



(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)



1-0027455

(51)⁸ A61K 31/7084; G02C 13/00; A61P 27/02; A61P 27/04; A61K 47/18; A61K 9/08 (13) B

-
- (21) 1-2017-02449 (22) 25/12/2015
(86) PCT/JP2015/086230 25/12/2015 (87) WO2016/104704 30/06/2016
(30) 2014-263003 25/12/2014 JP; 2015-114595 05/06/2015 JP
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/10/2017 355A
(73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5338651, Japan
(72) INAGAKI, Koji (JP); MATSUMOTO, Naoki (JP); OGAWA, Toshihiro (JP);
WAKABAYASHI, Yukihiisa (JP); KAMIMURA, Asuka (JP); OSHITA, Yoshihiro
(JP); NAKAZAWA, Hitoshi (JP); MATSUOKA, Isao (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) DUNG DỊCH NƯỚC NHỎ MẮT CHỨA DIQUAFOSOL VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÒNG NGỪA SỰ BIẾN DẠNG CỦA KÍNH ÁP TRÒNG MỀM

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích). Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp phòng ngừa sự biến dạng của kính áp tròng mềm bằng dung dịch nước nhỏ mắt này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) (cũng được gọi là dung dịch nhỏ mắt diquafosol), dung dịch này cũng chứa clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dung dịch nhỏ mắt điển hình bao gồm các loại được sử dụng nhiều lần trong một giai đoạn thời gian cố định sau khi mở (dung dịch nhỏ mắt loại đa liều) và các loại được sử dụng duy nhất một lần (dung dịch nhỏ mắt loại đơn liều). Cụ thể, dung dịch nhỏ mắt loại đa liều điển hình chứa các chất bảo quản để ngăn chặn sự phân hủy sản phẩm do nhiễm vi sinh vật trong quá trình sử dụng và bảo đảm tính ổn định khi bảo quản.

Benzalkoni clorua (còn được gọi là BAK) thông thường được sử dụng làm chất bảo quản có các tác dụng bảo quản tuyệt vời. Mặt khác, việc sử dụng BAK với nồng độ cao được biết là tiềm ẩn gây ra các rối loạn về giác mạc. Ngoài ra, nếu như người sử dụng áp dụng dung dịch nhỏ mắt chứa BAK trong khi mang kính áp tròng mềm, BAK đã được chỉ rõ là gây tác dụng bất lợi lên kính áp tròng mềm như bằng cách gây ra sự biến dạng kính áp tròng mềm do tiếp xúc với nó. Do đó, việc áp dụng dung dịch nhỏ mắt chứa BAK thường bị cấm sử dụng khi mang kính áp tròng mềm.

Diquafosol là chất chủ vận thụ thể purin, còn được gọi là P¹,P⁴-di(uridin-5')tetraphosphat hoặc Up₄U, được sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt ở Nhật

Bản dưới dạng dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol natri với nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) (tên thương mại: Dung dịch nhỏ mắt Diquas® 3%). Dung dịch nhỏ mắt Diquas® 3% này chứa BAK với lý do được chỉ rõ ở trên.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và chất tạo chelat với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 1% (trọng lượng/thể tích).

Các tài liệu về tình trạng kỹ thuật

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp sáng chế Nhật chưa xét nghiệm số 2013-227291

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề cập đến dung dịch nhỏ mắt diquafosol mà dung dịch này có mức độ an toàn cao hơn không chứa BAK.

Kết quả của việc tiến hành các nghiên cứu bao quát để giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) (còn được gọi là dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế) có các tác dụng bảo quản tuyệt vời, nhờ đó đã hoàn thành sáng chế. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế ngăn chặn được sự biến dạng của kính áp tròng mềm. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thể hiện mức độ sống sót tế bào cao hơn ở các tế

bào biểu mô giác mạc người nuôi cấy được làm bất tử so với các dung dịch nhỏ mắt chứa BAK và các dung dịch nhỏ mắt chứa clohexidin nhưng không chứa diquafosol hoặc muối của nó. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế làm gia tăng đáng kể thời gian làm vỡ màng nước mắt không xâm nhập (non-invasive tear break up time - NIBUT) ở mắt mang kính áp tròng mềm, hoặc nói cách khác, làm ổn định màng nước mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Mặt khác, các tác dụng như vậy không được quan sát thấy đối với các dung dịch nước mắt nhân tạo. Vì sự ập tới và/hoặc sự trầm trọng thêm của các triệu chứng của hội chứng khô mắt do mang kính áp tròng mềm gây ra có thể được quy là do giảm tính ổn định của màng nước mắt, do đó việc làm ổn định màng nước mắt bằng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt và/hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dung dịch nước nhỏ mắt như được nêu dưới đây.

(1) Dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

(2) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm (1), trong đó clohexidin là clohexidin gluconat.

(3) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm (1) hoặc (2), trong đó nồng độ của clohexidin trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,05% (trọng lượng/thể tích).

(4) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm (1) hoặc (2), trong đó nồng

độ của clohexidin trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,005% (trọng lượng/thể tích).

(5) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (4), trong đó nồng độ của diquaafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt là 3% (trọng lượng/thể tích).

(6) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (5), còn chứa thêm chất tạo chelat.

(7) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm (6), trong đó chất tạo chelat là axit edetic hoặc muối của nó.

(8) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7), dung dịch này để dùng cho kính áp tròng mềm.

(9) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm (8), trong đó kính áp tròng mềm là kính áp tròng silicon hydrogel.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp phòng ngừa sự biến dạng của kính áp tròng mềm như được nêu dưới đây.

(10) Phương pháp phòng ngừa sự biến dạng của kính áp tròng mềm bằng dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7).

Ngoài ra, sáng chế theo các phương án khác, sáng chế mô tả:

(11) Dung dịch nước nhỏ mắt để phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt chứa diquaafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

(12) Sử dụng dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquaafosol hoặc muối của nó với

nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) để phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt.

(13) Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt, bao gồm bước áp dụng dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquaafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dung dịch nước nhỏ mắt được nêu dưới đây.

(14) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) để phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm.

(15) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) để cải thiện tính ổn định của màng nước mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm.

(16) Dung dịch nước nhỏ mắt được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) để phòng ngừa hoặc điều trị chứng khô mắt hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

(17) Dung dịch nước nhỏ mắt mô tả trong theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (14) đến (16), trong đó kính áp tròng mềm là kính áp tròng silicon hydrogel.

