước mắt, tăng mức độ duy trì nước mắt, và làm sạch mí mắt và điều trị bệnh viêm mắt. Đối với các ca nhẹ và vừa phải, việc bôi trơn bổ sung là phần quan trọng nhất của việc điều trị bệnh. Việc sử dụng nước mắt nhân tạo vài giờ một lần có thể làm thuyên giảm tạm thời.

Dầu bôi trơn nước mắt có thể được dùng trong ngày, nhưng chúng thường được sử dụng khi đi ngủ do thị lực kém sau khi dùng. Chúng chứa vazolin trắng, dầu khoáng, và các chất làm trơn tương tự. Chúng được dùng ở dạng chất làm trơn và chất làm mềm. Tùy theo mức độ nặng của tình trạng bệnh lý, dầu bôi có thể được dùng từ vài giờ một lần đến chỉ dùng khi đi ngủ. Không nên dùng dầu bôi với kính áp tròng. Bệnh viêm xuất hiện khi tính ưu trương của màng nước mắt có thể bị triệt bởi steroid nhẹ dùng tại chỗ hoặc bằng chất ức chế miễn dịch dùng tại chỗ như cyclosporin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất nhũ tương làm nước mắt nhân tạo có thành phần như sau:

Bảng I

[1] POLYSORBAT 80	0,5	% trọng lượng	Có hoạt tính
Loại: NF Ph Eur			
[2] NATRI CARBOXYMETYLXENLULOZA (ĐỘ NHỚT THẤP 7LFPH)	0,5	% trọng lượng	Có hoạt tính
Loại: Ph Eur USP			
[3] GLYXERIN	1,0	% trọng lượng	Có hoạt tính
Loại: Ph Eur USP			
[4] PURIT	0,01	% trọng lượng	Chất bảo quản
Loại:			
AXIT BORIC	0,6	% trọng lượng	Dung dịch đệm
Loại: NF Ph Eur			

[5] PEMULEN TR-2	0,1	% trọng lượng	Chất làm ổn định
Loại: NF			
[6] DẦU THẦU DẦU	0,25	% trọng lượng	Tá dược
Loại: Eur Ph USP			
ERYTRITOL	0,25	% trọng lượng	Tá dược
Loại: NF Ph Eur			
LEVOCARNITIN	0,25	% trọng lượng	Tá dược
Loại: Ph Eur USP			
[7] NATRI HYDROXIT	7,3	độ pH	Điều chỉnh độ pH
Loại: NF Ph Eur			
[8] NƯỚC ĐỀ TIÊM/NƯỚC CÁT	100	% trọng lượng	Điều chỉnh đến vừa đủ
Loại: USP			
[1] PM#12783: Polysorbat 80 siêu tinh luyện do CRODA cung cấp. Chất nhũ hóa và chất làm dịu chính.			
[2] Chất làm dịu			
[3] Chất làm dịu và tác nhân ưu trương			
[4] Phức oxycloxo đã được làm ổn định (Purit): bổ sung vào theo trị số thử nghiệm.			
[5] Pemulen TR-2NF (carbome copolyme loại A, đã thử nghiệm theo Dược điển Châu Âu). Chất nhũ hóa phụ.			
[6] Chất dẫn ưa béo.			
[7] Độ pH đích 7,3			
[8] Chất dẫn ưa nước.			

Thành phần theo Bảng I bao gồm nồng độ của các hoạt chất và/hoặc các tá dược như được bộc lộ nêu trên mà có thể có mặt với nồng độ thay đổi từ trị số nêu trên. Sự thay đổi có thể là sao cho lượng là “khoảng” trị số nêu trên chừng nào lượng đó được cơ quan quản lý như FDA hoặc EMEA chấp thuận là tương đương về mặt sinh học.

Các chế phẩm có thể được bảo quản hoặc không được bảo quản (không chứa Purite®), như phiên bản liều đơn vị. Phiên bản này sẽ giống như thành phần nêu trong Bảng 1, chỉ khác là nó không chứa Purite®.

Một số phương án của sáng chế được bao gồm trong các đoạn dưới đây:

- 1) Dược phẩm hữu dụng làm nước mắt nhân tạo, mà là nhũ tương không có muối chứa dầu thầu dầu và đặc biệt loại trừ dầu oliu và chứa ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat, carboxymetylxenluloza và glyxerin.
- 2) Dược phẩm theo đoạn 1, trong đó hỗn hợp này chứa dầu thầu dầu với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng.
- 3) Dược phẩm theo các đoạn từ 1 đến 2, trong đó dầu thầu dầu là dầu duy nhất trong nhũ tương.
- 4) Dược phẩm theo các đoạn từ 1 đến 3, trong đó dầu thầu dầu được nhũ hóa trong pha nước.
- 5) Dược phẩm theo đoạn 4, trong đó dầu thầu dầu có mặt với lượng khoảng 0,25% trọng lượng.
- 6) Dược phẩm theo các đoạn từ 4 đến 5, còn bao gồm chất nhũ hóa chính và chất nhũ hóa phụ.
- 7) Dược phẩm theo các đoạn từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa chất bảo quản.
- 8) Dược phẩm theo đoạn 7, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm PURITE và benzalkoni clorua.
- 9) Dược phẩm theo đoạn 8, trong đó chất bảo quản là PURITE có mặt ở nồng độ khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích.
- 10) Nhũ tương để dùng trong việc điều trị bệnh khô mắt, trong đó nhũ tương không có muối và chứa dầu thầu dầu, polysorbat 80, carboxymetylxenluloza và glyxerin.

11) Dược phẩm theo đoạn 10, trong đó nhũ tương còn chứa chất nhũ hóa pemulin.

12) Nhũ tương theo đoạn 10 đến 11, trong đó nhũ tương này còn chứa erytritol và levocarnitin.

13) Nhũ tương để điều trị bệnh khô mắt như được thể hiện trong Bảng 1.

14) Dược phẩm để điều trị bệnh khô mắt hoặc bệnh viêm giác-kết mạc khô, trong đó dược phẩm này chứa polysorbat 80 với lượng khoảng 0,5% trọng lượng, carboxymethylxenluloza với lượng khoảng 0,5% trọng lượng, glyxerin với lượng khoảng 1,0% trọng lượng, axit boric với lượng khoảng 0,6% trọng lượng, pemulin với lượng khoảng 0,1% trọng lượng, dầu thầu dầu với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, erytritol với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, levocarnitin với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, natri hydroxit để điều chỉnh độ pH đến 7,3 và nước.

15) Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này còn chứa 0,01% Purite®.

16) Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này được dùng tại chỗ cho mắt mắc bệnh khô mắt.

17) Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này được dùng tại chỗ cho mắt để làm thuyên giảm triệu chứng của bệnh khô mắt.

18) Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này được dùng tại chỗ cho mắt để ngăn ngừa hội chứng khô mắt.

Các thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “liều hữu hiệu” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng đủ để đạt được kết quả mong muốn đối với quy trình này hoặc tình trạng bệnh lý này, và theo đó sẽ phụ thuộc vào thành phần và kết quả mong muốn. Tuy nhiên, khi đã biết tác dụng mong muốn, việc xác định lượng hữu hiệu là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thuật ngữ “công thức”, “dược phẩm”, và “chế phẩm” được dùng trong bản mô tả này là các thuật ngữ tương đương để chỉ chế phẩm thích hợp để dùng làm thuốc (tức là tạo ra tác dụng điều trị bệnh cũng như có các tính chất dược động học hoặc độc học chấp nhận được).

Thuật ngữ “phòng ngừa” được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc làm giảm tần suất xuất hiện các triệu chứng trên da (ví dụ, nốt mề đay) ở bệnh nhân. Tác dụng phòng ngừa có thể là hoàn toàn (tức là không phát hiện thấy triệu chứng nào) hoặc một phần, sao cho quan sát thấy ít triệu chứng hơn so với khi không được điều trị bệnh.

Các thuật ngữ “phòng ngừa” và “điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này không nhằm có ý nghĩa tuyệt đối. Việc điều trị bệnh có thể chỉ là trì hoãn sự khởi phát, ví dụ, giảm tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, làm thuyên giảm triệu chứng, cải thiện cảm giác thoải mái của bệnh nhân, giảm triệu chứng của bệnh khô mắt, và các tác dụng tương tự. Tác động của việc điều trị bệnh có thể được so sánh với cá thể hoặc nhóm cá thể không điều trị bệnh theo cách nhất định, hoặc so với chính bệnh nhân đó trước khi được điều trị bệnh, hoặc sau khi dùng điều trị bệnh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng dược phẩm hoặc dược chất trong chế phẩm đủ để làm giảm một hoặc nhiều khía cạnh của rối loạn đó.

Hiệu quả điều trị bệnh cũng có thể được biểu hiện theo số “lần” làm tăng hoặc làm giảm. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị bệnh có thể có tác dụng ít nhất hơn 1,2 lần, 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, hoặc nhiều hơn nữa so với đối chứng.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này bao gồm việc cứu chữa, làm thuyên giảm, hoặc ngăn ngừa bệnh. Việc điều trị bệnh có thể phòng ngừa để bệnh không xảy ra; ức chế mức độ lây lan của bệnh; làm giảm các triệu chứng của bệnh hoàn toàn hoặc một phần loại bỏ căn nguyên gây bệnh, rút ngắn thời gian mắc bệnh, hoặc kết hợp các tác dụng trên. Nói chung, các thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “điều trị” được

dùng trong bản mô tả này (và như được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này) còn bao gồm cách thức bất kỳ để đạt được kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn đối với tình trạng bệnh lý của đối tượng, kể cả các kết quả lâm sàng. Kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn về mặt lâm sàng có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm giảm bớt hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý, làm giảm bớt mức độ bệnh, làm ổn định (tức là không làm xấu hơn) trạng thái của bệnh, ngăn ngừa sự lây lan hoặc lây truyền bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm diễn tiến của bệnh, làm thuyên giảm hoặc làm dịu tình trạng bệnh lý, làm giảm bớt tần suất xuất hiện của bệnh, và làm dịu bớt, dù là một phần hoặc hoàn toàn và dù ở mức phát hiện được hoặc không phát hiện được.