Hiệu quả của sáng chế

Rõ ràng từ kết quả của các ví dụ thử nghiệm được mô tả sau, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có các tác dụng bảo quản tuyệt vời. Ngoài ra, vì dung dịch nhỏ

mắt theo sáng chế ngăn chặn được sự biến dạng của kính áp tròng mềm, nên nó có thể được sử dụng cho kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thể hiện mức độ sống sót tế bào cao hơn ở các tế bào biểu mô giác mạc người nuôi cấy được làm bất tử so với các dung dịch nhỏ mắt chứa BAK hoặc các dung dịch nhỏ mắt chứa clohexidin nhưng không chứa diquafosol hoặc muối của nó. Do đó, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có độ an toàn cao hơn đối với cơ thể sống, và cụ thể là biểu mô kết - giác mạc, và hữu dụng để sử dụng trong các bệnh như hội chứng khô mắt trong đó biểu mô kết - giác mạc không ổn định. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế làm gia tăng đáng kể NIBUT ở mắt mang kính áp tròng mềm. Mặt khác, các tác dụng này không được quan sát thấy đối với các dung dịch nước mắt nhân tạo. Cụ thể, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế làm ổn định màng nước mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Vì sự áp tới và/hoặc sự trầm trọng thêm của các triệu chứng của hội chứng khô mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra có thể được quy cho là do giảm tính ổn định của màng nước mắt, do đó việc làm ổn định màng nước mắt bằng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt và/hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm gây độc tế bào sử dụng tế bào biểu mô giác mạc trong ví dụ thử nghiệm 3.

FIG. 2 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm đánh giá 1 về tác dụng làm gia tăng NIBUT trong ví dụ thử nghiệm 4.

FIG. 3 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm đánh giá 2 về tác dụng làm

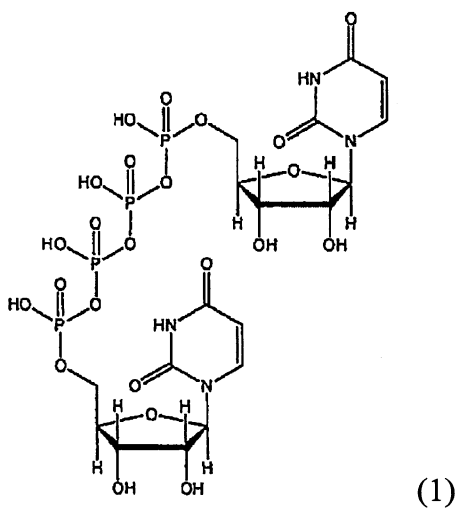
gia tăng NIBUT trong ví dụ thử nghiệm 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần sau đây đưa ra giải thích chi tiết hơn về sáng chế.

Diquafosol là hợp chất có công thức cấu trúc hóa học được nêu dưới đây.

Công thức hóa học 1:



Không có giới hạn đặc biệt về muối diquafosol, với điều kiện đó là muối có thể được chấp nhận để sử dụng làm dược phẩm và ví dụ về các muối này bao gồm các muối kim loại như muối lithi, natri, kali, canxi, magie hoặc kẽm, các muối của axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit nitric, axit sulfuric hoặc axit phosphoric, các muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit suxinic, axit xitric, axit tartaric, axit adipic, axit gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit terephthalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hippuric, axit 1,2-etandisulfonic, axit isethionic, axit lactobionic, axit oleic, axit pamoic, axit polygalacturonic, axit stearic, axit tannic, axit triflometansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, lauryl sulfat este, metyl sulfat, axit naphtalensulfonic hoặc axit sulfosalicylic, các muối amoni bậc bốn như metyl

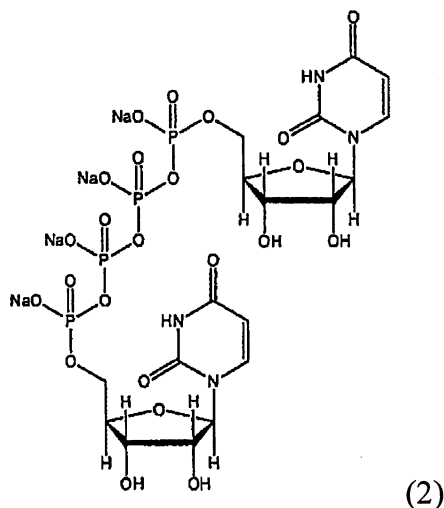
bromua hoặc metyl iotua, các muối của ion halogen như ion brom, ion clo hoặc ion iot, các muối của amoniac, và các muối của amin hữu cơ như trietylendiamin, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-deoxy-1-(metylamin)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propanediol, procain hoặc N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin.

Theo sáng chế, các hydrat và các solvat hữu cơ của diquafosol (dạng tự do) hoặc muối của nó được bao gồm trong diquafosol hoặc muối của nó.

Nếu diquafosol hoặc muối của nó có dạng đa hình kiểu tinh thể và các nhóm đa hình kiểu tinh thể (các hệ đa hình kiểu tinh thể), các dạng đa hình kiểu tinh thể và các nhóm đa hình kiểu tinh thể này (các hệ đa hình kiểu tinh thể) cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Ở đây, nhóm đa hình kiểu tinh thể (hệ đa hình kiểu tinh thể) để chỉ các dạng kết tinh riêng biệt ở mỗi một giai đoạn trong trường hợp trải qua sự thay đổi về dạng kết tinh theo các điều kiện và trạng thái, như liên quan đến giai đoạn sản xuất, kết tinh hoặc bảo quản tinh thể và tương tự, cũng như toàn bộ quy trình này.

Diquafosol hoặc muối của nó theo sáng chế tốt hơn là muối natri của diquafosol, và tốt nhất là muối diquafosol tetranatri (sau đây được gọi một cách đơn giản là "diquafosol natri") có công thức cấu trúc hóa học được đưa ra dưới đây.

Công thức hóa học 2:



Diquafosol hoặc muối của nó có thể được tạo ra theo, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong bản dịch tiếng Nhật của Công bố đơn quốc tế PCT số 2001-510484.

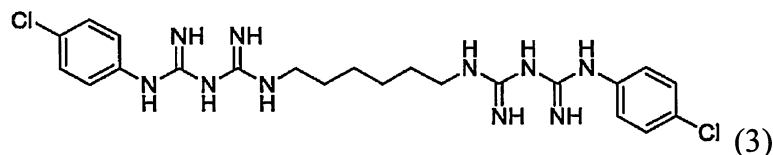
Mặc dù dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng có thể chứa hoạt chất khác với diquafosol hoặc muối của nó, nhưng tốt hơn chứa diquafosol hoặc muối của nó làm hoạt chất duy nhất của nó.

Mặc dù nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là 3% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, dung dịch nước nhỏ mắt để chỉ dung dịch nhỏ mắt mà dung dịch này sử dụng nước làm dung môi (bazo).

Theo sáng chế, clohexidin bao gồm clohexidin và các muối của nó. Clohexidin là hợp chất có công thức cấu trúc hóa học sau, hợp chất này còn được gọi là 1,1'-hexametylenbis [5-(4-clophenyl)biguanit].

Công thức hóa học 3:



Theo sáng chế, trong số các clohexidin nêu trên, không có giới hạn đặc biệt về muối clohexidin, với điều kiện nó là muối có thể được chấp nhận để sử dụng làm dược phẩm và các ví dụ cụ thể về muối này bao gồm các muối axit hữu cơ [như các monocarboxylat (như axetat, trifloaxetat, butyrat, palmitat hoặc stearat), các polycarboxylat (như fumarat, maleat, suxinat hoặc malonat), các oxycarboxylat (như gluconat, lactat, tartrat hoặc xitrat), và các sulfonat hữu cơ (như metansulfonat, toluensulfonat hoặc tosylat)], các muối axit vô cơ (như hydroclorua, sulfat, nitrat, hydrobromua hoặc phosphat), các muối của bazơ hữu cơ (như các muối của amin hữu cơ như metylamin, trietylamin, trietanolamin, morpholin, piperazin, pyrrolidon, tripyridin hoặc picolin), và các muối của bazơ vô cơ [như các muối amoni, các kim loại kiềm (như natri hoặc kali), các kim loại kiềm thổ (như canxi hoặc magie) hoặc các kim loại như nhôm]. Trong số các muối này, các muối axit hữu cơ và/hoặc các muối axit vô cơ là được ưu tiên, các muối oxycarboxylat, monocarboxylat và/hoặc muối axit vô cơ được ưu tiên hơn nữa, các gluconat, axetat và/hoặc hydroclorua thậm chí được ưu tiên hơn nữa và các gluconat là được ưu tiên nhất. Một loại trong số các muối clohexidin này có thể được sử dụng duy nhất hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được kết hợp và sử dụng tùy ý.

Clohexidin và các muối của nó có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết và có thể kiếm được ở dạng sản phẩm có sẵn trên thị trường.

Mặc dù nồng độ của clohexidin trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nồng độ nằm

trong khoảng từ 0,0005% đến 0,05% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,005% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, không có giới hạn đặc biệt về "chất tạo chelat", với điều kiện nó là hợp chất chelat hóa các các ion kim loại, và ví dụ về các hợp chất này bao gồm axit edetic hoặc muối của nó như axit edetic (axit etylendiamin tetraaxetic), mononatri edetat, dinatri edetat, trinatri edetat hoặc tetranatri edetat, dikali edetat, trikali edetat, tetrakali edetat, axit xitric hoặc muối của nó như axit xitric, mononatri xitrat, dinatri xitrat, trinatri xitrat, monokali xitrat, dikali xitrat hoặc trikali xitrat, axit metaphosphoric hoặc muối của nó như axit metaphosphoric, natri metaphosphat hoặc kali metaphosphat, axit pyrophosphoric hoặc muối của nó như axit pyrophosphoric, tetranatri pyrophosphat hoặc tetrakali pyrophosphat, axit polyphosphoric hoặc muối của nó như axit polyphosphoric, natri polyphosphat hoặc kali polyphosphat, axit malic hoặc muối của nó như mononatri malat, dinatri malat, monokali malat hoặc dikali malat, axit tartaric hoặc muối của nó như natri tartrat, kali tartrat hoặc kali natri tartrat, và axit phytic hoặc muối của nó như natri phytat hoặc kali phytat. Ngoài ra, theo sáng chế, axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit pyrophosphoric, axit polyphosphoric, axit malic, axit tartaric, axit phytic và các muối của chúng bao gồm các hydrat và solvat hữu cơ của các dạng tự do hoặc muối tương ứng của chúng.

Theo sáng chế, chất tạo chelat tốt hơn là axit edetic, muối của axit edetic (edetat), axit xitric, muối của axit xitric (xitrat), axit metaphosphoric, muối của axit metaphosphoric (metaphosphat), axit polyphosphoric hoặc muối của axit polyphosphoric (polyphosphat), và đặc biệt ưu tiên là muối natri của axit edetic (bao gồm các hydrat như dinatri edetat hydrat), axit xitric (bao gồm các hydrat như axit xitric monohydrat), muối natri của axit metaphosphoric (natri metaphosphat) hoặc

muối natri của axit polyphosphoric (natri polyphosphat).

Theo sáng chế, muối của axit edetic tốt nhất là dinatri edetat hydrat (còn được gọi một cách đơn giản là "natri edetat hydrat").

Ngoài ra, một loại trong số các chất tạo chelat có thể được sử dụng duy nhất hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được kết hợp và sử dụng tùy ý.

Mặc dù nồng độ của chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Chất hoạt động bề mặt không ion có thể được kết hợp trong dung dịch nước nhỏ mắt theo sáng chế khi cần thiết. Không có giới hạn đặc biệt về chất hoạt động bề mặt không ion, với điều kiện nó thuộc phạm vi cho phép làm được phẩm và ví dụ về chất hoạt động bề mặt này bao gồm các este của axit béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, các polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và các este của axit béo với sucroza. Ví dụ về các este của axit béo với polyoxyetylen bao gồm polyoxyl 40 stearat, ví dụ về các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan bao gồm Polysorbate 80, Polysorbate 60, Polysorbate 40, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan trioleat và Polysorbate 65, ví dụ về các dẫn xuất polyoxyetylen dầu thầu dầu bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (10), dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (40), dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (50), dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60), dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35 và dầu thầu dầu polyoxyl 40 và ví dụ về các polyoxyetylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxyetylen (160)

polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol, polyoxyetylen (196) polyoxypropylen (67) glycol và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol.