Các thuật ngữ “điều trị bệnh” và “điều trị” được dùng trong bản mô tả này có thể bao gồm việc điều trị nhằm mục đích phòng bệnh. Các phương pháp điều trị bệnh bao gồm việc cho đối tượng dùng hoạt chất với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Bước dùng có thể bao gồm dùng một lần hoặc có thể bao gồm dùng một đợt. Khoảng thời gian điều trị bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố, như mức độ nặng của tình trạng bệnh lý, lứa tuổi của bệnh nhân, nồng độ của hoạt chất, hoạt tính của các dược phẩm được dùng trong việc điều trị bệnh, hoặc kết hợp chúng. Cần phải hiểu rằng liều lượng hữu hiệu của tác nhân được dùng để điều trị hoặc phòng bệnh có thể tăng hoặc giảm trong thời gian áp dụng phác đồ điều trị bệnh hoặc phác đồ phòng bệnh cụ thể. Các thay đổi về liều lượng có thể thu được và trở nên rõ ràng theo các thử nghiệm chẩn đoán chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong một số trường hợp, có thể cần dùng thuốc mạn tính. Ví dụ, các dược phẩm được cho đối tượng dùng với lượng và trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh nhân.

Mô tả chi tiết sáng chế

Việc phân phối lipit đến màng nước mắt của người để bổ trợ và gia tăng lớp lipit tự nhiên, mà thường không đủ do rối loạn chức năng của tuyến sụn mi và các nguyên nhân khác, là một chiến lược đã được công nhận trong việc điều trị các dấu hiệu và các triệu chứng của bệnh khô mắt. Về mặt lý thuyết, nó đặc biệt có lợi trong điều kiện độ ẩm

thấp hoặc khi các yếu tố bên trong/bên ngoài khác làm tăng mức độ bay hơi của màng nước mắt. Lượng nước mắt quá mức từ màng nước mắt gây ra hiện tượng tăng hàm lượng muối và gây ra ứng suất siêu thẩm thấu đối với tế bào ở bề mặt mắt.

Lớp lipit tự nhiên là rất mỏng và tổng thể tích lipit chỉ là một phần nhỏ của tổng thể tích màng nước mắt. Để gia tăng cấu trúc và chức năng của lớp lipit bằng cách dùng khu trú giọt chứa lipit chỉ cần thể tích nhỏ dầu cần được phân phối; lượng dư lipit sẽ thể chỗ và phá vỡ tổng thể tích nước, là thành phần chủ yếu của nước mắt. Lipit cũng cần được phân phối nhanh, trong thời gian tiếp xúc ngắn của thuốc nhỏ mắt dùng tại chỗ. Cuối cùng, lipit đã phân phối cần được thiết lập làm một phần của lớp lipit tự nhiên, ở giao diện không khí.

Thử thách của việc giải phóng lipit ra khỏi nhũ tương đã được tiếp cận bằng cách sử dụng lượng lipit đáng kể (từ 1% đến 5%) và/hoặc xây dựng hệ nhũ tương mà dễ tách. Nhược điểm của cách này bao gồm: sản phẩm yêu cầu lắ, độ trong của nhũ tương bị giảm đáng kể, tổng thể tích lipit đã được phân phối đến mắt có khả năng là rất lớn và thay đổi và mức dung nạp có thể thấp hơn giọt thuốc nhỏ mắt hoàn toàn trong nước.

Cách khác để giải phóng lipit bao gồm việc sử dụng hệ nhũ tương nhạy với muối trong sản phẩm dự định để dùng khu trú mà hầu như không chứa muối. Hệ này sử dụng chất hoạt động bề mặt và polyme để làm tăng độ nhớt để giữ lipit (ví dụ, dầu thầu dầu) trong nhũ tương ổn định cận micron. Nếu đã được trộn với nước mắt của người, thì hàm lượng muối tự nhiên (thường còn tăng nữa ở bệnh khô mắt) là đủ để nhanh chóng làm giảm độ nhớt của sản phẩm do tác động đến cấu trúc polyme. Hiện tượng mất độ nhớt này cho phép lipit giải phóng ở mức độ nhiều hơn đáng kể và nhanh hơn nhiều.