Theo sáng chế, ví dụ về chất hoạt động bề mặt không ion là este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và tốt hơn là Polysorbate 80, Polysorbate 60, Polysorbate 40, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan trioleat hoặc Polysorbate 65, và tốt nhất là Polysorbate 80.

Ngoài ra, một loại trong số các chất hoạt động bề mặt không ion này có thể được sử dụng duy nhất hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được kết hợp và sử dụng tùy ý.

Mặc dù nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Chất phụ gia được dụng có thể được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế khi cần thiết, sử dụng công nghệ được sử dụng thông thường và ví dụ, các chất đệm như natri phosphat, natri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, natri axetat hoặc axit ϵ -aminocaproic, hoặc các chất tạo đẳng trương như natri clorua, kali clorua hoặc glyxerin cô đặc, có thể được lựa chọn và bổ sung khi cần thiết.

Mặc dù độ pH của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế chỉ cần nằm trong khoảng cho phép đối với các chế phẩm nhỏ mắt, nhưng thông thường tốt hơn nằm trong khoảng từ 4 đến 8. Chất điều chỉnh độ pH như axit clohydric hoặc natri hydroxit có thể được bổ sung một cách thích hợp vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng có thể được sử dụng khi mang kính áp tròng mềm làm dung dịch nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng mềm. Ví dụ về kính áp tròng mềm bao gồm các kính áp tròng có hydroxyetyl metacrylat làm thành phần chính của nó và các kính áp tròng silicon hydrogel.

Không có giới hạn đặc biệt về loại kính áp tròng mềm nhằm để áp dụng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, và có thể là kính áp tròng mềm ion hoặc không ion hoặc ngâm nước hoặc không ngâm nước. Ví dụ, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được áp dụng cho các kính áp tròng có thể sử dụng lặp đi lặp lại, các kính áp tròng dùng duy nhất một lần một ngày, các kính áp tròng dùng duy nhất một lần một tuần, các kính áp tròng dùng duy nhất hai tuần một lần và tất cả các kính áp tròng mềm khác có sẵn hiện tại trên thị trường hoặc kính áp tròng mềm sẽ được đưa ra thị trường trong tương lai.

Mặc dù việc sử dụng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được thay đổi theo cách thích hợp tùy theo dạng liều bào chế, mức độ nặng của triệu chứng, tuổi tác và thể trạng của bệnh nhân cần sử dụng và theo quan điểm của bác sỹ, ví dụ, trong trường hợp đã chọn dung dịch nhỏ mắt cho dạng liều bào chế, dung dịch nhỏ mắt được dùng tại chỗ cho mắt từ 1 đến 10 lần mỗi ngày, tốt hơn từ 2 đến 8 lần mỗi ngày và tốt hơn nữa từ 4 đến 6 lần mỗi ngày.

Hội chứng khô mắt được xác định là bệnh mãn tính về nước mắt và biểu mô kết - giác mạc do nhiều yếu tố gây ra mà chúng kết hợp với cảm giác mắt khó chịu và các rối loạn thị giác, và bệnh viêm kết - giác mạc khô (KCS) được bao gồm trong hội chứng khô mắt. Theo sáng chế, sự áp đến của các triệu chứng của hội chứng khô mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra được bao gồm trong hội chứng khô mắt.

Các triệu chứng của khô mắt bao gồm các triệu chứng chủ quan như khô mắt,

mắt khó chịu, mắt mệt mỏi, nặng mắt, sợ ánh sáng, đau mắt hoặc nhìn mờ (mắt mờ), cũng như các triệu chứng khác quan như xung huyết hoặc các rối loạn biểu mô kết - giác mạc.

Mặc dù có nhiều khía cạnh về nguyên nhân của hội chứng khô mắt còn chưa rõ ràng, song các ví dụ thông báo về nguyên nhân của hội chứng khô mắt bao gồm hội chứng Sjogren; giảm sản xuất nước mắt bẩm sinh; bệnh u hạt; bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD) kết hợp với ghép tủy; dạng pemphigut mắt; hội chứng Stevens-Johnson; tắc ống dẫn lệ do bệnh đau mắt hột gây ra hoặc tương tự; bệnh tiểu đường; sự giảm tiết nước mắt phản xạ do phẫu thuật khúc xạ giác mạc gây nên (phương pháp gọt giác mạc trợ giúp bằng tia laser (laser-assisted in situ keratomileusis - LASIK)) hoặc phương pháp tương tự; rối loạn chức năng tuyến Meibom; giảm thiểu lớp dầu do bệnh viêm mi mắt gây ra hoặc tương tự; phản xạ nháy mắt không hoàn toàn hoặc phản xạ khép mi mắt không hoàn toàn do chứng lồi mắt, chứng hở mi gây ra hoặc tương tự; sự giảm tiết mucin từ tế bào hình đài; công việc liên quan đến thiết bị hiển thị đầu cuối (VDT) và v.v..

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt.

Theo sáng chế, việc phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt được xác định là phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng bệnh lý và/hoặc các phát hiện liên quan đến hội chứng khô mắt, và không những để chỉ sự phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng chủ quan như khô mắt, mắt khó chịu, mắt mệt mỏi, nặng mắt, sợ ánh sáng, đau mắt hoặc nhìn mờ (mắt mờ), các triệu chứng này kết hợp với hội chứng khô mắt, mà còn bao gồm cả việc phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện triệu chứng xung huyết kết hợp với hội chứng khô

mắt, các rối loạn biểu mô kết - giác mạc hoặc tương tự. Ngoài ra, phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt bao gồm cả phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng của hội chứng khô mắt bằng cách làm cải thiện tính ổn định của màng nước mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng của hội chứng khô mắt đề chỉ việc phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng của hội chứng khô mắt xuất phát từ sự nặng thêm lên do hậu quả của việc mang kính áp tròng mềm bởi bệnh nhân bị hội chứng khô mắt, và việc phòng ngừa và/hoặc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng của hội chứng khô mắt xuất phát từ chính việc mang kính áp tròng mềm.

Theo sáng chế, việc cải thiện tính ổn định của màng nước mắt đề chỉ sự cải thiện về mặt định tính hoặc định lượng của nước mắt. Ngoài ra, tính ổn định của màng nước mắt có thể được xác định bằng cách đo thời gian làm vỡ màng nước mắt (BUT). BUT đo ở trạng thái tự nhiên hơn không áp dụng tải ở dạng dung dịch nhỏ mắt và tương tự được gọi là thời gian làm vỡ màng nước mắt không xâm nhập (NIBUT).

Theo sáng chế, việc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm đề chỉ việc phòng ngừa hoặc điều trị sự khô mắt hoặc cảm giác mắt khó chịu kết hợp với sự mất ổn định của màng nước mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra hoặc việc phòng ngừa hoặc điều trị chứng khô mắt hoặc cảm giác mắt khó chịu do các rối loạn biểu mô kết - giác mạc gây ra có thể quy cho là do sự mất ổn định nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù phần sau đây đưa ra kết quả của thử nghiệm về hiệu quả bảo quản, thử nghiệm đánh giá về sự phòng ngừa biến dạng của kính áp tròng mềm, thử nghiệm

gây độc tế bào sử dụng tế bào biểu mô giác mạc và thử nghiệm đánh giá về tác dụng làm tăng thời gian NIBUT, các ví dụ này được đưa ra nhằm mục đích nâng cao hơn nữa sự hiểu biết về sáng chế, và không dự định giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Ngoài ra, CL là viết tắt của kính áp tròng trong khi SCL là viết tắt của kính áp tròng mềm.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện trên các dung dịch nhỏ mắt từ 1 đến 6 có công thức bào chế được thể hiện trong bảng 1.

Chế phẩm mẫu

Dung dịch nhỏ mắt 1:

Dung dịch nhỏ mắt 1 được điều chế theo công thức bào chế thể hiện trong bảng 1. Cụ thể hơn nữa, diquafosol natri (3 g), natri hydro phosphat hydrat (0,2 g), natri clorua (0,39 g), kali clorua (0,15 g), natri edetat hydrat (0,01 g), Polysorbate 80 (0,0005 g) và clohexidin gluconat (0,002 g) được hòa tan trong nước và tạo ra thể tích cuối cùng 100 mL, tiếp theo bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH để điều chỉnh tới độ pH 7,2.

Các dung dịch nhỏ mắt từ 2 đến 6:

Mỗi một dung dịch nhỏ mắt trong số các dung dịch nhỏ mắt từ 2 đến 6 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo các công thức bào chế thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

(Đơn vị: g/100 ml)

	Dung dịch nhỏ mắt 1	Dung dịch nhỏ mắt 2	Dung dịch nhỏ mắt 3	Dung dịch nhỏ mắt 4	Dung dịch nhỏ mắt 5	Dung dịch nhỏ mắt 6
Diquafosol natri	3	3	3	3	3	3
Natri hydro phosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri clorua	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
Kali clorua	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,007	0,01
Polysorbate 80	0,0005	0,0005	0,0005	-	-	-
Clohexidin gluconat	0,002	0,0025	0,002	0,0025	0,002	0,002
Độ pH	7,2	7,5	7,8	7,5	7,2	7,2

Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện theo đúng như phương pháp thử nghiệm về hiệu quả bảo quản nêu trong ấn bản lần thứ 16 của Dược điển Nhật Bản. Đối với thử nghiệm này, các vi sinh vật thử nghiệm sau đây được sử dụng: *Escherichia coli* (E. coli), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa), *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Candida albicans* (C. albicans) và *Aspergillus brasiliensis* (A. brasiliensis).

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

		Dung dịch nhỏ mắt 1	Dung dịch nhỏ mắt 2	Dung dịch nhỏ mắt 3	Dung dịch nhỏ mắt 4	Dung dịch nhỏ mắt 5	Dung dịch nhỏ mắt 6
E.coli	2 tuần	>4,3	>5,6	>4,3	>5,7	>4,6	>4,3
	4 tuần	>4,3	>5,6	>4,3	>5,7	>4,6	>4,3
P.aeruginosa	2 tuần	>4,7	>5,8	>4,7	>5,6	>4,6	>4,7
	4 tuần	>4,7	>5,8	>4,7	>5,6	>4,6	>4,7
S.aureus	2 tuần	>4,9	>6,0	>4,9	>5,6	>4,5	>4,9
	4 tuần	>4,9	>6,0	>4,9	>5,6	>4,5	>4,9
C.albicans	2 tuần	>4,5	>5,7	>4,5	>5,4	>4,5	4,5
	4 tuần	>4,5	>5,7	>4,5	>5,4	>4,5	>4,5
A.brasiliensis	2 tuần	1,7	1,3	1,7	1,0	0,7	1,4
	4 tuần	2,4	1,7	2,5	1,7	0,9	1,5
Đánh giá (JP)		Có thể chấp nhận	Có thể chấp nhận	Có thể chấp nhận	Có thể chấp nhận	Có thể chấp nhận	Có thể chấp nhận

Ngoài ra, các kết quả thử nghiệm trong bảng 2 chỉ ra mức độ mà tại đó, số lượng sinh vật có khả năng sống được tại thời điểm thử nghiệm giảm xuống so với số lượng sinh vật được cấy về phương diện giảm theo loga (log reduction), và ví dụ, giá trị "1" chỉ ra rằng, số lượng sinh vật có khả năng sống được tại thời điểm thử nghiệm giảm 10%.

Như được thể hiện trong bảng 2, các dung dịch nhỏ mắt từ 1 đến 6 được chứng minh là có thể chấp nhận dựa vào các tiêu chuẩn thử nghiệm về hiệu quả bảo quản theo Dược điển Nhật Bản.

Thảo luận

Trên cơ sở các kết quả nêu trên, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được chứng minh là có hiệu quả bảo quản tuyệt vời.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm đánh giá về sự phòng ngừa biến dạng của kính áp tròng mềm

Các tác động lên kính áp tròng mềm được khảo sát sử dụng dung dịch nhỏ mắt 4.

Điều chế mẫu

Dung dịch nhỏ mắt 4 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo công thức bào chế thể hiện trong bảng 1.