Hiệu quả của việc phân phối lipit có thể được xác định là lượng lipit thoát ra từ nhũ tương, là một phần của tổng hàm lượng của lipit, sau một khoảng thời gian trong các điều kiện thử nghiệm chuẩn.

Hiệu quả của việc phân phối lipit với sự có mặt của muối được xác nhận, ví dụ, bằng cách áp dụng các phương pháp thí nghiệm đơn giản. Đặc biệt, khi được pha loãng bằng nước, hệ này bị giảm độ nhớt tỷ lệ với thể tích nước đã được bổ sung vào. Khi tiếp xúc với muối (NaCl) bằng cách trộn theo tỷ lệ 1:1 thậm chí với dung dịch nước muối yếu (30mOsm), xảy ra hiện tượng giảm độ nhớt hơn 60% so với 50% khi được trộn với nước. Cường độ nước muối cao hơn (đến 600mOsm) gây giảm độ nhớt đáng kể hơn nữa, xác nhận tác động của muối đến cấu trúc của polyme.

Việc giải phóng lipit được chứng tỏ bằng cách ly tâm có kiểm soát với bộ dò quang tích hợp thời gian thực (Lumisizer). Trong thời gian 2 phút với ứng suất 4000 vòng/phút, mức độ đồng đều của nhũ tương được xác nhận bằng mức truyền quang tương đương từ đáy đến đỉnh của vật đỡ mẫu ly tâm đối với cả sản phẩm toàn phần và sản phẩm bị pha loãng bằng nước. Tuy nhiên, việc pha loãng sản phẩm bằng nước muối (lặp lại thể tích và nồng độ khi dùng cho mắt) thể hiện thay đổi rõ ràng và đáng kể về tính đồng nhất của sản phẩm phù hợp với mức độ giải phóng lipit và di trú đến phần trên của vật đỡ mẫu, phù hợp với hiện tượng “nổi” đối với giao diện với không khí. Đáng ngạc nhiên và có lợi là, điều này có thể xảy ra mà không có sự kết tụ (không tăng về kích thước giọt lipit trung bình) cho phép lipit trộn lẫn vào lớp tự nhiên một cách hiệu quả hơn. Hạt trung bình (kích thước giọt lipit) không bị thay đổi nếu nước muối được bổ sung vào (Horiba).

Các kết quả lâm sàng đã xác nhận rằng hệ nhũ tương lipit mới này làm việc một cách có hiệu quả trong khoảng thời gian phá vỡ nước mắt (tear break-up time - TBUT) kéo dài nhưng vẫn chưa thể hiện sự dung nạp và cải thiện về mức độ thoải mái so với nhũ tương đã được tối ưu hóa hơn để phân phối thuốc.

Lợi ích của việc sử dụng hệ nhũ tương nhạy với muối như được thể hiện trong Bảng I, mà hầu như không chứa muối, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

- 1) Không cần lắc sản phẩm — mỹ mãn về tính ổn định và độ đồng nhất trong chai;

- 2) Phân phối hiệu quả lipit trên mắt do hiện tượng giảm độ nhớt gây ra bởi muối và hiện tượng mất ổn định của cấu trúc nhũ tương cho phép giải phóng lipit hiệu quả hơn;
- 3) Mức dung nạp cải thiện hơn nhờ làm giảm tổng hàm lượng lipit;
- 4) Tác dụng làm ổn định hữu hiệu hơn và bổ trợ lớp lipit tự nhiên; và
- 5) Mức phân phối lipit có lợi có lẽ tốt hơn ở các bệnh nhân có hàm lượng muối trong nước mắt cao hơn, được gọi là chất dẫn “thông minh”.

Việc kết hợp chất bảo vệ thẩm thấu (l-carnitin và erytritol) và chất tạo ẩm/chất làm trơn (glyxerin và carboxymethylxenluloza làm tăng tính hữu dụng về mặt lâm sàng của sản phẩm này đối với khoảng rộng bệnh nhân bị bệnh khô mắt hơn các hệ nhũ tương khác hướng đích thiếu hụt lipit hoặc loạn chức năng tuyến sụn mi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – Thử nghiệm theo nhóm song song 4 nhánh, phân chia ngẫu nhiên, giấu điều tra viên đa tâm, để đánh giá độ an toàn, hiệu quả, và khả năng chấp nhận của chế phẩm thuốc nhỏ mắt liều đơn vị ở đối tượng mắc bệnh khô mắt

Mục đích của thử nghiệm này là đánh giá độ an toàn, hiệu quả, và khả năng được chấp nhận của chế phẩm nêu trong Bảng 1, nhưng không chứa Purite®, gọi là nhũ tương liều đơn vị thế hệ mới hoặc (Next Generation Emulsion Unit-dose - “NGE UD”) ở đối tượng mắc các dấu hiệu và các triệu chứng bệnh khô mắt.