Phương pháp thử nghiệm

Kính áp tròng tương ứng với nhóm IV theo phân loại của FDA về kính áp tròng thể hiện trong bảng 3 (các kính áp tròng Acuvue® loại 2 tuần được nhúng trong dung dịch nhỏ mắt 4 trong thời gian 24 giờ, tiếp theo bằng cách tính toán những thay đổi về đường kính và đường cong cơ sở trước và sau khi nhúng để kiểm tra xem có thỏa mãn các tiêu chuẩn đánh giá thể hiện trong bảng 4 sau đây hay không. Ngoài ra, các đặc tính của mỗi một trong số các kính áp tròng được quan sát sau khi hoàn thành thử nghiệm. Ngoài ra, các tiêu chuẩn đánh giá được thiết lập dựa trên các tiêu chuẩn kính áp tròng nêu trong tài liệu Contact Lens Standards for Vision Correction of Ministerial Notification No. 349 of the Ministry of Health, Labour and Welfare (October 5, 2001).

Bảng 3

Phân loại ¹⁾	Các tính chất
Nhóm I	Hàm lượng độ ẩm dưới 50%, không ion
Nhóm II	Hàm lượng độ ẩm bằng 50% hoặc cao hơn, không ion
Nhóm III	Hàm lượng độ ẩm dưới 50%, ion
Nhóm IV	Hàm lượng độ ẩm bằng 50% hoặc cao hơn, ion

¹⁾ Phân loại theo cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration - FDA)

Các tiêu chuẩn đánh giá

Bảng 4

Đường kính	Dung sai trong phạm vi $\pm 0,20$ mm về đường kính biểu báo
Đường cong cơ sở	Dung sai trong phạm vi $\pm 0,20$ mm về đường cong cơ sở chỉ báo
Các tính chất	Không có các bong bóng khí bên trong, các tạp chất, sự phai màu, các khuyết tật bề mặt và tính không đều bề mặt, có mặt các mép lượn tròn tron tru

Kết quả

Kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

Thông số	Kết quả
Đường kính (mm)	+0,02
Đường cong cơ sở	+0,02
Các tính chất	Không thay đổi
Đánh giá	Các tiêu chuẩn thỏa mãn

Như được thể hiện trong bảng 5, kính áp tròng thỏa mãn các tiêu chuẩn đánh giá sau khi được nhúng trong một thời gian dài. Do đó, dung dịch nhỏ mắt 4 được chứng minh là phòng ngừa được sự biến dạng của kính áp tròng mềm.

Thảo luận

Dựa vào các kết quả nêu trên, vì dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế ngăn ngừa được sự biến dạng của kính áp tròng mềm, nên nó có thể được sử dụng cho kính áp tròng mềm.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm gây độc tế bào sử dụng các tế bào biểu mô giác mạc

Thử nghiệm gây độc tế bào sử dụng tế bào biểu mô giác mạc được thực hiện để khảo sát các tác dụng của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế lên tế bào biểu mô giác mạc.

Điều chế mẫu

Các dung nhỏ mắt 7, 8, 9 và 10 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo các công thức bào chế thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

(Đơn vị: g/100 ml)

	Dung dịch nhỏ mắt 7	Dung dịch nhỏ mắt 8	Dung dịch nhỏ mắt 9	Dung dịch nhỏ mắt 10
Diquafosol natri	3	-	3	-
Natri hydro phosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri clorua	0,39	0,39	0,41	0,41
Kali clorua	0,15	0,15	0,15	0,15
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01
Benzalkoni clorua ¹⁾	-	-	0,002	0,002
Clohexidin gluconat	0,0025	0,0025	-	-
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5

1) BAK, công thức cấu trúc hóa học: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2C_{12}H_{25}]Cl$

Phương pháp thử nghiệm

Các tế bào biểu mô giác mạc người bất tử SV40 (HCE-T: Riken, Bioresource Center, Cell No. RCB2280) được cấy vào trong đĩa 96 lỗ (1×10^4 tế bào/lỗ) và được nuôi cấy trong thời gian 1 ngày trong môi trường D-MEM/F12 chứa 10% FBS. Vào ngày tiếp theo, môi trường được thay thế bằng dung dịch nhỏ mắt 7, dung dịch nhỏ mắt 8, dung dịch nhỏ mắt 9 hoặc dung dịch nhỏ mắt 10, tiếp theo bằng cách nuôi cấy các tế bào biểu mô giác mạc nêu trên trong thời gian 15 phút. Khả năng sống của tế bào (tương đương hệ số hấp thụ 490 nm) được đo nhờ sử dụng bộ dụng cụ phân tích sự tăng sinh tế bào (Promega Corp., Catalog No.: G3580).

Kết quả

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong hình vẽ trên FIG. 1.

Rõ ràng từ hình vẽ trên FIG. 1, dung dịch nhỏ mắt diquafosol chứa clohexidin

gluconat (dung dịch nhỏ mắt 7) thể hiện mức độ sống sót tế bào cao hơn ở các tế bào biểu mô giác mạc người nuôi cấy được làm bất tử so với các dung dịch nhỏ mắt chứa BAK (dung dịch nhỏ mắt 9 và 10) và dung dịch nhỏ mắt chứa clohexidin những không chứa diquafosol hoặc muối của nó (dung dịch nhỏ mắt 8).

Thảo luận

Vì dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thể hiện mức độ sống sót tế bào cao hơn ở các tế bào biểu mô giác mạc người nuôi cấy được làm bất tử, nên nó rất an toàn với cơ thể sống và nhất là biểu mô kết - giác mạc, và hữu dụng đối với các bệnh như hội chứng khô mắt trong đó biểu mô kết - giác mạc không ổn định.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm đánh giá về tác dụng làm tăng thời gian NIBUT 1

Các giá trị NIBUT của dung dịch nhỏ mắt diquafosol được khảo sát ở mắt, trong đó tính ổn định của màng nước mắt đã bị suy giảm do mang kính áp tròng mềm.

Điều chế mẫu

Dung dịch nhỏ mắt 4 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo công thức bào chế thể hiện trong bảng 1.

Phương pháp thử nghiệm

Các giá trị NIBUT trước và 15, 30, 45 và 60 phút sau khi áp dụng dung dịch nhỏ mắt 4 (20 μ l/mắt) được đo đối với mắt của khỉ cynomolgus mang kính áp tròng mềm (tên sản phẩm: Menicon Soft MA®) có hệ thống quan sát hội chứng khô mắt (DR-1, Kowa Co., Ltd.). Dung dịch nước mắt nhân tạo (tên sản phẩm: Soft Santia®) được sử dụng làm đối chứng (N=10 đến 11 mắt).