Phương pháp

Đây là thử nghiệm theo nhóm song song, 4 nhánh, có kiểm soát hoạt chất, giấu điều tra viên, đa tâm được thiết kế để so sánh độ an toàn, hiệu quả, và khả năng chấp nhận của NGE UD với thuốc nhỏ mắt liều đơn vị nháy có chất làm trơn không chứa chất bảo quản OPTIVE™ có bán trên thị trường (OPTIVE Unit-Dose - “OPTIVE UD”), NGE UD so với nhũ tương đa liều thế hệ mới (Next Generation Emulsion Multidose - “NGE

MD”) (cùng thành phần như Bảng 1 nhưng chứa Purite®), và NGE MD so với thuốc nhỏ mắt đa liều có chất làm trơn OPTIVE™ (OPTIVE Multidose - “OPTIVE MD”).

Khoảng thời gian thử nghiệm dự tính là 30 ngày cho mỗi đối tượng và bao gồm đến 3 lần thăm khám theo lịch (ngày thứ 1 [gốc], ngày thứ 7, và ngày thứ 30 [kết thúc]). Vào ngày thứ 1, đối tượng thích hợp mắc các dấu hiệu và các triệu chứng của bệnh khô mắt được phân chia theo tỷ lệ phân chia điều trị 2:2:1:1 để lần lượt dùng NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD, hoặc OPTIVE MD. Sự phân chia ngẫu nhiên theo thử nghiệm này được phân theo điểm gốc về chỉ số bệnh bề mặt mắt (Ocular Surface Disease Index® - OSDI) (các triệu chứng nhẹ/vừa phải = điểm nằm trong khoảng từ 18 đến 32; các triệu chứng nặng = điểm nằm trong khoảng từ > 32 đến 65). Khoảng 300 đối tượng được ghi danh ở 13 đến 14 vị trí trong toàn nước Mỹ để có 288 đối tượng hoàn thành thử nghiệm, với giả thiết rằng tỷ lệ bỏ cuộc chiếm khoảng 5%. Các đối tượng được hướng dẫn nhỏ 1 đến 2 giọt sản phẩm thử nghiệm đã được giao cho họ vào mỗi mắt, nếu cần, nhưng ít nhất 2 lần mỗi ngày trong khoảng thời gian 30 ngày.

Số đối tượng (Dự tính và Ghi danh)

Dự tính ghi danh khoảng 300 đối tượng vào thử nghiệm này. Tổng cộng 315 đối tượng đã ghi danh.

Chẩn đoán và các tiêu chí hợp lệ chính

Chẩn đoán/Đối tượng có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh khô mắt

Các tiêu chí bao gồm chủ yếu:

Các đối tượng nam hoặc nữ, ít nhất 18 tuổi, có điểm số gốc (ngày thứ 1) OSDI là ≥ 18 và ≤ 65 (theo thang điểm từ 0 đến 100) là phù hợp để ghi danh. Đối tượng phải đã dùng thuốc nhỏ mắt dùng tại chỗ cho bệnh khô mắt ít nhất mỗi ngày hai lần, trong khoảng thời gian trung bình ít nhất 3 tháng trước thời điểm gốc. Nếu dùng hàng ngày như

tương dùng cho mắt xyclosporin RESTASIS®, thì nhũ tương này phải được dùng trong khoảng thời gian ≥ 6 tháng. Ba thử nghiệm khoảng thời gian phá vỡ phim nước mắt liên tiếp (tear break-up time - TBUT) ≤ 10 giây vào ít nhất 1 mắt tại thời điểm gốc là cần thiết. Bằng cách sử dụng Grid đã được cải biến của Viện Nhãn khoa Quốc gia (National Eye Institute - NEI), tất cả các đối tượng đều nhuộm ít nhất Độ 1 trong ít nhất 1 trong 5 vùng của giác mạc hoặc trong ít nhất 1 trong 6 vùng của kết mạc liên quan đến bệnh khô mắt ở ít nhất 1 mắt tại thời điểm gốc.

Tiêu chí loại trừ chủ yếu:

Tiêu chí loại trừ chủ yếu bao gồm thử nghiệm Schirmer (với thuốc tê) $\leq 2\text{mm}$ ở một trong hai mắt tại thời điểm gốc; mức nhuộm giác mạc hoặc nhuộm kết mạc bằng 5 (Grid đã được cải biến của NEI) tại thời điểm gốc ở vùng bất kỳ trong số 5 vùng giác mạc hoặc 6 vùng kết mạc của mỗi mắt; việc dùng thuốc qua đường nội hấp mà có thể tác động đến tình trạng khô mắt hoặc thị lực, trừ khi thuốc đó đã được dùng với cùng liều trong thời gian ít nhất 3 tháng trước khi tham gia vào thử nghiệm và không dự định thay đổi liều trong quá trình thử nghiệm; lịch sử phẫu thuật đoạn trước đó hoặc chấn thương mà có thể tác động đến độ nhạy của giác mạc (ví dụ, phẫu thuật đục thủy tinh thể, phẫu thuật chỉnh cong giác mạc tại chỗ có hỗ trợ bằng laze [LASIK], thủ thuật cắt gọt giác mạc chiết quang, hoặc phẫu thuật bất kỳ bao gồm cắt rìa giác mạc hoặc cắt giác mạc) trong vòng 12 tháng trước điểm gốc; và việc dùng thuốc hiện tại, và/hoặc sử dụng trong vòng 2 tuần trước điểm gốc, và/hoặc có thể trong giai đoạn thử nghiệm thuốc bất kỳ dùng tại chỗ ở mắt (ví dụ, steroid dùng tại chỗ ở mắt, thuốc nhỏ mắt đối với bệnh tăng nhãn áp, sản phẩm xyclosporin bất kỳ dùng tại chỗ khác với Restasis®. Đối tượng dùng việc sử dụng Restasis® hằng ngày chưa đến 3 tháng trước thời điểm gốc được loại khỏi thử nghiệm này.

Khoảng thời gian điều trị: Tổng thời gian tiếp xúc với sản phẩm thử nghiệm (thuốc nhỏ) đối với mỗi đối tượng là 30 ngày. Lịch hẹn khám bao gồm khám vào ngày đầu (ngày thứ

1) và 2 lần khám tiếp theo vào ngày thứ 7 (± 3 ngày) và ngày thứ 30/ngày kết thúc (± 7 ngày).

Phép đo hiệu quả và độ an toàn

Hiệu quả: Chính – điểm chất vẩn OSDI

Phụ – TBUT (với florescein), nhuộm giác mạc (Grid đã được cải biến của NEI, với florescein), nhuộm kết mạc (Grid đã được cải biến của NEI, với xanh lisamin), và thử nghiệm Schirmer (với thuốc tê)

Khác – Chất vẩn về khả năng chấp nhận và Chất vẩn sử dụng sản phẩm thử nghiệm

Độ an toàn:

Các số đo độ an toàn là tác dụng bất lợi, soi kính hiển vi sinh học, và thị lực xa.

Các phương pháp thống kê:

Quản thể dự định điều trị (intent-to-treat - ITT) bao gồm tất cả các đối tượng ngẫu nhiên và được sử dụng cho phân tích về dữ liệu hiệu quả trên cơ sở điều trị ngẫu nhiên. Quản thể tham gia thử nghiệm về độ an toàn bao gồm tất cả các đối tượng đã được điều trị và được sử dụng cho các phân tích về tất cả các dữ liệu độ an toàn trên cơ sở việc điều trị bệnh thực tế đã nhận. Quản thể theo mỗi phác đồ (per-protocol - PP) bao gồm các đối tượng ngẫu nhiên không vi phạm phác đồ một cách đáng kể, như đã xác định được trước khi khóa dữ liệu.

Biến số hiệu quả chính là mức thay đổi so với trị số gốc về điểm OSDI vào ngày thứ 30 ở quản thể ITT. Phân tích hiệu quả chính được thực hiện đối với mức thay đổi so với trị số gốc về điểm OSDI vào ngày thứ 30 thông qua mẫu phân tích phương sai (analysis of variance -ANOVA) 2 chiều với sự phân tầng OSDI gốc và OSDI khi điều trị làm các tác dụng chính.

Dữ liệu cuối cùng quan sát được ngay trước đó (last observation carried forward - LOCF) được sử dụng để gán cho dữ liệu thiếu. Tính không thua kém được thử nghiệm bằng cách sử dụng khoảng tin cậy (confidence interval - CI) 2 chiều. Khác biệt về việc điều trị bệnh và 95% CI theo mức thay đổi điểm OSDI so với trị số gốc vào ngày thứ 30 giữa NGE UD và OPTIVE UD (NGE UD trừ đi OPTIVE UD) được tính trên cơ sở mẫu ANOVA. Mức độ không thua kém được thiết lập nếu giới hạn trên của 95% CI là thấp hơn biên độ đã định trước là 7,3.

Các số đo hiệu quả phụ bao gồm TBUT, nhuộm giác mạc, nhuộm kết mạc, và thử nghiệm Schirmer. Các trị số thô của các số đo này được tóm tắt cho quần thể ITT, và gán dữ liệu thiếu bằng cách sử dụng LOCF vào mỗi lần thăm khám tiếp theo theo lịch. Khác biệt về điều trị và 95% CI để so sánh giữa các điều trị được tính. Khác biệt về điều trị và 95% CI về sự thay đổi điểm OSDI so với trị số gốc vào ngày thứ 30 giữa NGE UD và NGE MD, NGE MD và OPTIVE MD cũng được phân tích như các biến số hiệu quả phụ.