Kết quả

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong hình vẽ trên FIG. 2. Rõ ràng từ hình vẽ trên FIG. 2, khi dung dịch nhỏ mắt 4 được áp dụng cho các mắt mang kính áp tròng mềm, sự gia tăng đáng kể về NIBUT được quan sát thấy so với trước khi áp dụng ở toàn bộ các thời điểm đo lên đến 60 phút sau khi áp dụng. Mặt khác, sự gia tăng về NIBUT không được quan sát thấy ở các mắt được áp dụng dung dịch nước mắt nhân tạo.

Thảo luận

Trên cơ sở các kết quả nêu trên, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được chứng minh là cải thiện sự suy giảm tính ổn định của màng nước mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra. Tác dụng này của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thậm chí còn vượt trội khi so sánh với dung dịch nước mắt nhân tạo điển hình được sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt. Do đó, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt và/hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm đánh giá về tác dụng làm tăng thời gian NIBUT 2

Các giá trị NIBUT của dung dịch nhỏ mắt diquafosol được khảo sát ở mắt, trong đó tính ổn định của màng nước mắt đã bị suy giảm do mang kính áp tròng mềm.

Điều chế mẫu

Dung dịch nhỏ mắt 4 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo công thức bào chế thể hiện trong bảng 1.

Phương pháp thử nghiệm

Các giá trị NIBUT trước và 5, 15, 30, 45 và 60 phút sau khi áp dụng dung dịch nhỏ mắt 4 (20 μ l/mắt) được đo đối với mắt của khỉ cynomolgus mang kính áp tròng mềm (tên sản phẩm: Menicon Soft MA®) có hệ thống quan sát hội chứng khô mắt (DR-1, Kowa Co., Ltd.). Dung dịch nước mắt nhân tạo (tên sản phẩm: Soft Santia®) và natri hyaluronat (tên sản phẩm: dung dịch nhỏ mắt Hyalein® Mini 0,1%) được sử dụng làm đối chứng (N=11 mắt).

Kết quả

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong hình vẽ trên FIG. 3. Rõ ràng từ hình vẽ trên FIG. 3, khi dung dịch nhỏ mắt 4 được áp dụng cho các mắt mang kính áp tròng mềm, sự gia tăng đáng kể về NIBUT được quan sát thấy so với trước khi áp dụng ở toàn bộ các thời điểm đo lên đến 60 phút sau khi áp dụng. Mặt khác, sự gia tăng về NIBUT không được quan sát thấy ở các mắt được áp dụng dung dịch nước mắt nhân tạo. Ngoài ra, mặc dù an increase in NIBUT was observed 5 minutes after application in eyes administered natri hyaluronate, the increasing effect thereof was lower than that of dung dịch nhỏ mắt 4 và increases in NIBUT were not observed at 15 minutes after application và beyond.

Thảo luận

Trên cơ sở các kết quả nêu trên, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được chứng minh là cải thiện sự suy giảm tính ổn định của màng nước mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra. Tác dụng này của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thậm chí còn vượt trội khi so sánh với dung dịch nước mắt nhân tạo và dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat điển hình được sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt. Do đó, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng

khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt và/hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm so sánh về tác dụng làm gia tăng thời gian NIBUT

Nghiên cứu so sánh về các giá trị NIBUT được tiến hành giữa dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế và dung dịch nhỏ mắt chứa BAK (dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol natri và BAK) ở mắt trong đó, tính ổn định của màng nước mắt đã bị suy giảm do hậu quả của việc mang kính áp tròng mềm.

Điều chế mẫu

Dung dịch nhỏ mắt 4 được điều chế theo cách tương tự như dung dịch nhỏ mắt 1 theo công thức bào chế thể hiện trong bảng 1.

Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt 11 chứa BAK thay cho clohexidin gluconat của dung dịch nhỏ mắt 4 được điều chế để sử dụng làm ví dụ so sánh. Cụ thể hơn nữa, diquafosol natri (3 g), natri hydro phosphat hydrat (0,2 g), natri clorua (0,41 g), kali clorua (0,15 g) và BAK (0,0075 g) được hòa tan trong nước và tạo ra thể tích cuối cùng 100 mL, tiếp theo bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH để điều chỉnh độ pH tới 7,5. Dung dịch nhỏ mắt 4 và dung dịch nhỏ mắt 11 là các dung dịch nhỏ mắt mà cả hai đều chứa hoạt chất (diquafosol natri) với nồng độ như nhau. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt 4 và dung dịch nhỏ mắt 11 là các dung dịch nhỏ mắt mà cả hai đều tuân theo các tiêu chuẩn thử nghiệm về hiệu quả bảo quản của Dược điển Nhật Bản và có hiệu quả bảo quản tương đương.

Phương pháp thử nghiệm

Các giá trị NIBUT trước và 30 phút sau khi áp dụng dung dịch nhỏ mắt 4 hoặc

dung dịch nhỏ mắt 11 (20 µl/mắt) được đo đối với các mắt của khỉ cynomolgus mang kính áp tròng mềm (tên sản phẩm: Menicon Soft MA®) có hệ thống quan sát khô mắt (DR-1, Kowa Co., Ltd.) (N=11 mắt).

Kết quả

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

	Dung dịch nhỏ mắt 4	Dung dịch nhỏ mắt 11
NIBUT trước khi áp dụng (giây)	3,40	3,39
NIBUT 30 phút sau khi áp dụng (giây)	8,20	6,25

Kết quả của việc đo và so sánh các giá trị NIBUT trước và 30 phút sau khi áp dụng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế (dung dịch nhỏ mắt 4) hoặc dung dịch nhỏ mắt chứa BAK (dung dịch nhỏ mắt 11), tuân theo các tiêu chuẩn thử nghiệm về hiệu quả bảo quản của Dược điển Nhật Bản và có hiệu quả bảo quản tương đương, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được chứng minh có tác dụng làm gia tăng NIBUT mạnh hơn so với dung dịch nhỏ mắt chứa BAK.

Thảo luận

Dựa trên các kết quả nêu trên, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được chứng minh là cải thiện sự suy giảm về tính ổn định của màng nước mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra ở mức cao hơn so với dung dịch nhỏ mắt chứa BAK.

Các ví dụ chế phẩm

Mặc dù phần sau đây giải thích chi tiết hơn về các chế phẩm theo sáng chế bằng cách đưa ra các ví dụ của sáng chế, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ chế phẩm này.

Ví dụ công thức bào chế 1: Dung dịch nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích)

Trong 100 ml

Diquafosol natri	3 g
Natri hydro phosphat hydrat	0,1-0,5 g
Natri clorua	0,01-1 g
Kali clorua	0,01-1 g
Natri edetat hydrat	0,0001-0,1 g
Clohexidin gluconat	0,0001-0,1 g
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác liệt kê ở trên được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn kết hợp đầy đủ sao cho, dung dịch nhỏ mắt này có thể được điều chế.

Ví dụ công thức bào chế 2: Dung dịch nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích)

Trong 100ml

Diguasofol natri	3 g
Natri hydro phosphat hydrat	0,1-0,5 g
Natri clorua	0,01-1 g
Kali clorua	0,01-1 g
Natri edetat hydrat	0,0001-0,1 g
Clohexidin gluconat	0,0001-0,1 g
Polysorbate 80	0,0001-0,1 g
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác liệt kê ở trên được bổ sung vào nước

trinh khiết vô trùng và chúng được trộn kết hợp đầy đủ sao cho, dung dịch nhỏ mắt này có thể được điều chế.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có hiệu quả bảo quản tuyệt vời. Ngoài ra, vì dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế ngăn chặn sự biến dạng của kính áp tròng mềm, nên nó cũng có thể được sử dụng cho kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế thể hiện mức độ sống sót tế bào cao hơn ở các tế bào biểu mô giác mạc người nuôi cấy được làm bất tử so với các dung dịch nhỏ mắt chứa BAK và các dung dịch nhỏ mắt chứa clohexidin nhưng không chứa diquafosol hoặc muối của nó. Do đó, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có độ an toàn cao đối với cơ thể sống và nhất là biểu mô kết - giác mạc, và hữu dụng đối với các bệnh như hội chứng khô mắt trong đó biểu mô kết - giác mạc không ổn định. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế làm gia tăng đáng kể NIBUT ở mắt mang kính áp tròng mềm. Mặt khác, tác dụng này không được quan sát thấy đối với các dung dịch nước mắt nhân tạo. Cụ thể, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế làm ổn định màng nước mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Vì sự áp tới và/hoặc sự trầm trọng thêm của các triệu chứng của hội chứng khô mắt do việc mang kính áp tròng mềm gây ra có thể được quy cho sự tính ổn định của màng nước mắt, do đó việc làm ổn định màng nước mắt bằng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt ở mắt mang kính áp tròng mềm. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng khô mắt và/hoặc cảm giác mắt khó chịu ở mắt mang kính áp tròng mềm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquaafosol hoặc muối của nó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích) và clohexidin với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,005% (trọng lượng/thể tích).
2. Dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó clohexidin là clohexidin gluconat.
3. Dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó nồng độ của diquaafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt là 3% (trọng lượng/thể tích).
4. Dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó dung dịch này còn chứa thêm chất tạo chelat.
5. Dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 4, trong đó chất tạo chelat là axit edetic hoặc muối của nó.
6. Phương pháp phòng ngừa sự biến dạng của kính áp tròng mềm bằng dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1.

Fig. 1

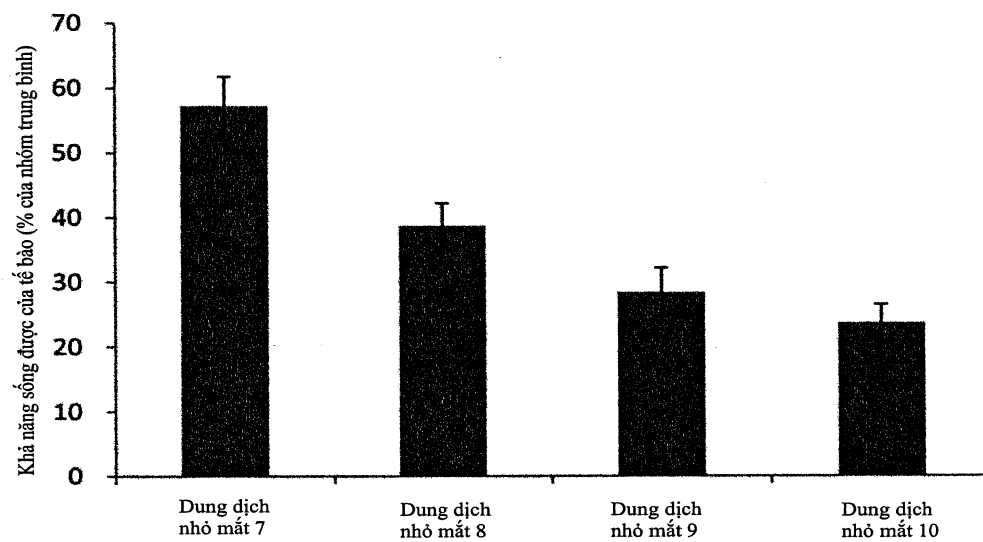


Fig. 2

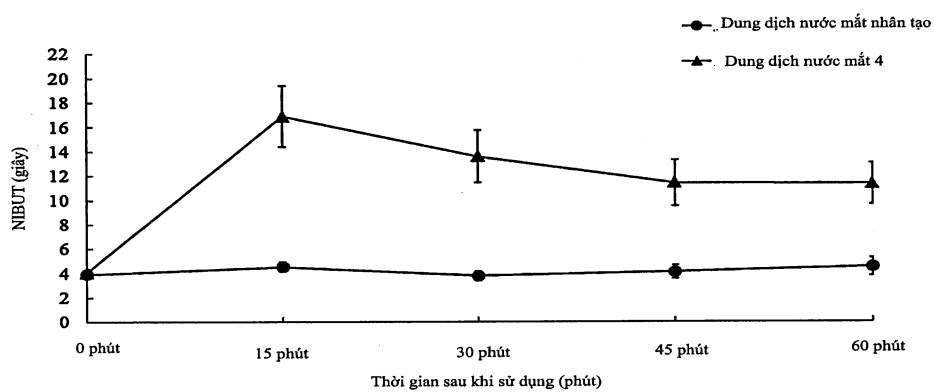


Fig. 3