Mức độ chấp nhận được đo bằng cách áp dụng chất vấn về mức độ chấp nhận, và mức sử dụng sản phẩm được đo bằng cách áp dụng chất vấn sử dụng sản phẩm thử nghiệm. Việc so sánh giữa các nhóm được thực hiện bằng cách sử dụng mẫu ANOVA với sự phân tầng OSDI gốc và OSDI khi điều trị làm các tác dụng chính.

Các biến số về tính an toàn bao gồm các tác dụng bất lợi, soi kính hiển vi sinh học, và thị lực nhìn xa. Vì cả hai mắt đều được điều trị, nên cả hai mắt được bao gồm trong các phân tích về sự an toàn này. Danh pháp theo Từ điển Y học về các Hoạt động cấp phép (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA) được sử dụng để mã hóa các tác dụng bất lợi. Số lượng và phần trăm đối tượng với phát hiện có ý nghĩa về mặt lâm sàng khi soi kính hiển vi sinh học tại một hoặc nhiều lần thăm khám ở một trong hai mắt được lập bảng. Mức phân bố tần số chung được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm chi bình phương theo Pearson. Đối với phát hiện khi soi kính hiển vi sinh học có ý nghĩa về mặt lâm sàng (tăng hơn 1 mức độ nghiêm trọng [xấu đi] so với gốc) với tỷ lệ

mắc $\geq 5\%$ ở nhóm điều trị bất kỳ, mức độ nghiêm trọng trung bình và phân bố tần suất theo mức độ nghiêm trọng được tóm tắt vào mỗi lần thăm khám theo lịch.

Dữ liệu từ mắt nặng nhất khi thăm khám được lập thành bảng. Đối với dữ liệu thị lực nhìn xa, tổng số chữ cái đọc được đúng được tóm tắt trên cơ sở mắt có thay đổi kém hơn so với gốc tại mỗi lần thăm khám theo lịch. Mức phân bố tần suất được phân tích bằng cách áp dụng thử nghiệm chi bình phương theo Pearson.

Tổng cộng 315 đối tượng đã ghi danh trong thử nghiệm và bao gồm trong quần thể ITT; 105 đối tượng thuộc nhóm NGE UD, 103 đối tượng thuộc nhóm OPTIVE UD, 51 đối tượng thuộc nhóm NGE MD, và 56 đối tượng thuộc nhóm OPTIVE MD. Nói chung, 310 đối tượng (98,4%) trong quần thể ITT hoàn thành thử nghiệm này. Trong số các đối tượng bao gồm trong mỗi quần thể theo phác đồ, 99,3% (303/305) hoàn thành thử nghiệm trong khi 98,4% (310/315) đối tượng trong quần thể thử nghiệm về tính an toàn hoàn thành thử nghiệm. Tổng cộng 384 đối tượng được sàng lọc, trong đó 69 đối tượng được xem là thất bại.

Trong quần thể ITT, lứa tuổi trung bình của tất cả đối tượng là 54,8 tuổi (độ lệch chuẩn là 14,33), trong đó 83,2% đối tượng (262/315) thuộc nhóm > 40 tuổi. Ngoài ra, 81,0% đối tượng (255/315) là nữ và 84,4% (266/315) là người da trắng.

Hiệu quả:

- Điểm cuối của hiệu quả chính được đáp ứng. Vào ngày thứ 30, không quan sát thấy khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê giữa nhóm NGE UD và nhóm OPTIVE UD theo mức thay đổi điểm OSDI trung bình so với gốc (khoảng tin cậy 95% [-5,42, 2,51]), ở quần thể ITT. Chế phẩm NGE UD là không thua kém so với chế phẩm OPTIVE UD trong việc làm giảm mức độ nặng của các triệu chứng khô như đo được theo mức thay đổi điểm OSDI so với trị số gốc.

- Tương tự với quần thể ITT, không có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê giữa nhóm NGE UD và nhóm OPTIVE UD của quần thể PP về mức thay đổi trung bình điểm OSDI so với gốc vào ngày thứ 30. Khoảng tin cậy 95% ở lần thăm khám vào ngày thứ 30 là (-5,72, 2,37); trong đó giới hạn trên thấp hơn biên độ có liên quan về mặt lâm sàng bằng 7,3.
- Ở cả 4 nhóm điều trị bệnh, không có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,001$) về mức thay đổi trung bình điểm OSDI so với gốc ở lần thăm khám vào ngày thứ 7 và ngày thứ 30 đối với cả quần thể ITT và quần thể PP.
- Nhóm NGE UD là không thua kém so với nhóm NGE MD về mức thay đổi trung bình điểm OSDI so với gốc vào ngày thứ 30.
- Nhóm NGE UD là không thua kém so với nhóm OPTIVE UD và nhóm NGE MD về số đo hiệu quả phụ gồm TBUT, nhuộm giác mạc, nhuộm kết mạc, và thử nghiệm Schirmer.
- Nói chung, không có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê giữa nhóm NGE UD và nhóm OPTIVE UD, giữa nhóm NGE UD và nhóm NGE MD, hoặc giữa nhóm NGE MD và nhóm OPTIVE MD, về trị số trung bình cho mỗi câu hỏi trong chất vấn về khả năng chấp nhận được ở các lần thăm khám vào ngày thứ 7 và ngày thứ 30 (trừ câu hỏi thứ 5 đối với so sánh NGE MD với OPTIVE MD vào ngày thứ 7 và so sánh NGE UD với NGE MD vào ngày thứ 30), và số lần trung bình mỗi ngày dùng sản phẩm thử nghiệm trong tuần trước lần thăm khám vào ngày thứ 7 và ngày thứ 30.

Độ an toàn:

- Ít nhất 1 tác dụng bất lợi xảy ra trong quá trình điều trị (treatment-emergent adverse event - TEAE) do nguyên nhân bất kỳ được thông báo ở 11,4%, 15,5%, 13,7%, và 10,7% đối tượng lần lượt ở các nhóm NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD và OPTIVE MD.

- Không có thông báo về ca tử vong nào trong thử nghiệm này. Hai tác dụng bất lợi nghiêm trọng được thông báo (sỏi ở ống mật [nhóm NGE UD] và gãy mắt cá [nhóm OPTIVE MD]), không có tác dụng bất lợi nào trong số này, theo ý kiến của điều tra viên, liên quan đến việc điều trị.

Nói chung, 3 đối tượng dừng thử nghiệm do tác dụng bất lợi, mỗi nhóm NGE UD, nhóm NGE MD và nhóm OPTIVE MD có 1 đối tượng.

- TEAE liên quan đến việc điều trị được thông báo ở 4,8%, 8,7%, 7,8%, và 5,4% đối tượng lần lượt ở các nhóm NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD, và OPTIVE MD. Tác dụng bất lợi thường gặp nhất liên quan đến việc điều trị (trong các điều kiện được ưu tiên) trong tất cả các nhóm điều trị là đau tại vị trí nhỏ thuốc và thị lực bị nhòe; NGE UD (3,8%, 2,9%), OPTIVE UD (3,9%, 2,9%), NGE MD (3,9%, 0,0%), và OPTIVE MD (3,6%, 1,8%).

- Ở đại đa số các đối tượng, không quan sát thấy thay đổi về thị lực nhìn xa vào ngày thứ 30 đối với cả 4 nhóm điều trị bệnh.

Kết luận

Hiệu quả: Kết quả của thử nghiệm này thể hiện rằng chế phẩm NGE UD là không thua kém chế phẩm OPTIVE UD trong việc làm giảm mức độ nặng của các triệu chứng khô ở đối tượng mắc bệnh khô mắt từ nhẹ đến nặng. Độ an toàn: NGE UD dường như được dung nạp tốt trong quá trình thử nghiệm. Các tác dụng bất lợi liên quan đến việc điều trị thường được thông báo nhất là đau tại vị trí nhỏ thuốc và thị lực bị nhòe. Trong suốt quá trình thử nghiệm, không có các tác dụng bất lợi nghiêm trọng nào liên quan đến việc điều trị. Profin độ an toàn là phù hợp với OPTIVE UD, OPTIVE MD, và NGE MD. Điều này có tính hỗ trợ đối với tính an toàn của chế phẩm NGE UD trong ứng dụng lâm sàng, và xác nhận tính an toàn của chế phẩm NGE MD.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hữu dụng làm nước mắt nhân tạo, trong đó chế phẩm này là nhũ tương không có muối chứa 0,25% trọng lượng dầu thầu dầu và chứa ít nhất một hoạt chất, trong đó hoạt chất này được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat, carboxymetylxenluloza và glyxerin, và trong đó dầu thầu dầu là dầu duy nhất trong nhũ tương.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu thầu dầu được nhũ hóa trong pha nước.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất nhũ hóa chính và chất nhũ hóa phụ.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa chất bảo quản.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm phức hợp oxyclozoxon và benzalkoni clorua.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chất bảo quản là phức hợp oxyclozoxon và có mặt với nồng độ bằng 0,01% trọng lượng.
7. Nhũ tương dùng để điều trị bệnh khô mắt chứa 0,25% trọng lượng dầu thầu dầu và ít nhất một hoạt chất, trong đó hoạt chất này được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat, carboxymetylxenluloza và glyxerin, và trong đó dầu thầu dầu là dầu duy nhất trong nhũ tương.
8. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh khô mắt chứa 0,25% trọng lượng dầu thầu dầu và ít nhất một hoạt chất, trong đó hoạt chất này được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat, carboxymetylxenluloza và glyxerin, và trong đó dầu thầu dầu là dầu duy nhất trong dược phẩm.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản.