



(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)



1-0028439

(51)⁷ A01N 43/48; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2015-01445

(22) 23/10/2013

(86) PCT/US2013/066349 23/10/2013

(87) WO 2014/066485 01/05/2014

(30) 61/718,026 24/10/2012 US; 61/736,179 12/12/2012 US

(45) 25/05/2021 398

(43) 27/07/2015 328A

(73) OMEROS CORPORATION (US)

201 Elliott Avenue West, Seattle, Washington 98119, United States of America

(72) DEMOPULOS, Gregory, A. (US); SHEN, Hui-Rong (US); TEDFORD, Clark, E. (US).

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

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LÔNG VÔ TRÙNG CHỨA PHENYLEPHRIN VÀ
KETOROLAC, KHÔNG CHỨA CHẤT BẢO QUẢN VÀ KHÔNG CHỨA CHẤT
CHỐNG OXY HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm lỏng ổn định dùng để tiêm chứa phenylephrin và
ketorolac, không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm lỏng ổn định không chứa chất chống oxy hóa và không chứa chất bảo quản, chứa ketorolac và phenylephrin dùng để tiêm vào dung dịch rửa nhãn khoa trong mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phẫu thuật nhãn khoa thường cần sử dụng dung dịch rửa sinh lý để bảo vệ và duy trì tính nguyên vẹn sinh lý của các mô trong mắt. Ví dụ về các thủ thuật phẫu thuật nhãn khoa thường cần các dung dịch rửa bao gồm thủ thuật mổ cuồn và thay thủy tinh thể và thay đổi thấu kính khúc xạ, thủ thuật cấy giác mạc và phẫu thuật dịch kính-võng mạc và thủ thuật cắt bẻ đối với bệnh tăng nhãn áp. Trong suốt quá trình phẫu thuật trong mắt, đồng tử của người bệnh phải được làm giãn đủ để tạo ra vùng phẫu thuật trong suốt và hạn chế các tổn thương có thể xảy ra liên quan đến thủ thuật.

Sự giãn đồng tử (hiện tượng giãn đồng tử) thường được tạo ra bằng cách làm giãn mắt trước phẫu thuật bằng cách sử dụng khu trú chất làm giãn đồng tử. Chất làm giãn đồng tử được ứng dụng trước phẫu thuật thường có thể được sử dụng bao gồm các chất kích thích thần kinh giao cảm, như chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin alpha-1 và các chất chống tiết cholin như chất kháng hệ thụ thể muscarin. Chất chống tiết cholin có thể được chọn khi mong muốn có tác dụng kéo dài hơn, do chúng tạo ra cả bệnh liệt cơ thể mi (liệt mi) và sự giãn đồng tử, ví dụ, tropicamit thể hiện thời gian bán thải bằng khoảng từ 4 đến 6 giờ. Tuy nhiên, đối với nhiều thủ thuật, các chất gây tiết adrenalin alpha-1 sẽ được ưu tiên do chúng tạo ra sự giãn đồng tử mà không gây liệt cơ thể mi. Do đó, các chất gây tiết adrenalin alpha-1 có tác dụng trong thời gian ngắn hơn, gây ra sự giãn đồng tử trong suốt thủ thuật phẫu thuật và cho phép đồng tử trở lại trạng thái bình thường của nó ngay sau khi hoàn thành thủ thuật.

Trong khi phẫu thuật, khi các đầu của dụng cụ phẫu thuật được lồng vào tiền phòng của mắt, thì cơ thắt mỏng mắt có xu hướng bị co khít lại (tình trạng thu hẹp đồng tử), làm giảm cửa sổ được xác định bởi đồng tử. Nếu đường kính của đồng tử không được giữ phù hợp trong toàn bộ thủ thuật, thì nguy cơ tổn thương các cấu trúc trong mắt tăng lên và thời gian phẫu thuật cần thiết thường bị kéo dài. Các lần giảm đáng kể về mật lâm sàng đường kính của đồng tử có liên quan đến sự tăng các biến chứng có liên quan đến thủ thuật, bao gồm rách bao sau, tồn dư các mảnh thủy tinh thể và rò dịch kính.

Nhiều bác sỹ phẫu thuật nhãn khoa có thể kết hợp epinephrin vào trong dung dịch rửa trong mắt để hỗ trợ việc duy trì sự giãn đồng tử. Hội chứng nhiễm độc phần trước (Toxic anterior segment syndrome - TASS) là chứng viêm không nhiễm trùng, cấp tính của phần trước của mắt. TASS là một biến chứng nghiêm trọng có thể liên quan đến phẫu thuật phần trước của mắt, phổ biến nhất là phẫu thuật cườm. Các chất gây ô nhiễm khác nhau được chỉ ra là gây ra hội chứng TASS. Việc sử dụng epinephrin bao gồm các chất bảo quản trong dung dịch rửa trong mắt là một trong nhiều yếu tố có liên quan đến tỷ lệ mắc phải của hội chứng TASS sau khi phẫu thuật cườm. Xem, ví dụ, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5625a2.htm>, được truy cập vào ngày 9 tháng 07 năm 2012. Ngay cả khi epinephrin “không chứa chất bảo quản”, có nghĩa là epinephrin không chứa chất kháng vi sinh vật, thì nó vẫn chứa natri metabisulfit là chất chống oxy hóa, cũng được các bác sỹ chuyên khoa mắt chỉ ra là có liên quan đến khả năng gây độc cho nội mô giác mạc (Slack, et al., *A bisulfite-free intraocular epinephrin solution*, Am J Ophthalmol.;110(1):77-82 (1990)).

Phenylephrin là một chất gây tiết adrenalin alpha-1 khác đôi khi được sử dụng khu trú trước khi phẫu thuật để thúc đẩy sự giãn đồng tử, nhưng không được chấp nhận ở Mỹ ở dạng không chứa chất bảo quản và chất chống oxy hóa để tiêm một lần. Các ví dụ về các dung dịch phenylephrin HCL được chấp nhận chứa 0,01% benzalkoni clorua (AK-DILATE™ từ Akorn, có sẵn trong các lọ nhỏ giọt bằng nhựa 2ml và 5ml; từ Falcon Pharmaceuticals và Alcon Laboratories trong các lọ nhỏ giọt 3ml và 5ml sử dụng nhiều lần) và chế phẩm “không chứa chất bảo quản” không chứa

chất bảo quản kháng vi sinh vật nhưng vẫn chứa 2mg natri metabisulfit là chất chống oxy hóa (Neo-Synephrine® từ InterMed Medical Ltd., có sẵn trong bình xịt).

Cũng mong muốn làm giảm chứng đau sau phẫu thuật và phương pháp rửa thuận tiện cho người bệnh. Do vấn đề này, người bệnh có thể được điều trị trước phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật bằng thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug - NSAID). Mặc dù phương pháp phẫu thuật đục thủy tinh thể (ví dụ) thường không liên quan đến mức độ đau nhiều sau phẫu thuật, cần giảm thiểu số lượng người bệnh trong số ít người mà đã trải qua chứng đau sau phẫu thuật nghiêm trọng hơn. Điều này quan trọng với các bệnh nhân trải qua sự bất tiện đó và có thể có mối liên hệ với thủ thuật của chúng thường không trải qua một cách thuận lợi, và do người bệnh có thể được hội chẩn lại về cách phòng ngừa để đảm bảo rằng không có biến chứng nghiêm trọng nào dẫn đến chứng đau.

Các phương pháp phân phối thuốc mắt khác nhau, như NSAID, được sử dụng theo cách thông thường, mỗi phương pháp đều có các hạn chế. Các hạn chế này có thể bao gồm độc tính đối với giác mạc và kết mạc, tổn thương mô, thùng cầu mắt, tổn thương thần kinh thị giác, chứng tắc tĩnh mạch và/hoặc động mạch võng mạc trung tâm, độc tố thuốc trực tiếp vào võng mạc, và tác dụng phụ toàn thân. Ví dụ, được phẩm khu trú được phun từng giọt bị cản trở thường xuyên khi tiến đến vị trí đích của mắt do bề mặt bảo vệ tự nhiên của mắt. Trong nhiều trường hợp, tỷ lệ được phẩm khá nhỏ được phun lên bề mặt của mắt sẽ thực sự tiến đến vị trí có tác dụng điều trị bệnh mong muốn.

Để đạt được nồng độ thuốc đủ được phân phối đến phần sau của mắt, thì các thuốc như NSAID phải được sử dụng thường xuyên toàn thân ở liều dùng rất cao. Các mức này cần để vượt qua hàng rào máu-võng mạc bảo vệ phần sau của mắt khỏi các phân tử thuốc chọn lọc đến từ dòng máu. Đối với các thủ thuật phẫu thuật, dung dịch thuốc tiêm đôi khi được tiêm trực tiếp vào phần sau của mắt. Các thuốc tiêm quanh mắt dưới kết mạc và quanh nhãn cầu được sử dụng khi cần đến nồng độ khu trú cao hơn và khi thuốc có các tính chất thẩm kém cần được phân phối. Các thuốc tiêm trong phòng mắt trực tiếp vào tiền phòng mắt được sử dụng trong phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Ketorolac là một NSAID mà có bán trên thị trường dưới dạng được bảo quản để sử dụng cho mắt. Acular® từ Allergan là một dung dịch ketorolac trometamin chứa benzalkoni clorua 0,01% làm chất bảo quản, có sẵn trong các lọ nhỏ giọt 3ml và 6ml. Bedford Laboratories cũng cung cấp ketorolac trometamin ở dạng cô đặc (15mg hoặc 30mg trong 1mL hoặc 60mg hoặc 300mg trong 10mL) sử dụng để tiêm trong mạch hoặc trong cơ. Allergan cung cấp dung dịch nhãn khoa 0,45% ketorolac trometamin không chứa chất bảo quản, được bào chế bằng natri carboxymethylxenluloza, natri clorua, natri xitrat dihydrat, trong các lọ nhỏ sử dụng riêng rẽ dưới tên thương mại Acuvail®.

Mặc dù thuốc tiêm trong phòng mắt cung cấp phương pháp thúc đẩy để đạt được nồng độ, nó có thể liên quan đến độc tính đối với giác mạc. Tuy nhiên, phương pháp này trải qua thực tế là các thuốc này bị loại bỏ nhanh chóng bởi quá trình lưu thông tự nhiên của mắt. Do đó, dung dịch tiêm bị nhanh chóng mất đi lợi ích điều trị bệnh của chúng, thường cần phải có các lần tiêm liều lớn, thường xuyên có thể gây ra nguy cơ độc tính. Chế phẩm giải phóng chậm, như gel đàn hồi nhót chứa các vi nang, có thể được tiêm trong mắt trong khoảng thời gian tác dụng dài hơn. Tuy nhiên, có sự trì hoãn nhất định để đạt được nồng độ thuốc cần để điều trị bệnh khu trú. Do đó, cần có các phương pháp được kiểm soát đối với sự phân phối trong mắt trong các thủ thuật nhãn khoa.

Các dung dịch được sử dụng trong phương pháp rửa phẫu thuật nhãn khoa bao gồm nước muối thông thường, dung dịch Ringer được lactat hóa và dung dịch Ringer được lactat hóa của Hartmann, nhưng các dung dịch này không tối ưu do tác dụng bất lợi tiềm tàng đối với giác mạc và nội mô. Các dung dịch nền nước khác chứa các chất như chất điện phân, chất tạo dung dịch đệm để điều chỉnh độ pH, glutathion và/hoặc nguồn năng lượng như dextroza, bảo vệ tốt hơn các mô của mắt, nhưng không hướng tới các quá trình sinh lý khác có liên quan đến phẫu thuật. Một dung dịch được sử dụng phổ biến cho phương pháp rửa nhãn khoa là dung dịch hai phần được đệm chứa chất điện phân và glutathion được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,550,022 cấp cho Garabedian và các đồng tác giả, tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả này để tham khảo. Hai phần của dung dịch này được trộn ngay trước khi

sử dụng để đảm bảo độ ổn định. Các dung dịch này được bào chế với mục đích duy trì sức khỏe của các mô mắt trong khi phẫu thuật.

Một ví dụ khác về dung dịch cải biến được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 94/08602 dưới tên của tác giả Gan và các đồng tác giả, tài liệu này cũng được đưa vào trong bản mô tả này để tham khảo. Đơn này bộc lộ việc dùng chất làm giãn đồng tử, như epinephrin, trong dung dịch rửa mắt. Một ví dụ khác được cung cấp bởi công bố đơn quốc tế số WO 95/16435 dưới tên của tác giả Cagle và các đồng tác giả, bộc lộ việc dùng các thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) trong dung dịch rửa nhãn khoa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm lỏng vô trùng không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa chứa chất làm giãn đồng tử, phenylephrin, và chất chống viêm, ketorolac, dùng để tiêm. Chế phẩm có thể được phun thích hợp vào chất mang rửa trong mắt và được sử dụng để rửa các mô mắt trong khi phẫu thuật. Chế phẩm này tránh được độc tính tiềm tàng có liên quan đến các chất bảo quản và chất chống oxy hóa mà vẫn có độ ổn định thích hợp.

Một phương án của sáng chế đề xuất được phẩm lỏng vô trùng không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa, bao gồm phenylephrin, ketorolac và hệ dung dịch đệm trong chất mang nền nước, có thể ổn định trong thời gian ít nhất 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$. Tốt hơn nếu được phẩm ổn định trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hệ dung dịch đệm được chọn từ nhóm bao gồm hệ dung dịch đệm natri phosphat và hệ dung dịch đệm natri xitrat. Tốt hơn nếu hệ dung dịch đệm là hệ dung dịch đệm natri xitrat, như khoảng 20mM hệ dung dịch đệm natri xitrat. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 5,8 đến 6,8.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm được chứa trong vật chứa sử dụng một lần, như lọ nhỏ được bịt kín bằng nút mà dung dịch tiêm có thể được rút ra và ống tiêm nạp sẵn.

Chế phẩm thích hợp theo sáng chế chứa từ 46 đến 76mM phenylephrin và từ 8,5 đến 14mM ketorolac, và là một ví dụ có thể chứa khoảng 60,75mM phenylephrin và khoảng 11,25mM ketorolac. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa phenylephrin và ketorolac ở tỷ số mol nằm trong khoảng từ 1:1 đến 13:1 phenylephrin so với ketorolac, và thích hợp có thể chứa các chất này với tỷ số mol nằm trong khoảng từ 3:1 đến 10:1 phenylephrin so với ketorolac.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm lỏng vô trùng không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa bao gồm phenylephrin, ketorolac và hệ dung dịch đệm trong chất mang nền nước, và chất mang rửa trong mắt trong đó chế phẩm được tiêm vào, để sau khi tiêm phenylephrin có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 720 μ M và ketorolac có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 44 đến 134 μ M. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sau khi tiêm vào chất mang rửa trong mắt phenylephrin có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 240 đến 720 μ M và ketorolac có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 270 μ M.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm lỏng vô trùng chứa chủ yếu là phenylephrin, ketorolac và hệ dung dịch đệm trong chất mang nền nước, trong đó chế phẩm có thể ổn định trong ít nhất 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 $\pm$ 3°C đến 25 $\pm$ 2°C. Tốt hơn nếu chế phẩm có thể ổn định trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 $\pm$ 3°C đến 25 $\pm$ 2°C.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hệ dung dịch đệm được chọn từ hệ dung dịch đệm natri phosphat và hệ dung dịch đệm natri xitrat. Tốt hơn nếu hệ dung dịch đệm là hệ dung dịch đệm natri xitrat, như khoảng 20mM hệ dung dịch đệm natri xitrat. Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 5,8 đến 6,8.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm được chứa trong vật chứa sử dụng một lần, như lọ nhỏ được bịt kín bằng nút để qua đó dung dịch tiêm có thể được rút ra và ống tiêm nạp sẵn.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất được phẩm lỏng vô trùng dạng liều dùng để tiêm, chứa phenylephrin, ketorolac, hệ dung dịch đệm và chất mang nền nước, được đóng gói trong vật chứa sử dụng một lần dùng để tiêm.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm lỏng vô trùng được đề xuất chứa phenylephrin, ketorolac, hệ dung dịch đệm và chất mang rửa trong mắt, trong đó phenylephrin được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 720 μ M và ketorolac được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 270 μ M, hoặc tốt hơn nếu phenylephrin được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 90 đến 720 μ M và ketorolac được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 44 đến 134 μ M. Chế phẩm này cũng có thể không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa.

Ngoài ra sáng chế cũng bộc lộ phương pháp bào chế được phẩm lỏng vô trùng chứa phenylephrin, ketorolac và hệ dung dịch đệm trong chất mang nền nước, mà ổn định trong thời gian ít nhất 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 $\pm$ 3°C đến 25 $\pm$ 2°C. Tốt hơn nếu chế phẩm này ổn định trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 $\pm$ 3°C đến 25 $\pm$ 2°C.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp bào chế được phẩm lỏng vô trùng chứa phenylephrin, ketorolac, hệ dung dịch đệm và chất mang rửa trong mắt, trong đó phenylephrin được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 720 μ M và ketorolac được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 270 μ M, hoặc tốt hơn nếu phenylephrin được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 90 đến 720 μ M và ketorolac được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 44 đến 134 μ M. Chế phẩm này cũng có thể không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn, bằng cách ví dụ, theo các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Các hình vẽ từ FIG.1 đến FIG.12 thể hiện các kết quả nghiên cứu về độ ổn định của các chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac ở các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 12 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ được kiểm soát trong khoảng từ 2 đến 8°C đến 60°C, như được xác định bằng phép đo theo phần trăm của

các chất liên quan từ sự thoái biến của các hoạt chất được, với các biến nồng độ của các nồng độ hoạt chất được, hệ dung dịch đệm khác nhau, việc thêm chất bảo quản EDTA và việc thêm chất bảo quản EDTA cộng với chất chống oxy hóa natri metabisulfit.

Các hình vẽ từ FIG.13 đến FIG.14 thể hiện các kết quả nghiên cứu đánh giá tác dụng của lớp phủ nitơ đối với độ ổn định của hai chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac, có hoặc không có chất bảo quản EDTA, ở các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian một năm khi được bảo quản ở nhiệt độ có kiểm soát từ 4°C đến 60°C.

Các hình vẽ từ FIG.15 đến FIG.18 thể hiện các kết quả nghiên cứu đánh giá tác dụng của các chất chống oxy hóa khác nhau đối với độ ổn định của chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac ở các thời điểm trong khoảng thời gian một tháng sau khi bảo quản mẫu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C đến 60°C.

FIG.19 thể hiện kết quả nghiên cứu đánh giá độ ổn định chế phẩm phenylephrin có nồng độ cao trong khoảng thời gian bốn tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4°C đến 40°C.

Các hình vẽ FIG.20A và FIG.20B lần lượt chứng minh hiệu lực của phenylephrin và ketorolac, trong chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac khi được bảo quản trong khoảng thời gian 30 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C.

Các hình vẽ từ FIG.21 đến FIG.25 minh họa các kết quả nghiên cứu hiệu quả về khoảng nồng độ ở động vật linh trưởng không phải người bằng cách đánh giá phenylephrin và ketorolac khi được đưa vào riêng lẻ và khi được kết hợp bằng cách rửa trong mắt trong dung dịch muối cân bằng (balanced salt solution - BSS) trong phẫu thuật mổ và thay thủy tinh thể trong hệ thống phẫu thuật mắt Phaco, với các số đo về sự giãn đồng tử (FIG.21 và FIG.22) và ánh sáng lóa (FIG.23 đến FIG.25) quan sát thấy.

Các hình vẽ từ FIG.26 đến FIG.28 minh họa các kết quả nghiên cứu ở động vật linh trưởng không phải người bằng cách đánh giá tác dụng của chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac đối với sự giãn đồng tử (FIG.26) và ánh sáng lóa (FIG.27

đến 28) khi được phân phối bằng cách rửa mắt trong BSS trong phẫu thuật mổ và thay thủy tinh thể bằng phương pháp phẫu thuật mắt Phaco.

FIG.29 minh họa các kết quả nghiên cứu về khoảng liều dùng bằng cách đánh giá các nồng độ khác nhau của chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac đối với sự giãn đồng tử khi được phân phối trong BSS trong phẫu thuật mổ và thay thủy tinh thể bằng phương pháp phẫu thuật mắt Phaco ở động vật linh trưởng không phải người.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm vô trùng của dung dịch rửa để dùng cục bộ (tại chỗ) đến các mô mắt trong khi phẫu thuật, bao gồm dùng khu trú và trong mắt, bao gồm phenylephrin làm chất làm giãn đồng tử và ketorolac làm chất chống viêm. Các chế phẩm này không chứa cả chất bảo quản và chất chống oxy hóa, nhưng thể hiện độ ổn định vượt trội. Tốt hơn nếu chúng được bao gói trong vật chứa sử dụng một lần dùng để tiêm và có thể được tiêm vào thể tích lớn hơn của chất mang rửa trong mắt trước và trong thủ thuật trong mắt, như thủ thuật mổ cườm (thủy tinh thể bị đục) và thay thủy tinh thể và thủ thuật thay đổi thấu kính khúc xạ.

Các định nghĩa

“Chất bảo quản” được sử dụng ở đây dùng để chỉ chất kháng vi sinh vật mà được bổ sung vào dược phẩm để duy trì độ ổn định và ngăn chặn sự phân hủy do sự phát triển của vi sinh vật. Các chất bảo quản kháng vi sinh vật phổ biến có thể chứa trong dược phẩm bao gồm axit sorbic và muối của nó, axit benzoic và muối của nó, canxi propionat, natri nitrit (và natri nitrat được biến đổi thành natri nitrit "*in situ*"), sulfite (lưu huỳnh dioxit, natri bisulfite, kali hydro sulfite, v.v.) và chất chelat hóa kim loại axit natri etylenđiamin tetraaxetic, cũng được đề cập đến dưới dạng edetat dinatri, EDTA hoặc Na₂EDTA.

“Chất chống oxy hóa” được sử dụng ở đây dùng để chỉ chất ưu tiên phản ứng với oxy và nhờ đó bảo vệ dược phẩm mà được bổ sung vào để chống sự thoái biến do oxy hóa. Các ví dụ về chất chống oxy hóa hòa tan trong nước hoặc trong dầu mà có thể chứa trong dược phẩm bao gồm natri bisulphit, natri sulphit, natri metabisulphit, natri thiosulphit, natri formaldehyt sulfoxylat, axit l- và d-ascorbic,

axetylxcystein, xystein, thioglyxerol, axit thioglycolic, axit thiolactic, thieure, dihitreitol, glutathion, propyl galat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, tertiary butyl hydroquinon, ascorbyl palmitat, axit nordihydroguaiaietic và alpha-tocopherol.

Dung dịch “không chứa chất bảo quản” dùng để chỉ dung dịch mà không chứa benzalkoni clorua hoặc chất kháng vi sinh vật khác.

Dung dịch “không chứa chất chống oxy hóa” dùng để chỉ dung dịch không chứa natri metabisulfit hoặc chất khác được chứa với chức năng duy nhất hoặc thích hợp làm chất chống oxy hóa, mặc dù dung dịch không chứa chất chống oxy hóa có thể bao gồm hệ dung dịch đệm độ pH, một thành phần trong số đó có thể có hoạt tính chống oxy hóa.

“Ketorolac” có nghĩa là ketorolac dưới dạng muối, như ketorolac trometamin [axit (+/-)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-1-carboxylic:2-amino-2(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (1:1)].

“Phenylephrin” có nghĩa là phenylephrin dưới dạng muối, như phenylephrin HCL [rượu (-)-m-hydroxy-a-[(metyl amino)metyl]benzyl hydroclorua].

“Chất liên quan” đối với thành phần được (hoạt chất) được đưa ra dùng để chỉ chất tạo thành do sự thoái biến của thành phần, được biểu hiện dưới dạng phần trăm của nồng độ tổng số của thành phần được trong chế phẩm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất liên quan tổng số” dùng để chỉ tổng tất cả các chất liên quan tạo thành do sự thoái biến của các hoạt chất được ketorolac và phenylephrin trong chế phẩm, được biểu hiện dưới dạng phần trăm của tổng nồng độ của thành phần được trong chế phẩm. Chất liên quan bất kỳ có mặt thấp hơn giới hạn dưới của khoảng định lượng, ví dụ, 0,1%, cho thử nghiệm được sử dụng để đo các chất liên quan được chứa trong tổng số để xác định các chất liên quan tổng số. Trong các Fig. kèm theo các ví dụ trong bản mô tả này, tham chiếu đến 0% các chất liên quan đối với thành phần có nghĩa là không có các chất liên quan đối với thành phần này ở mức cao hơn giới hạn dưới của khoảng định lượng, ví dụ, 0,1%, đối với chất được phân tích.

“Độ ổn định” dùng để chỉ được phẩm lỏng, ở cuối khoảng thời gian bảo quản xác định, chứa ít hơn 5% chất liên quan tổng số. Theo một phương án, chế phẩm lỏng ổn định là ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ (tức là, từ 2 đến 8°C) đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ (tức là, từ 23 đến 27°C) trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm lỏng ổn định là ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian ít nhất một năm. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm lỏng ổn định là ổn định ở nhiệt độ từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm lỏng ổn định là ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian ít nhất 30 tháng. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chế phẩm ổn định theo sáng chế có ít hơn 1,0% chất liên quan tổng số sau khoảng thời gian bảo quản nhất định.

Thuật ngữ “khoảng” được hiểu là có thể có biến thiên nồng độ của thành phần của chế phẩm được mô tả mà có thể là từ 5%, 10%, 15% hoặc cao hơn và chứa 20% trị số đã biết. Ví dụ, cụm từ “chế phẩm có khoảng 20mM natri xitrat” được hiểu là chế phẩm có thể chứa từ 16mM đến 24mM natri xitrat.

Thuật ngữ “vô trùng” dùng để chỉ được phẩm được xử lý vô trùng và tức là không có vi khuẩn, nấm hoặc các vi sinh vật sống khác.

Dược chất

Sáng chế đề xuất được phẩm lỏng ổn định, không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa gồm hỗn hợp của hai thành phần dược hoạt tính (hoạt chất) (active pharmaceutical ingredient-API), phenylephrin làm chất làm giãn đồng tử và NSAID ketorolac làm chất chống viêm.

Ketorolac

“Ketorolac” trong chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế được chứa ở dạng muối ketorolac trometamin [axit (+/-)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrolizin-1-carboxylic:2-amino-2(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (1:1)]. Ketorolac là một thành viên trong nhóm pyrolo-pyrol gồm các thuốc chống viêm không steroid. Ketorolac HCL là hỗn hợp raxemic gồm các chất đồng phân đối ảnh R-(+) và S-(-) có thể tồn tại dưới ba dạng tinh thể, tất cả chúng đều hòa tan như nhau trong nước. Chất này bị

đổi màu khi tiếp xúc quá lâu với ánh sáng, và do đó sự bao gói chắn sáng (ví dụ, đóng hộp kép hoặc sử dụng lọ màu hổ phách) có thể được sử dụng thích hợp để bao gói các chế phẩm theo sáng chế.

Phenylephrin

“Phenylephrin” dùng để chỉ phenylephrin ở dạng muối, như phenylephrin HCL [rượu (-)-m-hydroxy-a-[(metyl amino)metyl]benzyl hydroclorua]. Phenylephrin là chất chủ vận giao cảm thụ thể alpha. Phenylephrin HCl hòa tan tự do trong nước và rượu.

Chất mang nền nước

API được bổ sung vào dung môi nền nước dưới dạng chất mang, và các tác giả đã xác định được rằng không cần đến chất hòa tan. Chất mang nền nước là nước thích hợp để tiêm (water for injection - WFI), là chế phẩm nước cất vô trùng, không chứa chất tan. Nói cách khác, các chất mang nền nước khác không có hại cho các mô trong mắt và không có ảnh hưởng bất lợi đối với độ ổn định của chế phẩm có thể được sử dụng, như nước khử ion, hoặc, sau đánh giá đầu tiên về tác động tiềm tàng đối với độ ổn định, nước muối hoặc dung dịch muối cân bằng như dung dịch được mô tả dưới đây.

Hệ dung dịch đệm

Chế phẩm theo sáng chế được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 5,8 đến 6,8, và tốt hơn nếu đến khoảng 6,3. Natri hydroxit và axit clohydric có thể được bổ sung vào khi cần để điều chỉnh chế phẩm đến độ pH này. Độ pH mong muốn được duy trì thích hợp bằng cách sử dụng hệ dung dịch đệm. Một hệ thích hợp như vậy là dung dịch đệm xitrat, bao gồm axit xitric monohydrat và natri xitrat dihydrat, và hệ thích hợp khác là dung dịch đệm natri phosphat, bao gồm natri phosphat dibazơ và natri phosphat một bazơ. Hệ dung dịch đệm có thể được sử dụng ở nồng độ thích hợp nằm trong khoảng từ 10mM đến 100mM, và có thể thích hợp là 20mM. Như được mô tả dưới đây trong ví dụ 1, natri xitrat là dung dịch đệm được ưu tiên để sử dụng trong chế phẩm không chứa chất bảo quản. Axit xitric trong dung dịch đệm xitrat, có khả năng chelat hóa các cation hóa trị hai và do đó có cũng có thể ngăn chặn sự oxy hóa, tạo ra tác dụng của chất chống oxy hóa cũng như tác dụng của dung

dịch đệm. Tuy nhiên, sự có mặt của nó không làm suy giảm độ ổn định, như với các chất chống oxy hóa khác (ví dụ 3 dưới đây). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không chứa chất chống oxy hóa” loại trừ việc sử dụng các chất chống oxy hóa khác nhưng không loại trừ việc sử dụng chất đệm, như axit xitric, mà được đưa vào dưới dạng một phần của hệ dung dịch đệm.

Không chứa các tá dược khác

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, ngoài việc không chứa các chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa bất kỳ, chế phẩm phù hợp theo sáng chế còn không chứa các tá dược bất kỳ khác ngoài hệ dung dịch đệm. Ví dụ, không có chất hòa tan, như etanol hoặc etanol, được sử dụng (tức là, chế phẩm không chứa chất hòa tan). Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế cơ bản còn chứa hai API và hệ dung dịch đệm trong nước để tiêm, thu được chế phẩm rất tinh khiết có độc tính giảm đối với các mô trong mắt.

Vật chứa sử dụng một lần

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac theo sáng chế được chứa với lượng đủ để sử dụng một lần trong phẫu thuật trong mắt trong vật chứa tạo thuận lợi cho việc sử dụng một lần này và không tạo thuận lợi cho việc sử dụng nhiều lần. Do đó lượng đủ chế phẩm thuốc được bào chế phù hợp với sáng chế, bằng hoặc cao hơn không đáng kể (tức là, không nhiều hơn 25% lượng dư) so với lượng chế phẩm thuốc mong muốn được bổ sung vào vật chứa chuẩn chứa chất mang rửa trong mắt, được chứa trong vật chứa sử dụng một lần tạo thuận lợi cho việc phân phối chế phẩm thuốc bằng cách tiêm. Ví dụ, lượng mong muốn sử dụng một lần của chế phẩm thuốc hỗn hợp phenylephrin và ketorolac có thể được bao gói trong lọ nhỏ thủy tinh được bịt kín bằng nút hoặc vật đóng kín khác bao gồm vách ngăn mà qua đó kim tiêm dưới da có thể lồng vào để rút chế phẩm thuốc, hoặc có thể được bao gói trong ống tiêm nạp sẵn. Một ví dụ về vật chứa thích hợp và hệ thống đóng kín là lọ thủy tinh cứng bosilicat loại 1 USP 5 mL với nút butyl màu xám West 20mm và nắp lật bỏ mũ 20mm.

Trước khi đóng vật chứa, có thể mong muốn, trên cơ sở các kết quả được mô tả trong Ví dụ 2 dưới đây, dùng cho chế phẩm thuốc được bào chế phù hợp với sáng

chế được tiếp xúc với lớp phủ nito (tức là, thay thế không khí từ lớp không khí phía trên trong lọ nhỏ bằng nito trước khi bịt kín lọ). Các phương pháp khác để rút không khí và thay thế nó bằng khí trơ cũng có thể được sử dụng, như sục khí trơ qua dung dịch.

Chất mang rửa trong mắt

Chế phẩm thuốc kết hợp phenylephrin và ketorolac (tức là, dược phẩm kết hợp) được bổ sung thích hợp bằng cách tiêm vào túi, chai hoặc vật chứa khác chứa dung dịch rửa trong mắt trước khi sử dụng bằng cách rửa hoặc tưới cục bộ hoặc trong mắt. Dung dịch rửa trong mắt thích hợp bao gồm nước muối, dung dịch muối Ringer được lactat hóa, dung dịch muối cân bằng hoặc dung dịch rửa bất kỳ khác mà có thể thích hợp với chế phẩm nền nước và không có hại cho các mô mắt. Một chất mang rửa trong mắt thích hợp bao gồm một hoặc nhiều, và tốt hơn nếu là tất cả, các tá dược dưới đây: chất điện phân đủ để tạo ra dung dịch muối cân bằng sinh lý; nguồn năng lượng tế bào; chất đệm; và chất thu dọn gốc tự do. Một dung dịch thích hợp (được đề cập đến trong các ví dụ dưới đây là “dung dịch muối cân bằng” hoặc “BSS” bao gồm: chất điện phân nằm trong khoảng từ 50 đến 500 milimol ion natri, từ 0,1 đến 50 milimol ion kali, từ 0,1 đến 5 milimol ion canxi, từ 0,1 đến 5 milimol ion magie, từ 50 đến 500 milimol ion clorua, và từ 0,1 đến 10 milimol phosphat; bicarbonat là dung dịch đệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 50 milimol; nguồn năng lượng tế bào được chọn từ dextroza và glucoza, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 25 milimol; và glutathion có dạng chất thu dọn gốc tự do (tức là, chất chống oxy hóa) ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5 milimol.

Một ví dụ về phương pháp thích hợp để pha loãng và sử dụng chế phẩm thuốc kết hợp theo sáng chế sử dụng chế phẩm theo sáng chế được mô tả dưới dạng công thức 2 trong bảng 2 dưới đây. Phần mẫu 4,5mL của dung dịch này, bao gồm 4,0mL là lượng được dự định để sử dụng liều đơn và 0,5mL lượng đầy tràn, chứa trong lọ sử dụng một lần bịt kín vô trùng và được dùng để trộn lẫn với dung dịch rửa để sử dụng trong khi phẫu thuật trong mắt. Từ lọ nhỏ này, 4mL được rút ra bằng ống tiêm và được trộn với 500mL BSS bằng cách tiêm vào túi hoặc chai 500mL chứa BSS để

tạo ra nồng độ cuối bằng 483 μ M phenylephrin và 89 μ M ketorolac trong dung dịch rửa để phân phối cục bộ vào mắt.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm lỏng vô trùng để rửa có thể được đề xuất trong đó phenylephrin và ketorolac đã được trộn lẫn với chất mang rửa trong mắt, để nó được pha loãng đến nồng độ của mỗi hoạt chất mong muốn để phân phối cục bộ vào các mô trong mắt trong khi phẫu thuật, và được chứa trong túi, chai vô trùng hoặc vật chứa rửa sử dụng một lần khác. Ví dụ, mỗi chế phẩm để rửa có thể chứa phenylephrin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 720 μ M và ketorolac ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 270 μ M, hoặc tốt hơn nếu có thể chứa phenylephrin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 90 đến 720 μ M và ketorolac ở nồng độ nằm trong khoảng từ 44 đến 134 μ M. Theo một phương án, hỗn hợp của phenylephrin và ketorolac được trộn lẫn trong dung dịch muối cân bằng, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất mang rửa trong mắt. Dược phẩm để rửa này có thể thích hợp hoàn toàn không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa, hoặc tùy ý có thể chỉ chứa chất chống oxy hóa thường được chứa trong chất mang rửa trong mắt không tầm thuốc, như glutathion trong dung dịch muối cân bằng được mô tả ở trên, nhưng không phải là chất bảo quản.

Các chế phẩm được lấy làm ví dụ

Như được mô tả trên, dược phẩm lỏng, ổn định theo sáng chế chứa phenylephrin và ketorolac trong chất mang nền nước được đệm. Nồng độ thích hợp của phenylephrin trong chế phẩm thuốc kết hợp theo sáng chế nằm trong khoảng từ 10mM đến 500mM, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 45mM đến 112mM. Nồng độ thích hợp của ketorolac trong chế phẩm thuốc kết hợp theo sáng chế nằm trong khoảng từ 2mM đến 75mM, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 8,5mM đến 24mM. Hệ dung dịch đệm, như hệ dung dịch đệm natri xitrat, được chứa thích hợp ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100mM, và tốt hơn nếu ở khoảng 20mM. Hai chế phẩm được lấy làm ví dụ phù hợp với sáng chế được đưa ra trong các bảng 1 và 2 dưới đây. Trong mỗi trường hợp, natri hydroxit và/hoặc axit clohydric có thể được bổ sung vào khi điều chế chế phẩm nếu cần để điều chỉnh độ pH đến khoảng 6,3.

Bảng 1
Chế phẩm ví dụ 1

Thành phần (USP) được bổ sung vào nước để tiêm	Nồng độ được ưu tiên		Nồng độ thích hợp		Nồng độ liều dùng được pha loãng đại diện (μM)	
	mg/ml	mM	mg/ml	mM	Được ưu tiên	Thích hợp
Phenylephrin HCl	18,33	90	13,7-22,9	68-112	720	360-1080
Ketorolac trometamin	4,24	11,25	3,2-5,3	8,5-14	89	44-134
Axit xitric monohydrat	0,24*		0,12-1,20**			
Natri xitrat dihydrat	5,48*		2,74-27,4**			

*Tương ứng với 20mM dung dịch đậm xitrat.

**Tương ứng với từ 10mM đến 100mM dung dịch đậm xitrat.

Bảng 2
Chế phẩm ví dụ 2

Thành phần (USP) được bổ sung vào nước để tiêm	Nồng độ được ưu tiên		Nồng độ thích hợp		Nồng độ liều dùng được pha loãng đại diện (μM)	
	mg/ml	mM	mg/ml	mM	Được ưu tiên	Thích hợp
Phenylephrin HCl	12,37	60,75	9,2-15,5	45-76	483	240-720
Ketorolac trometamin	4,24	11,25	3,2-5,3	8,5-14	89	44-134
Axit xitric monohydrat	0,24*		0,12-1,20**			
Natri xitrat dihydrat	5,48*		2,74-27,4**			

*Tương ứng với 20mM dung dịch đậm xitrat.

**Tương ứng với từ 10mM đến 100mM dung dịch đậm xitrat.

Lượng hoạt chất được chứa trong chế phẩm có thể được biểu hiện theo tỷ số mol. Tỷ số mol của phenylephrin so với ketorolac có thể nằm trong khoảng từ 1:1 đến 13:1, và thích hợp hơn có thể nằm trong khoảng từ 3:1 đến 10:1. Tỷ số mol được lấy làm ví dụ của phenylephrin và ketorolac được thể hiện bằng công thức 1 trong bảng 1 ở trên là 8:1 phenylephrin so với ketorolac. Tỷ số mol được lấy làm ví dụ khác của phenylephrin và ketorolac như được thể hiện bằng công thức 2 trong bảng 2 ở trên là 5,4:1 phenylephrin so với ketorolac.

Sau khi pha loãng chế phẩm theo sáng chế trong chất mang rửa trong mắt để phân phối cục bộ, nồng độ liều dùng của phenylephrin có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 7200 μ M, thích hợp hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 720 μ M, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 90 đến 720 μ M, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 240 đến 720 μ M, và tốt hơn nhất nếu bằng khoảng 483 μ M. Sau khi pha loãng chế phẩm theo sáng chế trong chất mang rửa trong mắt để phân phối cục bộ, nồng độ liều dùng của ketorolac có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 900 μ M, thích hợp hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 270 μ M, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 44 đến 134 μ M, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 90 μ M, và tốt hơn nhất nếu bằng khoảng 90 μ M.

Phương pháp sử dụng

Chế phẩm lỏng ổn định theo sáng chế có thể được sử dụng sau khi trộn với chất mang rửa trong mắt trong các thủ thuật nhãn khoa. Thủ thuật này bao gồm mổ cườm và thay thủy tinh thể và thủ thuật thay đổi thấu kính khúc xạ, thủ thuật ghép giác mạc và phẫu thuật dịch kính-võng mạc và thủ thuật cắt bệ đối với bệnh tăng nhãn áp.

Một ví dụ về phương pháp thích hợp để pha loãng và sử dụng chế phẩm thuốc kết hợp theo sáng chế sử dụng chế phẩm theo sáng chế được mô tả dưới dạng công thức 2 trong bảng 2 dưới đây. Lọ sử dụng một lần, vô trùng 5mL chứa 4,5mL chế phẩm được đề xuất, 4mL chế phẩm được rút ra bằng ống tiêm từ lọ đó và được trộn với 500mL BSS bằng cách tiêm vào túi hoặc chai 500mL chứa BSS để tạo ra nồng độ cuối bằng 483 μ M phenylephrin và 89 μ M ketorolac. Dung dịch này được rửa qua tiền phòng của mắt ở nồng độ không đổi trong toàn bộ thủ thuật. Như vậy, trong ví dụ này, được phẩm chỉ được sử dụng trong phòng mắt trong toàn bộ thủ thuật.

Hoạt chất được chứa ở nồng độ pha loãng trong chất mang rửa trong mắt. Nồng độ các chất được xác định phù hợp với các hướng dẫn theo sáng chế để sử dụng trực tiếp, khu trú cho các mô mắt trong toàn bộ thủ thuật phẫu thuật. Việc sử dụng dung dịch có thể được thực hiện trong khi phẫu thuật, tức là: trong phẫu thuật; trước và trong phẫu thuật; trong và sau phẫu thuật; hoặc trước, trong và sau phẫu thuật.

Lưu ý rằng như được sử dụng trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh trích dẫn rõ ràng theo cách khác. Do đó, ví dụ, tham chiếu đến "tá dược" bao gồm nhiều tá dược như vậy và các chất tương đương của chúng đã biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, v.v..

Các công bố đơn được bàn luận trong bản mô tả này được cung cấp chỉ đối với phần bộc lộ của chúng trước ngày nộp đơn của đơn sáng chế. Không có bộc lộ nào trong bản mô tả này thừa nhận rằng sáng chế không được cho quyền sớm hơn công bố này bởi vì sáng chế trước. Hơn nữa, ngày công bố được cung cấp có thể khác với ngày công bố thực sự có thể cần được xác nhận một cách độc lập. Tất cả các tài liệu trích dẫn được đưa vào trong bản mô tả này để tham khảo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ từ 1 đến 5

Trong các nghiên cứu được mô tả trong các ví dụ từ 1 đến 5, sự có mặt của các chất liên quan (related substances - RS) và hiệu lực được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao bằng bộ dò UV (HPLC-UV) là sự chỉ báo về độ ổn định, với sự tăng về tỷ lệ phần trăm của các chất liên quan được phát hiện chỉ báo sự có mặt của các sản phẩm thoái biến. Trong các nghiên cứu này, HPLC-UV sử dụng cột Zorbax XDB-C8, 5 μ M, 4,6mm x 150mm với lưu lượng 1,2ml/phút. Các pha động A và B như sau: Pha động A: 650mL axit 1-octansulphonic 1,1mg/mL, độ pH=3,0:50mL nước Milli-Q:300mL metanol. Nước Milli-Q: 300mL metanol; Pha động B: 300mL axit 1-octansulphonic 1,1mg/mL, độ pH=3,0:50mL nước Milli-Q:650mL metanol. Chất pha loãng được sử dụng là pha động A. Gradient bằng 100% A đến 100% B trong thời gian 40 phút được sử dụng. Bộ dò UV 280nm được sử dụng.

Ví dụ 1: So sánh độ ổn định của các chế phẩm phụ thuộc vào việc sử dụng chất bảo quản và sử dụng các dung dịch đệm khác nhau

Nghiên cứu được tiến hành để so sánh các chế phẩm khác nhau của hỗn hợp của hai thành phần dược hoạt tính (hoạt chất) (active pharmaceutical ingredients - APIs), phenylephrin HCl (PE) và ketorolac trometamin (KE), mỗi hoạt chất có nồng độ bằng nhau là 5mM hoặc 1mM trong dung dịch nền nước. Hai hệ thống dung dịch

đệm khác nhau được sử dụng để giữ dung dịch ở ba độ pH khác nhau: 20mM dung dịch đệm natri phosphat (natri phosphat dibazơ và natri phosphat một bazơ) với độ pH bằng 7,4; 20mM dung dịch đệm natri xitrat (axit xitric monohydrat và natri xitrat dihydrat) có độ pH bằng 6,5; và 20mM dung dịch đệm natri xitrat có độ pH bằng 5,5. Bốn chế phẩm không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa của các API này được phát triển, mỗi chế phẩm được tạo phần mẫu vào nhiều lọ nhỏ 1mL để bảo quản và lấy mẫu, như sau:

Bảng 3

ID của chế phẩm	Độ pH	Dung dịch đệm	Nồng độ API
F1	7,4	Na phosphat	5mM KE 5mM PE
F2	6,5	Na xitrat	5mM KE 5mM PE
F3	5,5	Na xitrat	5mM KE 5mM PE
F4	4,5	Na xitrat	1mM KE 1mM PE

Chế phẩm bổ sung tiếp đó được điều chế bằng cách không bổ sung chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa (nhóm đối chứng), hoặc bằng cách bổ sung chất bảo quản axit natri etylendiamin tetraaxetic (cũng được đề cập đến dưới dạng edetat dinatri hoặc EDTA) hoặc EDTA cộng với chất chống oxy hóa natri metabisulfit, như sau:

Bảng 4

Nhóm nghiên cứu	Điều kiện nghiên cứu			
Nhóm 1 (G1)	F1	F2	F3	F4
Nhóm 2 (G2)	F1 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA	F2 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA	F3 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA	F4 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA
Nhóm 3 (G3)	F1 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA + 0,05% trọng lượng/thể tích Na metabisulfit	F2 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA + 0,05% trọng lượng/thể tích Na metabisulfit	F3 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA + 0,05% trọng lượng/thể tích Na metabisulfit	F4 + 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA + 0,05% trọng lượng/thể tích Na metabisulfit

Các mẫu chế phẩm khác nhau trong mỗi nhóm thuộc các nhóm này tiếp đó được bảo quản trong điều kiện chắn sáng ở nhiệt độ được kiểm soát nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C, 25°C, 40°C hoặc 60°C. Các mẫu chứa mỗi chế phẩm được rút ra ở các điểm thời gian khác nhau trong khoảng thời gian 12 tháng và được phân tích về sự thoái biến của các API, như được xác định bằng cách đo các chất liên quan đối với mỗi API. Các kết quả từ nghiên cứu này được đưa ra trong các bảng trên các hình vẽ từ FIG.1 đến FIG.12, và đạt được các kết luận dưới đây.

Trên cơ sở các đánh giá về độ ổn định sau một tháng bảo quản:

1. Nhóm đối chứng (G1) chứng minh rằng cả hai API đều ổn định trong dung dịch đệm Na phosphat ở độ pH bằng 7,4, và trong dung dịch đệm Na xitrat ở độ pH bằng 6,5 và độ pH bằng 5,5. Nhóm đối chứng được thể hiện chỉ ra sự thoái biến nhất định ở nhiệt độ 60°C, với độ pH=4,5 (Na Xitrat) thể hiện sự thoái biến nhiều nhất.
2. Nhóm G2 được so sánh với nhóm G1 chứng minh rằng EDTA ức chế sự thoái biến của PE ở nhiệt độ cao hơn.
3. Nhóm G3 bất ngờ chứng minh rằng Na metabisulfit làm tăng đáng kể sự thoái biến của các API, đặc biệt là KE, ở nhiệt độ tăng cao. Ngoài ra, ở thời điểm một tháng, một số mẫu G3 được bảo quản ở nhiệt độ 40°C và 60°C chuyển sang màu hơi vàng.

Trên cơ sở các đánh giá về độ ổn định sau thời gian sáu tháng bảo quản:

4. EDTA bất ngờ không có hiệu quả đáng kể đối với độ ổn định của API, đặc biệt là trong dung dịch đệm xitrat ở độ pH bằng 6,5.
5. Sự tăng lớn nhất về phần trăm các chất liên quan ở thời điểm 6 tháng xuất hiện trong các mẫu được giữ ở nhiệt độ 60°C.
6. Cả hai API xuất hiện ổn định ở nhiệt độ 4°C và 25°C, với sự tăng nhẹ phần trăm các chất liên quan ở nhiệt độ 40°C, đặc biệt là trong dung dịch đệm xitrat ở độ pH bằng 6,5.
7. Ở thời điểm 6 tháng, các mẫu ở nhiệt độ 40°C và 60°C xuất hiện màu vàng tươi nhưng không quan sát thấy sự kết tủa hoặc sự kết tinh.

Ví dụ 2: Tác dụng của lớp phủ nitơ đối với độ ổn định

Nghiên cứu tiếp đó được thực hiện để xác định tác dụng của lớp phủ nitơ (tức là, thay thế không khí từ lớp không khí phía trên trong lọ nhỏ bằng nitơ trước khi bịt kín lọ nhỏ). Công thức F2 từ Ví dụ 1 (5mM ketorolac, 5mM phenylephrin trong dung dịch đệm natri xitrat được điều chỉnh đến độ pH=6,5 trong dung dịch nền nước) được đánh giá, mà không cần chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa bổ sung (nhóm 1, G1) hoặc có bổ sung 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA dưới dạng chất bảo quản (nhóm 2, G2). Các chất liên quan đối với mỗi API được đo ở các thời điểm trong khoảng thời gian một năm sau khi bảo quản mẫu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4°C đến 60°C.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trên các FIG.13 và FIG.14, và chứng minh rằng việc sử dụng lớp phủ nitơ, so với sự có mặt của không khí chứa oxy, làm giảm đáng kể sự thoái biến của cả hai API, đặc biệt là ở nhiệt độ tăng cao bằng 40°C và 60°C. Khi lớp phủ nitơ được sử dụng, sự có mặt hoặc không có mặt EDTA tạo ra sự khác biệt nhỏ về độ ổn định của các API.

Ví dụ 3: Tác dụng của các chất chống oxy hóa khác nhau đối với độ ổn định

Nghiên cứu tiếp đó được tiến hành để đánh giá tác dụng của việc bổ sung các chất chống oxy hóa vào công thức F2 từ Ví dụ 1 (5mM ketorolac, 5mM phenylephrin trong dung dịch đệm natri xitrat được điều chỉnh đến độ pH=6,5 trong dung dịch nền nước) cũng chứa 0,05% trọng lượng/thể tích EDTA dưới dạng chất bảo quản (nhóm 2, G2). Các chất chống oxy hóa được đánh giá là 0,1% axit ascorbic (A1), 0,1% L-xystein HCL monohydrat (A2), 0,1% L-glutathion, dạng khử (A3) và 0,1% monothioglyxerat (A4). Các chất liên quan đối với mỗi API được đo ở các thời điểm trong khoảng thời gian một tháng sau khi bảo quản mẫu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C đến 60°C.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trên các hình vẽ từ FIG.15 đến FIG.18, và chứng minh rằng, ở thời điểm một tháng, mỗi chất trong bốn chất chống oxy hóa này bất ngờ làm tăng sự thoái biến của mỗi API, đặc biệt là ở nhiệt độ tăng cao bằng 40°C và 60°C.

Ví dụ 4: Đánh giá độ ổn định ở nồng độ cao hơn của phenylephrin

Để đánh giá xem liệu nồng độ của phenylephrin trong chế phẩm kết hợp phenylephrin HCl và ketorolac trometamin có thể tăng lên mà không có tác dụng có hại đối với độ ổn định của phenylephrin, chế phẩm nền nước chứa 450mM phenylephrin trong dung dịch đệm canxi xitrat được điều chỉnh đến độ pH bằng 6,5, và không có chất bảo quản, chất chống oxy hóa hoặc các tá dược khác được bổ sung vào, được điều chế và được đánh giá khi các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4°C đến 40°C trong khoảng thời gian 4 tháng.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trên Fig.19. Chế phẩm phenylephrin nồng độ cao ổn định ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4°C đến 30°C trong thời gian 4 tháng.

Ví dụ 5: Đánh giá độ ổn định kéo dài của chế phẩm kết hợp phenylephrin và ketorolac

Nghiên cứu về độ ổn định kéo dài được thực hiện đối với chế phẩm kết hợp cố định chứa phenylephrin HCl (12,37mg/mL) và ketorolac trometamin (4,24mg/mL) trong 20mM dung dịch đệm natri xitrat được điều chỉnh đến độ pH=6,5, mà không bổ sung chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa bất kỳ. Các mẫu chế phẩm được chia phần mẫu vào các lọ thủy tinh nhỏ USP Loại 1 5mL, được bịt kín bằng các nút 20mm có lớp phủ Daiko D777-1 Flurotec®, và đã bảo quản được lộn ngược và được bọc lá kim loại để chắn sáng, và tiếp đó được giữ trong thời gian dài ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) và điều kiện bảo quản khắc nghiệt ($25 \pm 2^\circ\text{C} / 60 \pm 5\% \text{ RH}$). Mỗi lọ nhỏ chứa 4,5mL dung dịch, chứa đầy tràn 0,5mL.

Không có sự thay đổi đo được về hình thái sản phẩm, độ pH của dung dịch, hoặc hiệu lực khi được đo sau thời gian 30 tháng bảo quản trong các điều kiện này. Ở thời điểm 30 tháng này, việc bảo quản ở nhiệt độ 5°C và 25°C lần lượt dẫn đến tổng số 1,17% và 1,36% các chất liên quan. Sự thể hiện bằng đồ thị tính hiệu lực được đo của phenylephrin HCl và ketorolac trometamin đối với chế phẩm này được giữ trong các điều kiện bảo quản được đánh dấu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 8°C lần lượt được cung cấp trên FIG.20A và FIG.20B. Như được chứng minh

trên các hình vẽ này, không có sự sụt giảm đáng kể về hiệu lực được quan sát trong thời gian 30 tháng (ba lọ nhỏ được thử nghiệm ở mỗi thời điểm).

Các ví dụ từ 6 đến 9

Các ví dụ từ 6 đến 9 dưới đây cung cấp các kết quả nghiên cứu *in vivo* của các chế phẩm kết hợp phenylephrin HCl và ketorolac trometamin phù hợp với sáng chế, mà được pha loãng bằng các lần tiêm vào dung dịch rửa tiếp đó được sử dụng để rửa trong mắt trong phẫu thuật thay đổi và thay thủy tinh thể. Các chế phẩm dưới đây được đánh giá theo thứ tự các nghiên cứu sau: (a) một mình phenylephrin HCl (PE), (b) một mình ketorolac trometamin (KE), (c) hỗn hợp của phenylephrin HCl và ketorolac trometamin (PE-KE) hoặc (d) không có hoạt chất (đối chứng chất mang), trong mỗi trường hợp được bào chế trong dung dịch nền nước chứa 20mM dung dịch đệm natri xitrat được điều chỉnh đến độ pH=6,5, mà không bổ sung chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa bất kỳ, trong mỗi trường hợp được cung cấp trong các phần mẫu 2,5mL. Trong mỗi trường hợp, phần mẫu của chế phẩm được tiêm vào dung dịch muối cân bằng (BSS, Baxter Healthcare, mã sản xuất 1A7233) là chất mang rửa đến nồng độ liều dùng cuối cụ thể như được mô tả dưới đây. Các nghiên cứu cũng sử dụng Proparacain HCl (0,5%, Bausch & Lomb), Tropicamit (1,0%, Bausch & Lomb) và Xiprofloxacin HCl (3%, Alcon) đến mức độ được mô tả dưới đây.

Các tính chất làm giãn đồng tử và chống viêm của các chất thử nghiệm được đánh giá trong mẫu khí xanh châu Phi trong phẫu thuật mắt Phaco ở người. Trước khi phẫu thuật, các phép đo và các đánh giá cơ sở được thực hiện trên cả hai mắt trong mỗi con khỉ để xác định đường kính của đồng tử, tính nguyên vẹn của thủy tinh thể và mống mắt, độ dày của giác mạc, và ánh sáng lóe của tiền phòng mắt và tổng số đếm tế bào bằng cách cho điểm định lượng bằng kính hiển vi sinh học và phép đo trắc quang ánh sáng lóe định lượng sử dụng thiết bị Kowa FM-500. Phẫu thuật mắt Phaco có thay thủy tinh thể bằng thủy tinh thể nhân tạo polymetyl metacrylat (polymethyl methacrylate - PMMA) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phẫu thuật mắt Phaco tiền phòng Storz Premier. Thủ thuật này chỉ được thực

hiện trên mắt phải để giảm thiểu vị trí phẫu thuật có thể thay đổi, để mắt trái làm đối chứng, và để giảm thiểu hậu quả của sự giảm thị lực có thể gây ra.

Các con vật thử nghiệm được đặt ở vị trí nằm sấp và gây mê bằng ketamin/xylazin được tăng thêm bằng một giọt proparacain cục bộ. Tạo một đường rạch nhỏ trong giác mạc của mắt phải bằng lưỡi dao trích MVR 20 G, qua đó 0,4 từ 0,6mL dung dịch đàn hồi nhót (2% hydroxypropyl metylxenluloza, EyeCoat, Eyekon Medical) được đưa vào tiền phòng mắt thông qua dụng cụ tiêm dung dịch đàn hồi nhót. Vết rạch giác mạc được tạo 1,0mm trước rìa sử dụng 2,65mm lưỡi trích hai góc xiên giác mạc sắc thẳng. Việc rửa được ứng dụng bằng tay cầm của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco để loại bỏ dung dịch đàn hồi nhót và đưa dịch truyền thử nghiệm vào. Sau khi rửa trong tổng thời gian bốn phút, ngừng rửa và tiền phòng mắt được làm đầy lại bằng dung dịch đàn hồi nhót. Kỹ thuật xé bao trước liên tục được tiến hành và đầu hệ thống phẫu thuật mắt Phaco được đưa lại vào tiền phòng mắt bằng sự ứng dụng năng lượng của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco để phá vỡ thủy tinh thể và cho phép hút vào và loại bỏ mảnh thủy tinh thể. Việc rửa được kéo dài trong một khoảng thời gian sau khi loại bỏ thủy tinh thể để chuẩn hóa sự phân phối dịch truyền vào trong mắt cho tất cả các nhóm điều trị (tổng cộng 14 phút trong công đoạn rửa của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco). Sau phẫu thuật mắt Phaco và thủ thuật rửa, thủy tinh thể trong mắt PMMA (IOL) được lồng vào và hai phút được súc dịch rửa, sau đó vết rạch được bịt kín bằng hai mũi khâu 12,0 nilông. Việc rửa bằng chất lưu thử nghiệm hoặc đối chứng chất mang, như được mô tả dưới đây, được thực hiện trong thời gian tổng cộng là 20 phút với lưu lượng bằng 20mL/phút, trước, trong và sau phẫu thuật mắt Phaco và thay thủy tinh thể.

Trong các nghiên cứu này, phép đo trắc quang ánh sáng lóe laze được thực hiện ở cơ sở, 4,5, 24, 48 giờ và 1 tuần sau khi bắt đầu phẫu thuật sử dụng Kowa FM-500 (Kowa Company, Tokyo Japan). Kowa FM-500 đo tán xạ ánh sáng laze để định lượng ánh sáng lóe tiền phòng mắt. Laze được định hướng vào tiền phòng mắt và các phân tử protein, được giải phóng vào tiền phòng mắt trong khi đáp ứng viêm, đi qua tiêu điểm làm tán xạ ánh sáng laze. Sự tán xạ ánh sáng này được định lượng bằng ống bộ nhân quang dưới dạng số đếm photon tính cho mỗi một phần nghìn

giây. Ở mỗi thời điểm quan sát, các số đo thu được cho đến khi bảy lần đọc được chấp nhận (hiệu số giữa hai số đo nền $< 15\%$) thu được và các lần đọc thấp nhất và cao nhất được xóa bỏ và trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn được tính, như được xác định bởi nhà sản xuất.

Khoảng thời gian có tác dụng làm giãn đồng tử được ghi lại thông qua video ghi lại đồng tử trong thủ thuật truyền dịch. Đường kính đồng tử và chiều rộng cố định của cái banh mi mắt (11mm) được đo từ ảnh màn hình để tính đường kính của đồng tử theo milimet. Các phép đo được thực hiện ở khoảng thời gian định kỳ trong thủ thuật truyền dịch theo hàm log thời gian video đối với mỗi thủ thuật được ghi lại.

Các biến hiệu quả chính là đường kính đồng tử và số đo trắc quang ánh sáng lóe laze. Các biến hiệu quả chính được phân tích trong một tập hợp phương thức chính xác (tất cả các đối tượng hoàn thành nghiên cứu mà không có độ lệch phương thức chính) sử dụng phương pháp đo ANOVA lặp lại, một yếu tố với các thử nghiệm post hoc Student Newman-Keuls sử dụng SAS (SAS Institute Inc.). Các thuật ngữ của phân tích ANOVA bao gồm trình tự (= thời gian, bị thất bại bởi tác dụng giảm đi), mắt, khi và việc điều trị. Các so sánh trên cơ sở mẫu thích hợp được sử dụng để phát hiện sự khác biệt về điều trị với mức có ý nghĩa $p < 0,05$ với các phép đo đường kính và ánh sáng lóe của đồng tử tại tất cả các thời điểm.

Ví dụ 6: Nghiên cứu về giới hạn nồng độ của phenylephrin và ketorolac sau rửa trong phẫu thuật trong mẫu phẫu thuật mắt Phaco

Nghiên cứu không phải GLP được tiến hành dưới dạng nghiên cứu hiệu quả giới hạn nồng độ để đánh giá PE và KE khi được sử dụng riêng lẻ và được kết hợp thông qua việc rửa trong mắt trong BSS trong khi phẫu thuật đục nhân mắt (đục thủy tinh thể). Các mục đích là để đánh giá lợi ích của mỗi chất đối với cả hai chỉ tiêu lâm sàng viêm và làm giãn đồng tử.

Trong loạt thử nghiệm thứ nhất, được gọi là Pha 1, 16 con vật được chia thành các nhóm với mỗi nhóm gồm bốn con và được nghiên cứu để thiết lập nồng độ tác dụng tối đa của phenylephrin trong dung dịch rửa BSS trong mẫu phẫu thuật mắt Phaco này. Bốn trong số các con khi trong nhóm thuần tập Pha 1 được nhận

tropicamit, một chất làm giãn đồng tử hệ muscarin, đóng vai trò đối chứng dương và cho phép xác định các phép đo chỉ tiêu lâm sàng đang nghiên cứu nhờ sự giãn đồng tử thích hợp bằng đường phân phối trước phẫu thuật khu trú tiêu chuẩn. Các nhóm điều trị bằng phenylephrin nhận được nồng độ thấp (3uM), trung bình (10uM), cao (30uM) và cao nhất (90uM) của dịch truyền BSS chứa phenylephrin. Các nhóm điều trị thấp và cao nhất gồm có 2 con vật, mỗi con vật có sự quyết định được tiến hành để đánh giá nồng độ cao hơn của phenylephrin khi phân pha 1 đang được thực hiện. Chỉ tiêu lâm sàng chính về hiệu quả của phenylephrin là sự giãn đồng tử. Các chỉ tiêu lâm sàng viêm sau phẫu thuật cũng được đánh giá.

Dịch truyền BSS được phân phối qua kim của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco mà không chứa phenylephrin hoặc chứa phenylephrin ở nồng độ bằng 3,0uM, 10uM, 30uM hoặc 90uM (xem bảng 1). Phương pháp rửa giai đoạn 1 (0:00 – 2:00 phút) được áp dụng để loại bỏ dung dịch đàn hồi nhót và đánh giá hiệu quả làm giãn đồng tử của phenylephrin và liên tục qua phương pháp rửa giai đoạn 2 (2:00 – 4:00 phút), sau đó dung dịch đàn hồi nhót được đưa lại vào tiền phòng mắt và kỹ thuật xé bao trước liên tục được thực hiện. Phương pháp rửa giai đoạn 3 (4:00 – 18:00 phút) được bắt đầu sau kỹ thuật xé bao trước liên tục và liên tục trong tổng thời gian 14 phút, trong giai đoạn sớm thủy tinh thể được làm vỡ ra từng mảnh và được hút ra bằng cách ứng dụng năng lượng của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco. Phương pháp rửa giai đoạn 4 diễn ra sau khi đưa thủy tinh thể PMMA vào để hút vật liệu đàn hồi nhót được đưa vào cho thủ thuật đó và để loại bỏ các mảnh thủy tinh thể thừa. Các con vật đối chứng tropicamit được điều trị sơ bộ bằng hai giọt 1% tropicamit trong thời gian 20 phút trước khi khởi đầu phương pháp rửa tiền phòng mắt chỉ bằng BSS.

Tiếp theo một vài lần phẫu thuật đầu tiên cho các con vật, khoảng thời gian rửa bằng hệ thống phẫu thuật mắt Phaco sơ bộ ban đầu được kéo dài từ 2 đến 4 phút để thu giữ chỗ giãn đồng tử lớn nhất.

Loạt thử nghiệm thứ hai, được gọi là Pha 2, đánh giá sự giãn đồng tử và chứng viêm sau phẫu thuật mắt Phaco trong đó dịch truyền BSS chứa nồng độ thấp, trung bình và cao của ketorolac, hoặc không chứa ketorolac (đối chứng âm) được sử dụng. Dịch truyền tiền phòng mắt được khởi đầu bằng cách không sử dụng chất làm giãn

đồng tử trong dung dịch rửa để đánh giá hiệu quả làm giãn đồng tử của một mình ketorolac và BSS. Sau thời gian 2 phút rửa và đánh giá sự giãn đồng tử, nồng độ của phenylephrin (30 μ M), được nhận thấy có hiệu quả để đạt được sự giãn đồng tử trong các thử nghiệm Pha 1, chứa trong dung dịch truyền để tạo ra sự giãn đủ để thực hiện xử lý bằng hệ thống phẫu thuật mắt. Chỉ tiêu lâm sàng phụ đối với hiệu quả của ketorolac là sự giãn đồng tử, và chỉ tiêu lâm sàng chính là phép đo trắc quang ánh sáng lóe laze, một phép đo hợp lệ của chứng viêm tiền phòng mắt.

Dịch truyền BSS được phân phối thông qua kim của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco mà không có ketorolac hoặc chứa ketorolac ở nồng độ bằng 3,0 μ M, 10 μ M, hoặc 30 μ M (xem bảng 1). Phương pháp rửa giai đoạn 1 (0:00 - 2:00 phút) được ứng dụng để loại bỏ dung dịch đàn hồi nhót và đánh giá hiệu quả làm giãn đồng tử của ketorolac. Phenylephrin nồng độ cao tiếp đó được bổ sung vào chai dịch truyền (để đạt được nồng độ bằng 30 μ M), dòng dịch được đổi và rửa liên tục thông qua giai đoạn 2 (2:00 – 4:00 phút), sau đó dung dịch đàn hồi nhót được đưa lại vào tiền phòng mắt và kỹ thuật xé bao trước liên tục được thực hiện. Phương pháp rửa giai đoạn 3 (4:00 – 18:00 phút) được bắt đầu sau kỹ thuật xé bao trước liên tục và liên tục trong tổng thời gian 14 phút, trong giai đoạn sớm năng lượng của hệ thống phẫu thuật mắt Phaco được sử dụng. Phương pháp rửa giai đoạn 4 diễn ra sau khi đưa các thủy tinh thể PMMA vào.

Các kết quả

Sau sự giãn ban đầu của đồng tử bằng 1-2mm trong một phút bắt đầu truyền dịch tiền phòng mắt đầu tiên, đường kính của đồng tử được tiến tiệm cận đến sự giãn tối đa trong thời gian khoảng năm phút đối với tất cả các nhóm điều trị (xem FIG.21 và 22) với tác dụng đáng kể theo thời gian đối với đường kính ($F = 2,75$, $P < 0,0001$). Trong bộ thử nghiệm thứ nhất, các xu hướng gợi ý rằng sự có mặt của phenylephrin trong dịch truyền BSS góp phần làm tăng đường kính đồng tử phụ thuộc nồng độ. Sự giãn ban đầu (0-2 min) được thể hiện trong nhóm đối chứng, nhóm này nhận được tropicamit khu trú ở thời điểm 20 phút trước khi rửa chỉ bằng BSS, không giống tác dụng dược lý và phản ánh thành phần của sự giãn được đo trong thời gian 2 phút đầu tiên khi khởi đầu rửa tiền phòng mắt trong tất cả các nhóm có liên quan

đến sự thanh thải của dung dịch đàn hồi nhót được đưa vào để cho phép tạo vết rạch giác mạc và tác dụng thủy động thích hợp của phương pháp rửa/hút. Tuy nhiên, lưu ý rằng, sự giãn thêm sớm trong nhóm đối chứng tropicamit bắt đầu từ sự giãn cơ sở lớn hơn tất cả các nhóm điều trị khác ($F = 7,73$, $P < 0,0001$) khi bắt đầu thủ thuật và dẫn đến sự giãn tối đa thấp hơn so với sự giãn được thể hiện bởi các nhóm phenylephrin nồng độ trung bình, cao và cao nhất. Các khác biệt giữa các nhóm phenylephrin cao nhất, cao và trung bình và các nhóm phenylephrin thấp là có ý nghĩa ở các thời điểm 6:00, 8:00, 10:00, 14:00, 18:00 và 19:00 phút ($F = 2,41$, $p < 0,043$; $F = 2,66$, $p < 0,0315$; $F = 3,24$, $p < 0,0136$; $F = 6,62$, $p < 0,0002$; $F = 9,26$, $p < 0,0001$; $F = 3,79$, $p < 0,005$; tương ứng; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 23$, xem FIG.21), xác nhận tác dụng phụ thuộc nồng độ của dịch truyền phenylephrin đối với biên độ giãn đồng tử trong phẫu thuật. Sự khác biệt giữa các nhóm phenylephrin nồng độ cao nhất, cao và trung bình so với phenylephrin nồng độ thấp và nhóm đối chứng tropicamit là có ý nghĩa ở các thời điểm 14:00 và 18:00 phút ($F = 6,62$, $p < 0,0002$; $F = 9,26$, $p < 0,0001$; tương ứng; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 23$, xem FIG.21), chỉ ra tác dụng phụ thuộc nồng độ của phenylephrin trong việc kéo dài sự giãn đồng tử trong phẫu thuật. Sự khác biệt giữa tất cả các nhóm khác ở tất cả các thời điểm khác là không đáng kể theo tiêu chuẩn Student Newman-Keuls, nhưng xu hướng quan sát được về đường kính đồng tử trung bình trong các nhóm có thể gợi ý sự phụ thuộc nồng độ đối với cả tốc độ khởi đầu và biên độ của tác dụng làm giãn đồng tử giữa các nhóm phenylephrin. Tại các thời điểm sau đó sự giãn trung bình trong nhóm điều trị phenylephrin cao tiếp cận giới hạn giải phẫu giãn đồng tử bằng 8,3mm trong mắt trưởng thành ở loài này (tương ứng với đường kính trong của rìa giác mạc).

Trong bộ thử nghiệm thứ hai, trong đó tiền phòng mắt được rửa bằng BSS chứa 3-30 μ M ketorolac hoặc một mình BSS trong thời gian 2 phút trước khi đưa 30 μ M phenylephrin vào, có sự tăng nhanh từ 1 đến 2mm về đường kính của đồng tử trong thời gian 30 giây khi bắt đầu truyền dịch tiếp theo là sự tăng không phụ thuộc nồng độ ít nhanh hơn trong thời gian từ 30 giây đến hai phút. Không quan sát thấy sự khác biệt thống kê giữa nhóm được điều trị bằng ketorolac và các con vật

được điều trị bằng BSS trong thời gian hai phút đầu tiên. Do trạng thái tương tự được chứng minh bằng nhóm đối chứng BSS, sự giãn ban đầu này có khả năng liên quan đến sự thanh thải của dung dịch dãn hồi nhót và tác dụng thủy động của phương pháp rửa/hút, như được chứng minh bởi trạng thái của các nhóm đối chứng phenylephrin và tropicamit trong bộ thử nghiệm đầu tiên. Sau khi đưa $30\mu\text{M}$ phenylephrin vào tất cả các con vật được điều trị bằng ketorolac và BSS ở thời điểm hai phút, có sự tăng nhanh hơn đường kính của đồng tử trong tất cả các nhóm đạt đến sự giãn tối đa ở thời điểm bốn phút. Sự giãn tối đa được duy trì trong suốt giai đoạn truyền dịch còn lại sau khi giảm nhẹ đường kính của đồng tử trong khoảng thời gian giữa lần truyền dịch bốn phút đầu tiên và bắt đầu phẫu thuật mắt Phaco khi kỹ thuật xé bao trước liên tục được tiến hành. Không có sự khác biệt nhóm có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ giữa các nhóm ketorolac có nồng độ thấp và trung bình so với nhóm BSS và nhóm ketorolac nồng độ cao ở các thời điểm 14:00 và 18:00 (Thấp và trung bình > BSS và cao; $F = 6,62$, $p < 0,0002$; $F = 9,26$, $p < 0,0001$; tương ứng; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 23$, xem Fig. 2). Tuy nhiên, sự chia nhóm điều trị có khác biệt này có thể gợi ý rằng khác biệt này không phải do tác dụng của ketorolac, và có khả năng liên quan đến cỡ mẫu giới hạn, và sự phản ánh của các khác biệt giữa các con vật và giữa các thủ thuật. Trong tất cả các nhóm điều trị trong cả hai bộ thử nghiệm nghiên cứu đồng tử được co khít lại sau khi thay thủy tinh thể khi kết thúc thủ thuật.

Các số đo ánh sáng lóe tiền phòng mắt trước phẫu thuật cơ sở nằm trong khoảng từ 3,0 đến 12,7 đơn vị photon/ms (trung bình = $6,0 \pm 2,4$ SD) trong tất cả các nhóm điều trị trong mắt (phải) được điều trị. Các số đo ánh sáng lóe trong mắt (trái) đối chứng vẫn nằm trong khoảng này trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu. Các số đo này phù hợp với các đánh giá ánh sáng lóe tiền phòng mắt được thực hiện bằng kính hiển vi sinh học đèn khe, hợp thức hóa tính hữu dụng của quang kế ánh sáng lóe laze khi định lượng tỷ trọng của protein trong tiền phòng mắt ở trạng thái tự nhiên không hoạt động của mắt. Trong tất cả các nhóm điều trị, có tác dụng đáng kể theo thời gian đối với các phép đo lóe sáng trong mắt được điều trị ($F = 2,16$, $p < 0,0034$), xác nhận thêm tính hữu dụng của quang kế ánh sáng lóe khi định lượng

chứng viêm do can thiệp (xem các Fig. 23, Fig. 24 và Fig. 25). Các số đo ánh sáng lóe trong các mắt được điều trị ở cơ sở so với 4,5 và 24 giờ so với 48 và 168 giờ khác biệt đáng kể trong tất cả các nhóm điều trị ($F = 2,16$, $p < 0,0034$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 75$). Các khác biệt giữa mắt đối chứng và mắt được điều trị là khác nhau ở tất cả các thời điểm kiểm tra sau phẫu thuật trong tất cả các đối tượng ($F = 236,64$, $P < 0,0001$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 195$).

Trong bộ thử nghiệm thứ nhất, khoảng thời gian phẫu thuật mắt Phaco khác nhau trong các nhóm điều trị khi các thông số lý tưởng được cải thiện. Đã chứng minh được rằng trong 4 thủ thuật phẫu thuật thứ nhất, thời gian phẫu thuật mắt Phaco gây ra đáp ứng chống viêm nghiêm trọng và sự giảm hệ thống phẫu thuật mắt Phaco phù hợp. Việc phân tích các nhóm phẫu thuật mắt Phaco trong khoảng thời gian dài hơn (45-55 giây) so với khoảng thời gian ngắn hơn (15-25 giây) ở các thời điểm 4,5 giờ và 24 giờ bộc lộ sự tăng có ý nghĩa thống kê trong các số đo ánh sáng lóe trong thời gian phẫu thuật mắt Phaco ($F = 4,42$, $p < 0,0018$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 14$; xem Fig. 24), xác nhận tính hữu dụng của phép đo trắc quang ánh sáng lóe laser trong định lượng mức độ tổn thương và chứng viêm của tiền phòng mắt. Sự khác biệt này được phân giải bằng các thời điểm 48 và 1 tuần.

Việc phân tích bằng cách loại trừ các đối tượng sử dụng năng lượng phẫu thuật mắt Phaco cao, bao gồm 2 con khi trong mỗi nhóm phenylephrin và tropicamit cao, bộc lộ rằng không có tác dụng điều trị đối với các số đo ánh sáng lóe của phenylephrin so với đối chứng tropicamit ở tất cả các thời điểm (thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 7$).

Trong bộ thử nghiệm thứ hai, mặc dù cỡ nhóm nhỏ, luôn có xu hướng giảm số đo ánh sáng lóe trong các nhóm ketorolac trung bình và cao. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phép đo ánh sáng lóe trong nhóm đối chứng BSS so với các nhóm ketorolac có nồng độ cao và trung bình đạt được sự có ý nghĩa ở thời điểm 4,5 giờ khi hai nhóm điều trị này được kết hợp để bổ sung hiệu năng mẫu cho phân tích ($F = 5,17$, $P < 0,0223$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 13$; xem Fig. 25). Các số đo ánh sáng lóe trong nhóm ketorolac có liều dùng cao và trung

bình vẫn thấp hơn so với nhóm đối chứng ở các thời điểm 24 và 48 giờ, nhưng các khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê, dù các nhóm ketorolac có liều dùng cao và trung bình được phân tích kết hợp hoặc riêng rẽ, dù hiệu năng mẫu của phép phân tích. Ở thời điểm một tuần, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bất kỳ trong số các nhóm điều trị nhưng nhóm ketorolac nồng độ cao duy trì được xu hướng tương tự.

Kết luận

Mẫu phẫu thuật mắt Phaco trên khỉ xanh châu Phi cho phép định lượng các số đo làm giãn đồng tử và chứng viêm có liên quan đến các chỉ tiêu lâm sàng ở người. Trong các số đo này, các đánh giá về đường kính video đồng tử và phép đo trắc quang ánh sáng lóe tiền phòng mắt là các tác dụng đáp ứng điều trị tốt nhất ở các thời điểm được đánh giá. Dữ liệu video đồng tử chứng minh được rằng sự phân phối trong phẫu thuật của phenylephrin trong dịch truyền tiền phòng mắt dẫn đến sự khởi phát nhanh sự giãn đồng tử mà được duy trì trong toàn bộ thủ thuật phẫu thuật. Sự giãn đồng tử tối đa đạt được là phụ thuộc nồng độ, với phần sự giãn đồng tử đủ cho thủ thuật phẫu thuật đục thủy tinh thể được tiến hành ở tất cả các nồng độ được đánh giá. Các nồng độ bằng hoặc lớn hơn $10\mu\text{M}$ dẫn đến sự giãn đồng tử quá mức mà thu được nhờ 1% tropicamid trước phẫu thuật tại chỗ, tiêu chuẩn chăm sóc đối với thủ thuật đục thủy tinh thể. Phép đo độ dày giác mạc và phép đo trắc quang ánh sáng lóe không chỉ ra sự giảm viêm tiền phòng mắt hoặc phù giác mạc liên quan đến việc bổ sung phenylephrin vào dịch truyền tiền phòng mắt.

Dữ liệu đồng tử video chứng minh rằng sự phân phối ketorolac trong phẫu thuật trong dịch truyền tiền phòng mắt không làm thay đổi sự giãn đồng tử về cơ bản khác với được quan sát bằng BSS riêng lẻ. Tuy nhiên, khi bổ sung phenylephrin ở nồng độ $30\mu\text{M}$ vào dịch truyền, thì độ giãn đồng tử xảy ra, xác nhận sự hữu dụng của việc phân phối phenylephrin trong phẫu thuật được chứng minh trước đó. Phép đo trắc quang ánh sáng lóe chỉ ra hiệu quả tích cực của ketorolac đến bệnh viêm tiền phòng mắt ngay sau phẫu thuật ở 4,5 giờ.

Ví dụ 7: Nghiên cứu hỗn hợp phenylephrin và ketorolac trong mẫu phẫu thuật đục thủy tinh thể

Tiến hành nghiên cứu không GLP bằng dung dịch rửa chứa 90 μ M PE và 30 μ M KE để đánh giá hiệu quả kết hợp khi rửa trong mắt trong khi phẫu thuật đục thủy tinh thể tạo ra các chỉ tiêu lâm sàng là sự giãn đồng tử và viêm. Trong loạt thí nghiệm này, 14 con khỉ được chia thành các nhóm 7 con và nghiên cứu để chứng minh hiệu quả của riêng BSS so với dịch truyền BSS chứa hỗn hợp PE và KE. Các chỉ tiêu lâm sàng hiệu quả bao gồm sự giãn đồng tử và phép đo trắc quang ánh sáng lóe laze làm so đo viêm tiền phòng mắt. Ngoài ra, nhóm đối chứng nhận được thuốc tropicamit làm giãn đồng tử hệ muscarin trước phẫu thuật cho phép giãn đủ để dùng cho mẫu phẫu thuật đục thủy tinh thể trên khỉ xanh châu Phi.

Kết quả

Động vật được rửa bằng hỗn hợp PE-KE đạt được độ giãn đồng tử bằng từ 6,0 đến 6,5mm trong khoảng thời gian 60 giây rửa (xem Fig. 26). Các giá trị này tương đương với các giá trị thu được sau khi điều trị trước phẫu thuật bằng tropicamit. Sau khi có sự giãn đồng tử ban đầu là từ 3,0 đến 4,0mm ở phút đầu tiên khi bắt đầu truyền dịch vào tiền phòng, đường kính đồng tử ổn định trong khoảng 2,5 và 3,5 phút cho cả nhóm đối chứng tropicamit và nhóm điều trị bằng PE-KE, tương ứng (xem Fig. 1), với tác động đáng kể về thời gian đối với đường kính của đồng tử ($F = 86,69$, $P < 0,0001$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 12$). Độ giãn ban đầu (0-2 phút) được bộc lộ ở nhóm đối chứng, là nhóm nhận tropicamit tại chỗ 20 phút trước khi rửa bằng BSS riêng lẻ, có khả năng không có hiệu quả dược lý và phản ánh các hiệu quả thủy động học của việc rửa/hút và/hoặc giãn kết hợp với việc làm sạch nhót đàn hồi được đưa vào để cho phép tạo ra vết rạch giác mạc. Tuy nhiên, lưu ý là độ giãn thêm ban đầu ở nhóm đối chứng tropicamit bắt đầu từ độ giãn cơ sở lớn hơn nhóm điều trị ($F = 86,69$, $P < 0,0001$; xem Fig. 26) khi bắt đầu thủ thuật và dẫn đến độ giãn tối đa thấp hơn so với được bộc lộ ở nhóm điều trị bằng PE-KE. Độ giãn đồng tử qua trung gian PE-KE vượt quá độ giãn đạt được bằng cách dùng tropicamit trước phẫu thuật trong 90 giây bắt đầu rửa tiền phòng. Sự khác biệt giữa nhóm đối chứng và nhóm điều trị nhận PE-KE là đáng kể

lần lượt ở các thời điểm 0:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 12:30 và 13:00 phút ($F = 25,08$, $p < 0,003$; $F = 5,61$, $p < 0,0355$; $F = 9,95$, $p < 0,0083$; $F = 14,71$, $p < 0,0024$; $F = 18,01$, $p < 0,0011$; $F = 9,93$, $p < 0,0084$; $F = 10,39$, $p < 0,0073$; $F = 14,77$, $p < 0,0023$; $F = 14,77$, $p < 0,0023$; $F = 28,65$, $p < 0,0002$; $F = 20,51$, $p < 0,0007$; $F = 8,66$, $p < 0,0134$; $F = 5,48$, $p < 0,0391$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 12$; xem Fig. 26).

Sự khác biệt của nhóm được quan sát xác nhận hiệu quả điều trị của dịch truyền PE-KE chứa phenylephrin và ketorolac trên biên độ giãn đồng tử trong khi phẫu thuật và trên sự kéo dài giãn đồng tử trong khi phẫu thuật. Sự khác biệt giữa hai nhóm ở các thời điểm sớm là không đáng kể theo tiêu chuẩn Student Newman-Keuls, mang lại tính khả biến trong nhóm, nhưng chiều hướng quan sát được ở đường kính đồng tử trung bình chỉ ra hiệu quả điều trị cho cả tốc độ khởi phát và biên độ của tác động làm giãn đồng tử. Ở thời điểm sau, độ giãn trung bình ở một số đối tượng trong nhóm điều trị PE-KE đến gần giới hạn giải phẫu giãn đồng tử là $\sim 10,5\text{mm}$ trong mắt trưởng thành ở loài này (tương ứng với đường kính trong của rìa giác mạc).

Các số đo ánh sáng lóe tiền phòng trước phẫu thuật cơ sở nằm trong khoảng từ 1,6 đến 9,9 đơn vị photon/ms (trung bình = $5,3 \pm 2,3$) trong cả hai nhóm điều trị ở mắt phẫu thuật (mắt phải). Trong cả hai nhóm điều trị có tác động đáng kể về thời gian đến các phép đo ánh sáng lóe ở mắt được điều trị, còn xác nhận sự hữu ích của phép đo trắc quang ánh sáng lóe trong việc định lượng viêm do can thiệp (xem Fig. 27). Các số đo ánh sáng lóe trong mắt được điều trị ở thời điểm cơ sở so với 2, 4, 5, 24, 48 giờ và 1 tuần khác nhau đáng kể trong cả hai nhóm điều trị ($F = 4,94$, $p < 0,0008$; Thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 59$).

Nhóm điều trị PE-KE có các giá trị đo ánh sáng lóe thấp hơn theo thời gian so với nhóm đối chứng tropicamit, nhưng các giá trị này không có ý nghĩa thống kê ở thời điểm bất kỳ ($F = 3,32$, $P < 0,0935$; Thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 12$; xem Fig. 27), một phần phản ánh tính biến thiên rộng ở đối tượng đáp ứng sự can thiệp thử nghiệm. Một đối tượng được điều trị bằng PE-KE bộc lộ độ giãn đồng tử hạn chế hơn trong khi rửa tiền phòng, làm phức tạp cho việc loại bỏ

thủy tinh thể. Việc phân tích các số đo ánh sáng lóe bằng cách loại trừ động vật này bộc lộ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị PE-KE và nhóm đối chứng tropicamit ở các thời điểm 2, 4,5, 24 và 48 giờ ($F = 9,74$, $P < 0,0097$; Thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 11$; xem Fig. 28). Ở thời điểm một tuần, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm điều trị.

Kết luận

Mẫu đục thủy tinh thể trên khi xanh châu Phi cho phép định lượng các số đo giãn đồng tử và viêm thích hợp với các chỉ tiêu lâm sàng ở người. Trong số các phép đo này, sự đánh giá đường kính đồng tử video và phép đo trắc quang ánh sáng lóe tiền phòng là các hiệu quả đáp ứng nhất với điều trị ở các thời điểm đánh giá. Số liệu đồng tử video chứng minh rằng sự phân phối PE-KE trong khi phẫu thuật trong dịch truyền tiền phòng dẫn đến khởi phát nhanh sự giãn đồng tử, được duy trì qua thủ thuật phẫu thuật. Sự giãn đồng tử thu được là đủ để thủ thuật phẫu thuật đục thủy tinh thể được thực hiện trong 60 giây rửa đầu tiên. Độ giãn đồng tử vượt quá mà đạt được nhờ 1% tropicamit tại chỗ trước phẫu thuật, một tiêu chuẩn chăm sóc đối với thủ thuật đục thủy tinh thể. Các số đo trắc quang ánh sáng lóe gợi ý tác dụng tích cực của PE-KE đến chứng viêm tiền phòng của mắt ngay sau khi phẫu thuật.

Ví dụ 8: Nghiên cứu phản ứng liều lượng của hỗn hợp phenylephrin và ketorolac trong mẫu phẫu thuật đục thủy tinh thể

Tiến hành nghiên cứu không GLP để tạo ra đáp ứng liều và khoảng thời gian giãn đồng tử sau khi phân phối trong phòng mắt dung dịch rửa nồng độ thấp, trung bình và cao chứa PE và KE cho khi xanh châu Phi. Chế phẩm PE-KE chứa tỷ số cố định 3:1 gồm 45mM phenylephrin và 15mM ketorolac trong 20mM dung dịch đệm natri xitrat (độ pH 6,5). 450mM chế phẩm phenylephrin HCl (PE) cô đặc bổ sung được tạo ra để nâng nồng độ phenylephrin trong nhóm liều cao. Khoảng thời gian giãn đồng tử được đánh giá bằng video ở bốn con khi sau khi dùng trong phòng mắt nồng độ thấp của dung dịch rửa PE và KE (90:30 μ M), ở bốn con khi sau khi dùng nồng độ trung bình (268:89 μ M) và bốn con khi sau khi dùng nồng độ cao (1165:89 μ M). Thể tích của tất cả các liều dùng trong phòng mắt là 150 μ L bằng cách đẩy thể tích ống tiêm vào tiền phòng diễn ra trong khoảng năm giây.

Để trộn nồng độ thấp (PE:KE ở 90:30 μ M), 1,0mL từ một lọ chế phẩm thuốc PE-KE được lấy ra và đưa vào chai 500mL dịch rửa BSS. Đối với nồng độ trung bình (PE:KE ở 268:89 μ M), ba lọ chế phẩm thuốc PE-KE được sử dụng với 1,0mL từ mỗi lọ được lấy ra và tiêm vào chai 500mL dịch rửa BSS. Đối với nhóm nồng độ cao (PE:KE ở 1165:89 μ M), phenylephrin HCl bổ sung được thêm vào PE:KE trong dung dịch BSS.

Kết quả

Khi được tiêm dung dịch rửa trong phòng mắt PE/KE đạt độ giãn đồng tử khoảng 6-7mm trong 60 giây rửa. Như được thể hiện trên Fig. 29, sau khi giãn đồng tử nhanh lúc đầu, đường kính đồng tử ổn định ở thời điểm khoảng 1 phút, với tác động đáng kể về thời gian đối với đường kính đồng tử trong tất cả các nhóm điều trị ($F = 64,33$, $p < 0,0001$). Sự khác biệt giữa nhóm liều thấp (90:30 μ M) và nhóm liều cao (1165:89 μ M) là có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm 1:30, 3:00 và 3:30 phút (Thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha = 0,05$, $df = 9$).

Kết luận

Mẫu giãn đồng tử của khí xanh châu Phi cho phép định lượng phản ứng đồng tử mà thích hợp với các chỉ tiêu lâm sàng của người. Dữ liệu đồng tử video chứng minh rằng sự phân phối PE-KE trong phòng mắt vào phía trước dẫn đến sự khởi phát nhanh sự giãn đồng tử, được duy trì trong khoảng thời gian mười phút trong suốt thời gian diễn ra việc ghi videô. Sự giãn đồng tử thu được là đủ để thủ thuật phẫu thuật đục thủy tinh thể được thực hiện trong 60 giây đầu tiên sau khi dùng. Độ giãn đồng tử lớn hơn độ giãn đồng tử thu được ở nhóm đối chứng của các nghiên cứu hiệu quả trước đó bằng cách phân phối trước phẫu thuật 1% tropicamit tại chỗ (đường kính đồng tử trung bình là 5,9mm), một tiêu chuẩn chăm sóc đối với thủ thuật đục thủy tinh thể.

Ví dụ 9: Nghiên cứu độ an toàn của hỗn hợp phenylephrin và ketorolac trong mẫu phẫu thuật đục thủy tinh thể

Tiến hành nghiên cứu độc tính GLP không lâm sàng ở khí xanh châu Phi. Mười hai con khỉ đục và mười hai con khỉ cái trải qua phẫu thuật đục thủy tinh thể có thay thủy tinh thể và hồi phục hai tuần trong nghiên cứu này. Tiến hành rửa liên

tục bằng dung dịch rửa PE-KE qua tiền phòng và các cấu trúc mắt liên quan trong khi mổ và thể hiện cách dùng dự tính của sản phẩm này. Đánh giá ba nồng độ: 720 μ M PE và 90 μ M KE (720:90 μ M) trong nhóm nồng độ thấp, 2160 μ M PE và 270 μ M KE (2160:270 μ M) trong nhóm nồng độ trung bình, và 7200 μ M PE và 900 μ M KE (7200:900 μ M) trong nhóm nồng độ cao.

Cũng đánh giá nhóm đối chứng riêng rẽ. Số lượng cân bằng động vật đực và cái được phân chia vào mỗi nhóm với sự phân chia này dựa vào loại trọng lượng để đạt được trọng lượng trung bình cân bằng. Tất cả động vật trải qua quá trình mổ vào ngày 0 để thay thế thấu kính trong mắt (thủy tinh thể nhân tạo).

Kết quả

Tất cả động vật chịu đựng thủ thuật phẫu thuật tốt, có sự hồi phục không đều, và sống sót sau khi mổ và bị giết theo kế hoạch. Không có hiệu quả nào liên quan đến việc điều trị bệnh được quan sát thấy ở bệnh hô hấp và bệnh tim mạch và tất cả các thông số thí nghiệm lâm sàng.

Sự phân phối trong phòng mắt ban đầu 150 μ L mỗi dung dịch rửa PE/KE dẫn đến sự giãn đồng tử nhanh trong 30 giây, với độ giãn tăng đến $6,76 \pm 0,15$ đến $7,29 \pm 0,15$ mm (trung bình $\pm$ SD) theo cách phụ thuộc liều. Ba mươi giây sau khi phân phối trong phòng mắt 150 μ L BSS riêng lẻ, đường kính đồng tử của nhóm đối chứng tropicamit là $5,18 \pm 0,18$ mm.

Nhóm điều trị nồng độ thấp có các giá trị đo ánh sáng lóe thấp hơn so với nhóm đối chứng tropicamit ở 4,5 giờ và 14 ngày, nhưng chúng không có ý nghĩa thống kê ở thời điểm bất kỳ, trong khi đáp ứng ánh sáng lóe ở nhóm điều trị nồng độ cao là gần giống với đáp ứng ánh sáng lóe của nhóm đối chứng ở tất cả các thời điểm. Nhóm điều trị nồng độ trung bình có số đo ánh sáng lóe cao hơn so với nhóm đối chứng tropicamit, nồng độ thấp và nồng độ cao ở tất cả các thời điểm sau phẫu thuật, có ý nghĩa ở 2, 4,5, và 24 giờ. Các phát hiện này được tin là tổn thương phẫu thuật lớn hơn trong nhóm điều trị nồng độ trung bình. Không thấy được hiệu quả phụ thuộc nồng độ trên ánh sáng lóe. Ở thời điểm hai tuần, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm điều trị.

Trong các nhóm điều trị đối chứng, nồng độ thấp, và nồng độ cao, có sự giảm nhãn áp (áp suất trong mắt) sau phẫu thuật đục thủy tinh thể, nhưng sự khác biệt so với đường cơ sở là không có ý nghĩa thống kê. Ở thời điểm 4,5 giờ, nhãn áp trong nhóm điều trị nồng độ trung bình là nhiều hơn đáng kể so với trong các nhóm điều trị khác, nhưng không khác biệt so với đường cơ sở. Có xu hướng giảm toàn bộ nhãn áp sau phẫu thuật.

Các đánh giá lâm sàng cơ bản về đồng tử, giác mạc, thủy tinh thể và mống mắt là nằm trong các giới hạn thông thường trong mắt mổ (mắt phải) và mắt không mổ (mắt trái) của tất cả các con vật. Đường kính đồng tử quay về đường cơ sở ở thời điểm 24 giờ, chỉ ra hiệu quả làm giãn đồng tử hoặc làm co đồng tử liên quan đến việc điều trị tối thiểu còn lại.

Ví dụ 10: Nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu lâm sàng ở người pha 2b đánh giá chế phẩm thuốc kết hợp ketorolac và phenylephrin, được bào chế theo công thức 1 của sáng chế, về hiệu quả của nó đối với việc duy trì sự giãn đồng tử trong phẫu thuật và sự giảm cơn đau sau phẫu thuật và sự kích ứng do bệnh đục thủy tinh thể và phẫu thuật thay thế thấu kính khác. Chế phẩm thuốc kết hợp được pha loãng trong chất mang rửa dung dịch muối cân bằng trước khi dùng trong mắt trong quá trình phẫu thuật trong mắt.

Nghiên cứu đối tượng pha 2b là nghiên cứu thiết kế yếu tố, có đối chứng tá dược lỏng, nhóm song song, ngẫu nhiên, và được thực hiện để so sánh phenylephrin (PE), ketorolac (KE) và chế phẩm thuốc kết hợp chứa cả PE và KE ở các đối tượng trải qua quá trình mổ lấy thủy tinh thể một bên có thay thấu kính (CELR) sử dụng thủ thuật đục thủy tinh thể đồng trục cùng với lồng ghép thấu kính acrylic. Việc dùng dung dịch rửa thử nghiệm diễn ra theo cách mù đôi. Nghiên cứu đánh giá, trong thiết kế yếu tố đầy đủ bốn nhóm, phần góp của hai hoạt chất (PE và KE, riêng lẻ và kết hợp) để duy trì sự giãn đồng tử và giảm đau sau khi phẫu thuật khi dùng pha loãng trong dung dịch muối cân bằng (BSS). Nghiên cứu cũng khảo sát hiệu quả của chế phẩm thuốc kết hợp, PE và KE, đến bệnh viêm sau phẫu thuật. Các đối tượng được phân ngẫu nhiên vào một trong số bốn nhóm điều trị sau theo tỷ lệ 1:1:1:1:

a. tá dược lỏng BSS

- b. 483 μ M PE trong BSS
- c. 89 μ M KE trong BSS
- d. chế phẩm thuốc kết hợp chứa 483 μ M PE và 89 μ M KE trong BSS.

Tất cả các đối tượng trong nghiên cứu này nhận sự gây mê và thuốc làm giãn đồng tử trước phẫu thuật. Mỗi trong số bốn nhóm, việc xử lý rửa riêng được dùng ở dạng rửa riêng tiền phòng của mắt trong quá trình phẫu thuật CELR, với trung bình 8 phút tiếp xúc trong nghiên cứu này. Ngoài ra, ở cuối quá trình này, tiền phòng được lấp kín bằng cách xử lý rửa. Đo sự thay đổi đường kính đồng tử theo thời gian từ lúc bắt đầu phẫu thuật (ngay trước khi rạch phẫu thuật) đến cuối quá trình phẫu thuật (làm kín vết thương), là con đầu sau phẫu thuật vào ngày phẫu thuật khi đo được bằng thang điểm đánh giá bằng mắt thường (Visual Analog Scale - VAS) ở 2, 4, 6, 8 và 10-12 giờ và ở các thời điểm khác được bệnh nhân ghi lại trước khi nhận thuốc giảm đau.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha 2b cho 223 bệnh nhân, các đối tượng được xử lý bằng chế phẩm thuốc kết hợp được chứng minh là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) và duy trì sự giãn đồng tử có ý nghĩa lâm sàng thông qua thủ thuật đục thủy tinh thể so với nhóm BSS hoặc KE. Việc duy trì sự giãn đồng tử có tính chất quyết định để thực hiện việc thay đổi thấu kính an toàn và thành thạo để bác sĩ khoa mắt phẫu thuật đồng tử. Nếu sự giãn đồng tử không được duy trì trong suốt thủ thuật này, thì nguy cơ tổn thương cấu trúc trong mắt tăng và thời gian phẫu thuật cần thiết thường kéo dài. Sự giảm kích cỡ đồng tử bất kỳ trong suốt thời gian phẫu thuật có thể gây trở ngại cho kỹ thuật phẫu thuật. Trong nghiên cứu này, đường kính đồng tử trung bình là 8,3 mm ở thời điểm rạch. Việc giảm 2,5 mm hoặc nhiều hơn ("co cực độ") thể hiện mất đi 30% đường kính và 52% diện tích đồng tử trung bình, với khả năng tác động cực độ đến thủ thuật này. Ngạc nhiên là, nghiên cứu này chứng minh rằng 21% đối tượng trong nhóm BSS và 21% đối tượng trong nhóm KE trải qua sự co cực độ này, so với chỉ 4% đối tượng trong nhóm chế phẩm thuốc kết hợp.

Các biến chứng trong phẫu thuật tăng lên khi đường kính đồng tử nhỏ hơn 6mm trong suốt phẫu thuật đổi thấu kính. Việc phân tích rõ ràng trên cơ sở điều trị có chủ đích đường kính đồng tử trong phẫu thuật để nhận biết sự cân đối của các đối

tượng nghiên cứu, những người trải qua sự co đồng tử ở mức độ này. Trong nghiên cứu này, chế phẩm thuốc kết hợp là có ý nghĩa thống kê vượt trội (Bảng XX) trong việc ngăn mức độ co đồng tử này, nghĩa là, chứng đồng tử thu nhỏ đến đường kính nhỏ hơn 6 mm, khi so sánh với mỗi trong số ba nhóm điều trị còn lại.

Bảng 5

Các đối tượng có đường kính đồng tử < 6mm trong CELRBSS (n=54)	Hỗn hợp KE/PE (n=49)	KE (n=52)	PE (n=49)
25 (46%)	3 (6%)	18 (35%)	11 (22%)
p<0,0001*		p=0,0005*	p=0,0404*

*FET so với hỗn hợp PE-KE

Sự giảm đáng kể về mặt lâm sàng đường kính đồng tử là có liên quan đến sự tăng các biến chứng liên quan đến thủ thuật, bao gồm rách bao sau, tồn dư các mảnh thủy tinh thể và rò dịch kính. Các phát hiện này chứng minh rằng phenylephrin và ketorolac mỗi chất góp phần và tác động hiệp đồng trong việc ngăn chứng đồng tử thu nhỏ có ý nghĩa lâm sàng.

Phát hiện này là đáng ngạc nhiên bởi vì phenylephrin là chất làm giãn đồng tử mạnh và được mong đợi là ức chế riêng chứng đồng tử thu nhỏ. Ngạc nhiên là, ketorolac còn tạo ra hiệu quả chống co đồng tử vượt qua hiệu quả của phenylephrin.

Ngoài ra, chế phẩm thuốc kết hợp còn làm giảm đáng kể cơn đau ở giai đoạn đầu sau phẫu thuật (10-12 giờ sau phẫu thuật) so với nhóm PE (p=0,0089) hoặc nhóm BSS (p=0,0418). Ngạc nhiên là, chế phẩm thuốc kết hợp còn làm giảm tần suất đau của cơn đau vừa phải và dữ dội (2,5 lần đau nhiều hơn ở các đối tượng điều trị bằng BSS). Chế phẩm thuốc là an toàn và dung nạp tốt trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu này chứng minh rằng chế phẩm và việc sử dụng sáng chế được bảo hộ trong đơn sáng chế nêu trên ngăn cản mức độ co đồng tử cực độ đáng ngạc nhiên, cũng như dẫn đến việc giảm không mong muốn cơn đau sau phẫu thuật vừa phải và dữ dội đến 10-12 giờ sau khi phẫu thuật sau chỉ vài phút tiếp xúc với thuốc thử nghiệm trong khi mổ.

Mặc dù sáng chế nêu trên được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và được lấy làm ví dụ cho mục đích làm rõ quan điểm, nhưng rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này là một số thay đổi và biến đổi có thể được tạo ra mà không vượt ra khỏi phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm lỏng vô trùng chứa phenylephrin, ketorolac và hệ dung dịch đệm trong chất mang nền nước, trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa và ổn định trong thời gian ít nhất 6 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hệ dung dịch đệm được chọn từ hệ dung dịch đệm natri phosphat và hệ dung dịch đệm natri xitrat.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó hệ dung dịch đệm chứa khoảng 20mM hệ dung dịch đệm natri xitrat.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 5,8 đến 6,8.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ổn định trong khoảng thời gian ít nhất 24 tháng khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ đến $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được chứa trong vật chứa sử dụng một lần.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa từ 46 đến 76mM phenylephrin và từ 8,5 đến 14mM ketorolac.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 60,75mM phenylephrin và khoảng 11,25mM ketorolac.
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang rửa trong mắt trong đó dược phẩm này được tiêm vào, trong đó sau khi tiêm, phenylephrin có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến $720\mu\text{M}$ và ketorolac có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 44 đến $134\mu\text{M}$.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang rửa trong mắt trong đó dược phẩm này được tiêm vào, trong đó sau khi tiêm, phenylephrin có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 240 đến $720\mu\text{M}$ và ketorolac có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến $270\mu\text{M}$.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phenylephrin và ketorolac được chứa ở tỷ lệ mol giữa phenylephrin và ketorolac nằm trong khoảng từ 1:1 đến 13:1.

12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phenylephrin và ketorolac được chứa ở tỷ lệ mol giữa phenylephrin và ketorolac nằm trong khoảng từ 3:1 đến 10:1.

13. Dược phẩm lỏng vô trùng ở dạng liều dùng để tiêm, chứa phenylephrin, ketorolac, hệ dung dịch đệm và chất mang nền nước được đóng gói trong vật chứa sử dụng một lần để tiêm, trong đó dược phẩm ở dạng liều lượng này không chứa chất bảo quản và không chứa chất chống oxy hóa.

F1, G1

5mM Ketor/5mM Phen

NaPhosphat , pH=7,4

Không tá được hoặc
chất phụ gia

Kết quả thử nghiệm chất liên quan đối với F1, G1 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,00		
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,21
2	0,00	0,00	0,00	2,26
3	0,00	0,00	0,25	1,74
4	0,00	0,00	0,40	2,68
6	0,00	0,21	1,22	5,64
9	0,00	0,00	0,29	8,85
12	2,09	1,36	1,90	16,97

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F1, G1 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,09		
Sau lọc		0,00		
0		0,09		
0,5	0,08	0,08	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,09
2	0,00	0,00	0,00	0,67
3	0,00	0,00	0,00	0,74
4	0,00	0,00	0,23	1,12
6	0,00	0,21	0,66	3,51
9	0,00	0,05	0,36	2,65
12	0,00	0,00	0,64	3,30

FIG. 1

F1, G2
5mM KE/5mM Phen
NaPhosphat, pH=7,4
EDTA

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F1, G2 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,36
3	0,00	0,00	0,00	1,17
4	0,00	0,00	0,50	1,82
6	0,00	0,00	0,77	2,85
9	0,00	0,00	0,47	2,70
12	0,99	1,01	1,38	5,19

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F1, G2 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,07		
0,5	0,07	0,00	0,00	0,00
1	0,11	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,28	0,51
4	0,00	0,00	0,13	1,07
6	0,10	0,00	0,43	3,05
9	0,00	0,00	0,13	1,47
12	0,00	0,00	0,33	1,78

FIG. 2

F1, G3
 5mM KE/5mM Phen
 NaPhosphat , pH=7,4
 EDTA + Na metabisulfit .

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F1, G3 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,12	0,29	0,32
1	0,00	0,27	0,46	1,20
2	0,34	0,22	0,44	0,90
3	0,40	0,82	1,77	2,90

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F1, G3 độ pH=7,4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,56		
0,5	1,65	1,71	2,74	1,31
1	2,91	3,38	3,84	4,72
2	2,60	2,64	3,22	4,33
3	4,03	4,97	4,76	5,37

FIG. 3

F2, G1

5mM KE/5mM Phen

NaXitrat, pH=6,5

Không có tá dược
hoặc chất phụ gia

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G1 độ pH= 6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,00		
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,44
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,15
4	0,22	0,00	0,33	0,32
6	0,00	0,00	0,87	3,24
9	0,00	0,00	0,48	1,97
12	0,27	0,00	0,93	5,53

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G1 độ pH= 6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,05		
0		0,00		
0,5	0,09	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,20
2	0,00	0,00	0,00	0,49
3	0,00	0,00	0,00	0,61
4	0,17	0,33	0,00	1,72
6	0,00	0,00	0,41	1,99
9	0,00	0,00	0,18	1,99
12	0,00	0,00	0,25	2,32

FIG. 4

F2, G2
5mM KE/5mM Phen
NaXitrat, pH=6,5
EDTA

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G2 độ pH= 6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,53
3	0,00	0,00	0,00	0,09
4	0,00	0,00	0,32	1,26
6	0,16	0,16	0,40	1,58
9	0,00	0,00	0,48	1,97
12	0,00	0,00	0,76	2,83

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G2 độ pH= 6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,08		
0,5	0,00	0,17	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,04	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,51
3	0,00	0,00	0,10	0,09
4	0,37	0,23	0,24	0,97
6	0,00	0,00	0,12	1,62
9	0,00	0,00	0,19	0,70
12	0,00	0,00	0,44	0,94

FIG. 5

F2, G3
 5mM KE/5mM Phen
 NaXitrat, pH=6,5
 EDTA + Na metabisulfit .

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G3 độ pH=6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,08	0,38
1	0,00	0,00	0,71	0,73
2	0,00	0,18	1,30	1,76

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F2, G3 độ pH=6,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,31	0,62	0,60	0,94
1	0,74	1,35	3,02	4,55
2	1,64	1,93	3,97	4,32

FIG. 6

F3, G1
 5mM KE/5mM Phen
 NaXitrat, pH=5,5
 Không tá được hoặc
 chất phụ gia

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G1 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,00		
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,65
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,74
6	0,00	0,00	0,44	1,73
9	0,00	0,00	0,09	0,63
12	0,20	0,00	1,25	4,39

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G1 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,00		
0		0,20		
0,5	0,18	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,08	0,00	0,22
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,52
4	0,07	0,00	0,50	3,43
6	0,00	0,00	0,47	3,37
9	0,17	0,15	0,33	0,32
12	0,00	0,00	0,98	3,74

FIG. 7

F3, G2
5mM KE/5mM Phen
NaXitrat, pH=5,5
EDTA

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G2 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,52
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	1,04
6	0,00	0,00	0,13	1,74
9	0,00	0,05	0,35	2,17
12	0,00	0,14	0,45	4,28

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G2 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,18	0,00	0,00
1	0,21	0,00	0,00	0,15
2	0,00	0,00	0,00	0,30
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,16	0,10	0,16	0,75
6	0,00	0,00	0,00	3,45
9	0,00	0,00	0,35	1,42
12	0,00	0,00	0,52	3,59

FIG. 8

F3, G3
 5mM Ketor/5mM Phen
 NaXitrat, pH=5,5
 EDTA + Na metabisulfit .

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G3 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,27	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	1,02

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F3, G3 độ pH=5,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,04	0,26	1,03
1	0,12	0,15	0,67	3,44
2	0,00	0,64	2,48	3,59

FIG. 9

F4, G1

1mM KE/1mM Phen

NaXitrat, pH=4,5

Không tá được hoặc
chất phụ gia

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G1 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,00		
Sau lọc		0,00		
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,16	0,70
1	0,00	0,00	0,00	1,06
2	0,15	0,13	0,82	3,09

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G1 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
Trước lọc		0,18		
Sau lọc		0,09		
0		0,00		
0,5	0,13	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,11	1,03

FIG. 10

F4, G2
1mM KE/1mM Phen
NaXitrat, pH=4,5
EDTA

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G2 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,09	0,00	0,42
1	0,00	0,00	0,00	0,52
2	0,14	0,00	0,68	2,34

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G2 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,07		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,15
2	0,00	0,00	0,00	0,40

FIG. 11

F4, G3
 1mM KE/1mM Phen
 NaXitrat, pH=4,5
 EDTA + Na metabisulfit .

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G3 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,24	0,17
2	0,00	0,00	0,00	0,89

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với F4, G3 độ pH=4,5

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,19	0,38	0,56	1,12
1	0,15	0,67	1,12	2,52
2	0,88	3,61	5,07	10,08

FIG. 12

F2, G1

5mM Ketor/5mM Phen

NaXitrat, pH=6,5

Không tá dược hoặc chất phụ gia

F2, G2

5mM Ketor/5mM Phen

NaXitrat, pH=6,5

EDTA

Thời điểm	F2, G1 w/O2 Phenylephrin.				F2, G1 w/O2 Ketorolac			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
Ngày 0		0,00				0,00		
Ngày 14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ngày 28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12
Ngày 60	0,00	0,00	0,00	1,46	0,00	0,00	0,06	1,79
Ngày 90	0,47	0,36	0,25	0,60	0,77	0,64	0,53	0,80
Ngày 120	0,00	0,00	0,18	3,20	0,11	0,07	0,14	2,18
Ngày 180	0,00	0,00	0,58	6,38	0,00	0,00	0,25	2,84
Ngày 270	0,15	0,16	0,63	9,60	0,00	0,00	0,19	3,43
Ngày 365	2,61	0,70	1,71	15,85	0,00	0,03	0,34	4,17

Thời điểm	F2, G2 w/O2 Phenylephrin.				F2, G2 w/O2 Ketorolac			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
Ngày 0		0,00				0,00		
Ngày 14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ngày 28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23
Ngày 60	0,42	0,23	0,59	1,41	0,15	0,00	0,30	2,33
Ngày 90	0,33	0,37	0,36	0,62	0,41	0,21	0,27	1,38
Ngày 120	0,00	0,00	0,77	3,20	0,04	0,04	0,54	3,63
Ngày 180	0,00	0,13	1,09	4,97	0,00	0,00	0,52	5,52
Ngày 270	0,00	0,14	2,21	6,55	0,00	0,06	0,59	6,36
Ngày 365	0,47	2,47	7,61	10,34	0,00	0,16	2,35	6,77

FIG. 13

F2, G1

5mM Ketor/5mM Phen

NaXitrat, pH=6,5

Không tá dược hoặc chất phụ gia

F2, G2

5mM Ketor/5mM Phen

NaXitrat, pH=6,5

EDTA

Thời điểm	F2, G1 w/N2 Phenylephrin				F2, G1 w/N2 Ketorolac			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
Ngày 0		0,00				0,00		
Ngày 14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
Ngày 28	0,00	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,20
Ngày 60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49
Ngày 90	0,00	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,61
Ngày 120	0,22	0,00	0,33	0,32	0,17	0,33	0,00	1,72
Ngày 180	0,00	0,00	0,87	3,24	0,16	0,16	0,40	1,58
Ngày 270	0,00	0,00	0,09	4,68	0,00	0,00	0,18	1,99
Ngày 365	1,13	0,89	2,14	7,10	0,00	0,00	0,27	2,74

Thời điểm	F2, G2 w/N2 Phenylephrin				F2, G2 w/N2 Ketorolac			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
Ngày 0		0,00				0,10		
Ngày 14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00
Ngày 28	0,00	0,00	0,00	0,53	0,00	0,00	0,04	0,00
Ngày 60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
Ngày 90	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,10	0,09
Ngày 120	0,00	0,00	0,32	1,26	0,37	0,23	0,24	0,97
Ngày 180	0,00	0,00	0,41	1,99	0,13	0,07	0,12	1,62
Ngày 270	0,00	0,00	0,48	1,97	0,00	0,00	0,19	0,70
Ngày 365	0,00	0,66	2,29	4,43	0,00	0,00	0,47	0,94

FIG. 14

F2, G2, A1
 5mM Ketor/5mM Phen
 NaXitrat, pH=6,5
 EDTA+axit Ascorbic; không phủ N2

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A1

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		1,71		
0,5	6,45	6,20	6,03	12,73
1	5,87	4,30	11,59	15,72

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A1

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,74		
0,5	20,69	27,61	24,13	43,65
1	20,54	23,31	26,53	37,17

FIG. 15

F2, G2, A2
 5mM Ketor/5mM Phen
 NaXitrat, pH=6,5
 EDTA+Xystein; không phủ N2

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A2

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,57	24,16
1	0,00	0,00	3,85	25,24

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A2

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	9,78	38,77
1	0,00	2,05	20,47	56,81

FIG. 16

F2, G2, A3
 5mM Ketor/5mM Phen
 NaXitrat, pH=6,5
 EDTA+Glutathion; không phủ N2

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A3

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	0,08	3,31
1	0,00	0,00	0,71	10,05

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A3

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	1,90	16,08
1	0,72	1,20	8,21	34,62

FIG. 17

F2, G2, A4 5mM Ketor/5mM Phen NaXitrat, pH=6,5 EDTA+Monothioglyxerat; không phủ N2
--

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,00	1,72	9,50
1	0,00	0,51	2,76	5,77

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với f5/5_F2, G2, A4

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Ketorolac %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0,00		
0,5	0,00	0,42	10,84	29,94
1	0,31	10,23	20,00	29,06

FIG. 18

450mM Phen
NaXitrat, pH=6,5
Không tá được hoặc
chất phụ gia

Kết quả thử nghiệm chất có liên quan đối với PE-f450; Lô 1050193

Thời gian (tháng)	Chất liên quan Phenylephrin %				Tổng các chất liên quan			
	4° C	25° C	30° C	40° C	4° C	25° C	30° C	40° C
0		0,00				0,00		
0,5								
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01
4	0,01	0,00	0,00	0,06	0,01	0,00	0,00	0,06

FIG. 19

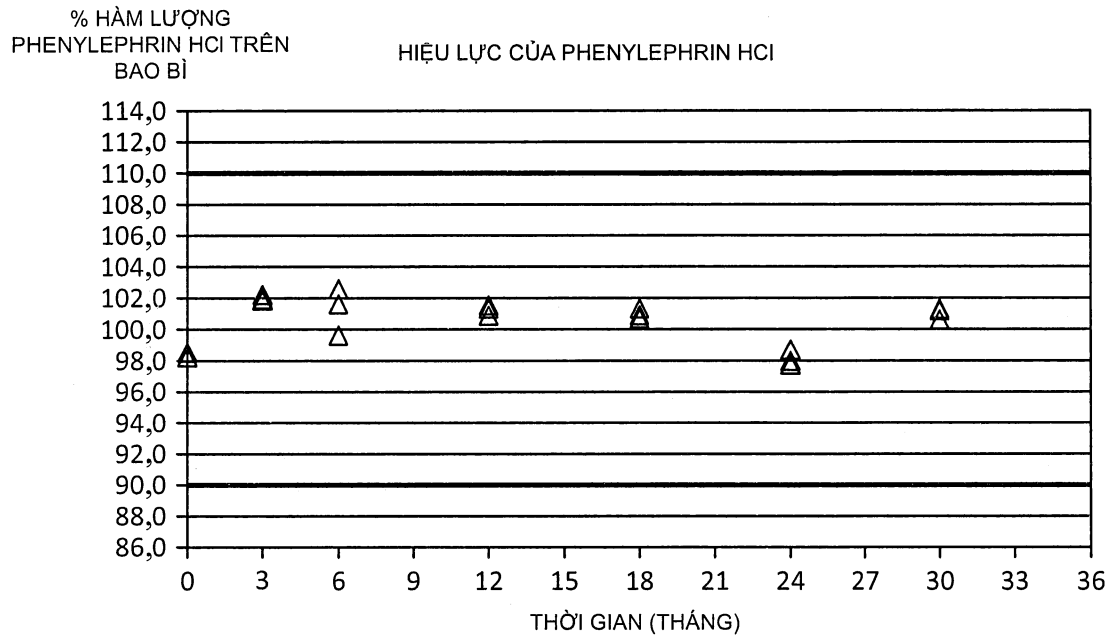


FIG. 20A

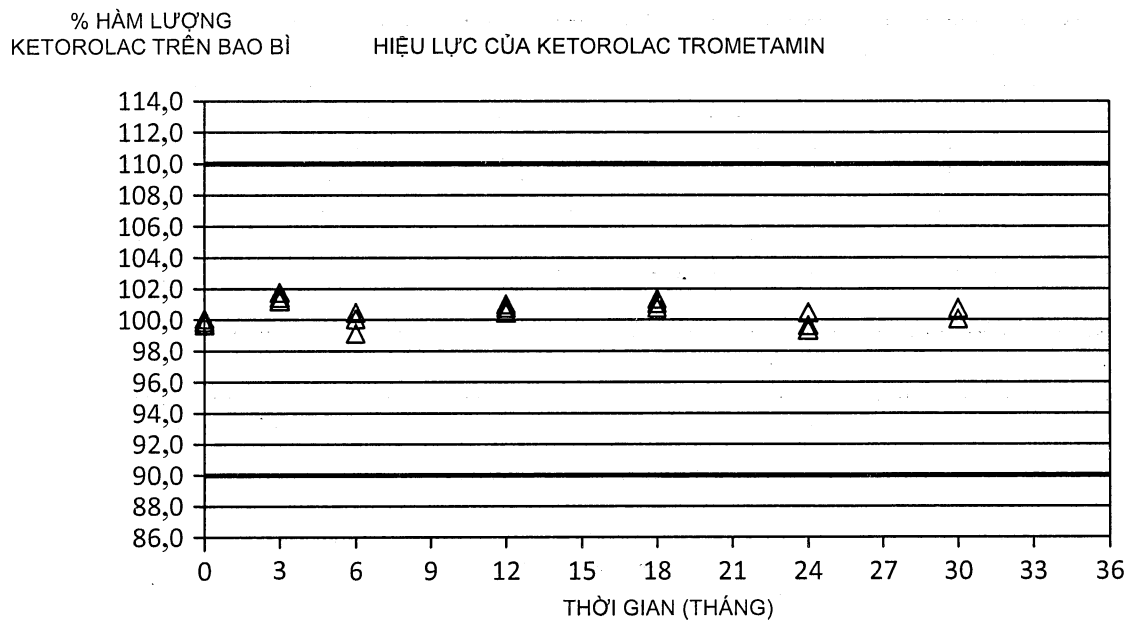
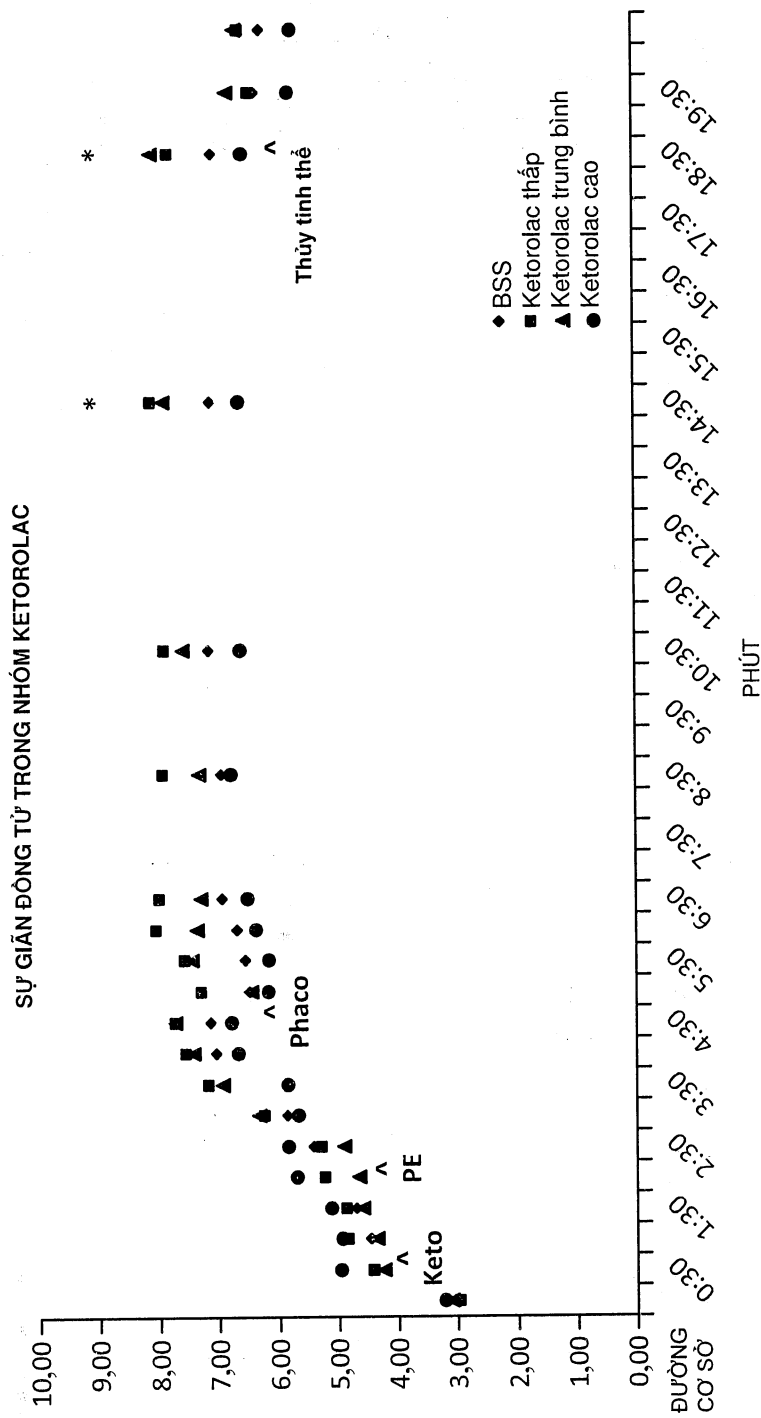


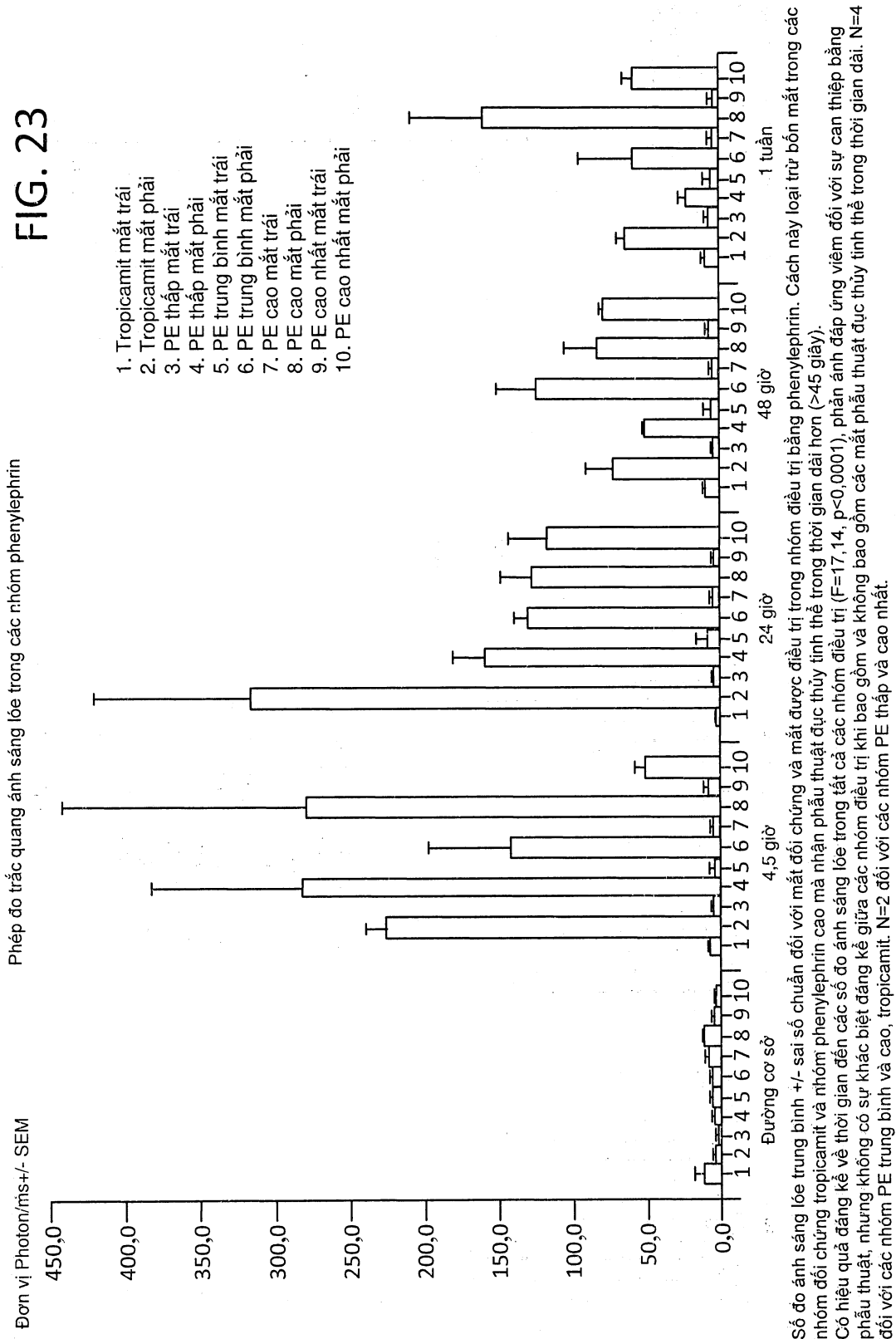
FIG. 20B

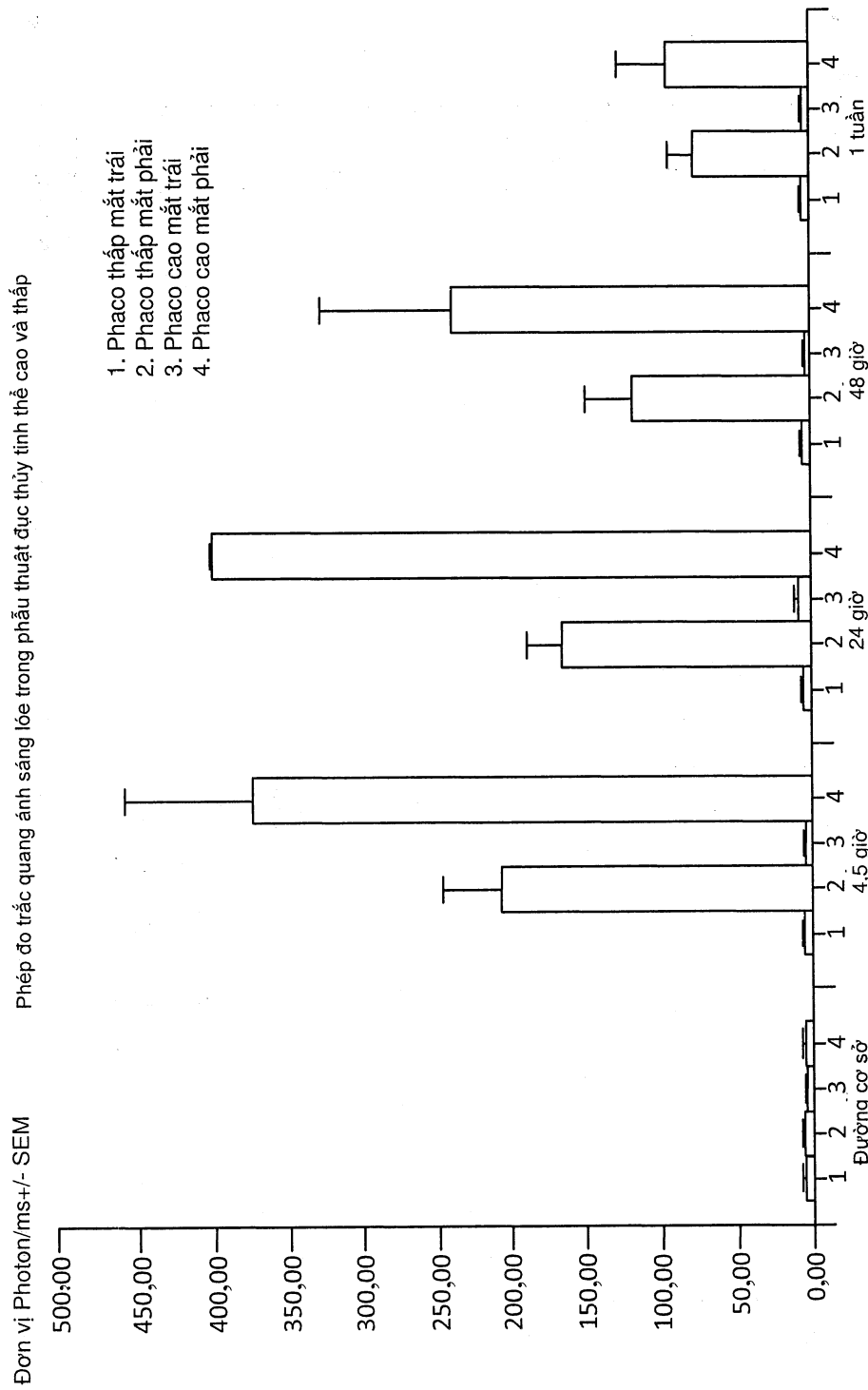


Đường kính đồng tử trung bình (mm) theo thời gian đo được từ video ghi lại trong phẫu thuật được chỉ ra cho mỗi nhóm điều trị (N=4). Ngoài ra, thời gian khởi đầu của dịch truyền tiền phòng với phenylephrin (PE), sự khởi đầu của phẫu thuật điều trị đục thủy tinh thể (Phaco) và thay thủy tinh thể trong hậu phòng mắt (Thủy tinh thể) được chỉ ra. Khoảng thời gian cho kỹ thuật xé bao trước liên tục và thay thủy tinh thể diễn ra, khi ngừng rửa, không được bao gồm trên lịch trình.

* là các thời điểm mà nhóm ketorolac nồng độ thấp và trung bình so với BSS và nhóm ketorolac nồng độ cao là khác biệt đáng kể (thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05=0,05$, $df=23$). N=4 mỗi nhóm.

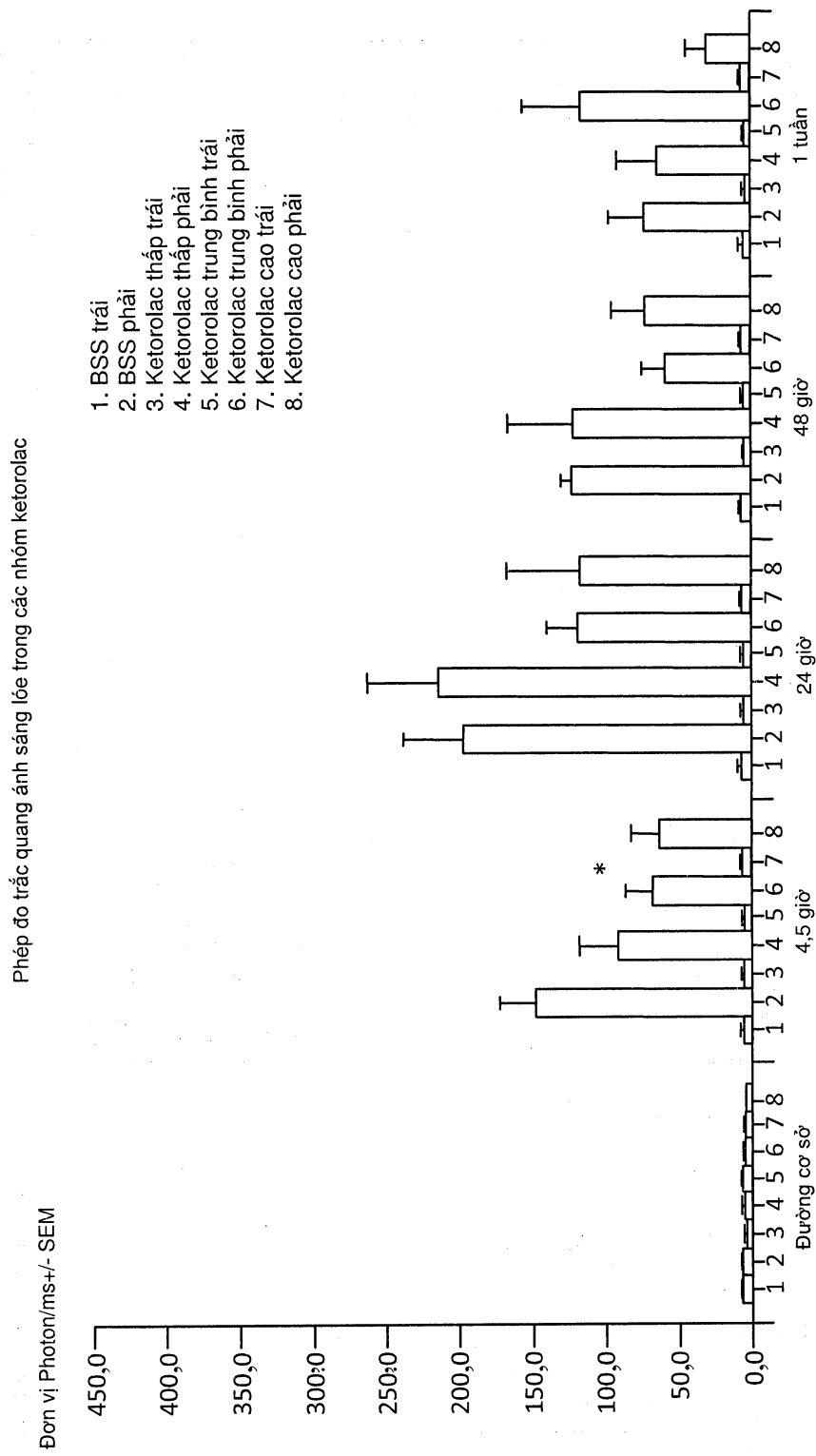
FIG. 22





Số đo ánh sáng lóe trung bình $\pm$ sai số chuẩn đối với mắt điều trị bằng phenylephrin và tropicamid trong nghiên cứu pha 1 nhận năng lượng phẫu thuật đục thủy tinh thể thấp (<25 giây) hoặc năng lượng phẫu thuật đục thủy tinh thể cao (>45 giây). Sự khác biệt này là đáng kể bằng cách đánh giá qua tất cả các thời điểm ($F=4,42$, $p<0,0018$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05$, $df=14$; $N=12$ đối với nhóm phaco thấp và $N=4$ đối với nhóm phaco cao), chỉ ra tương quan giữa thời gian phẫu thuật đục thủy tinh thể và số đo trắc quang ánh sáng lóe.

FIG. 24



Số đo ánh sáng lóe trung bình $\pm$ sai số chuẩn đối với mất đối xứng và mất được điều trị trong nhóm điều trị bằng ketorolac.
 * Các nhóm ketorolac nồng độ cao và kết hợp khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng BSS ở thời điểm 4,5 giờ ($F=5,17$, $P<0,0223$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05$, $df=13$; $N=4$ mỗi nhóm). Nghiên cứu này không đủ khả năng chỉ ra ý nghĩa thống kê ở thời điểm khác bất kỳ.

FIG. 25

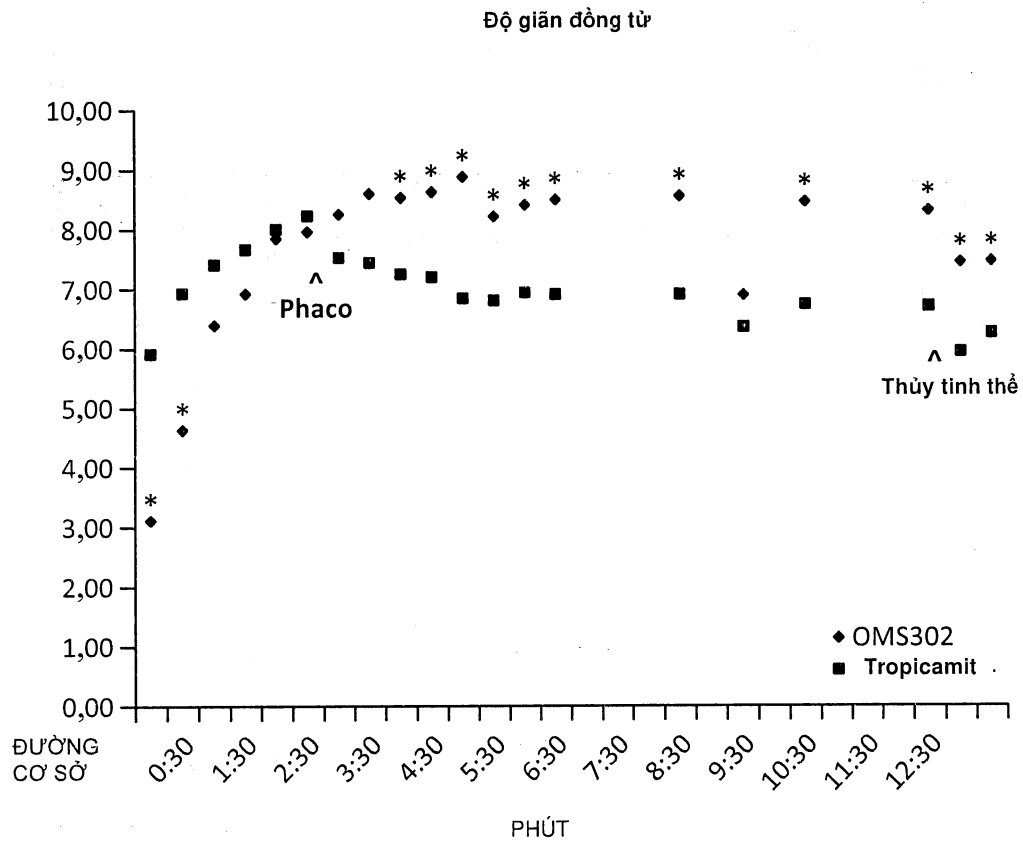
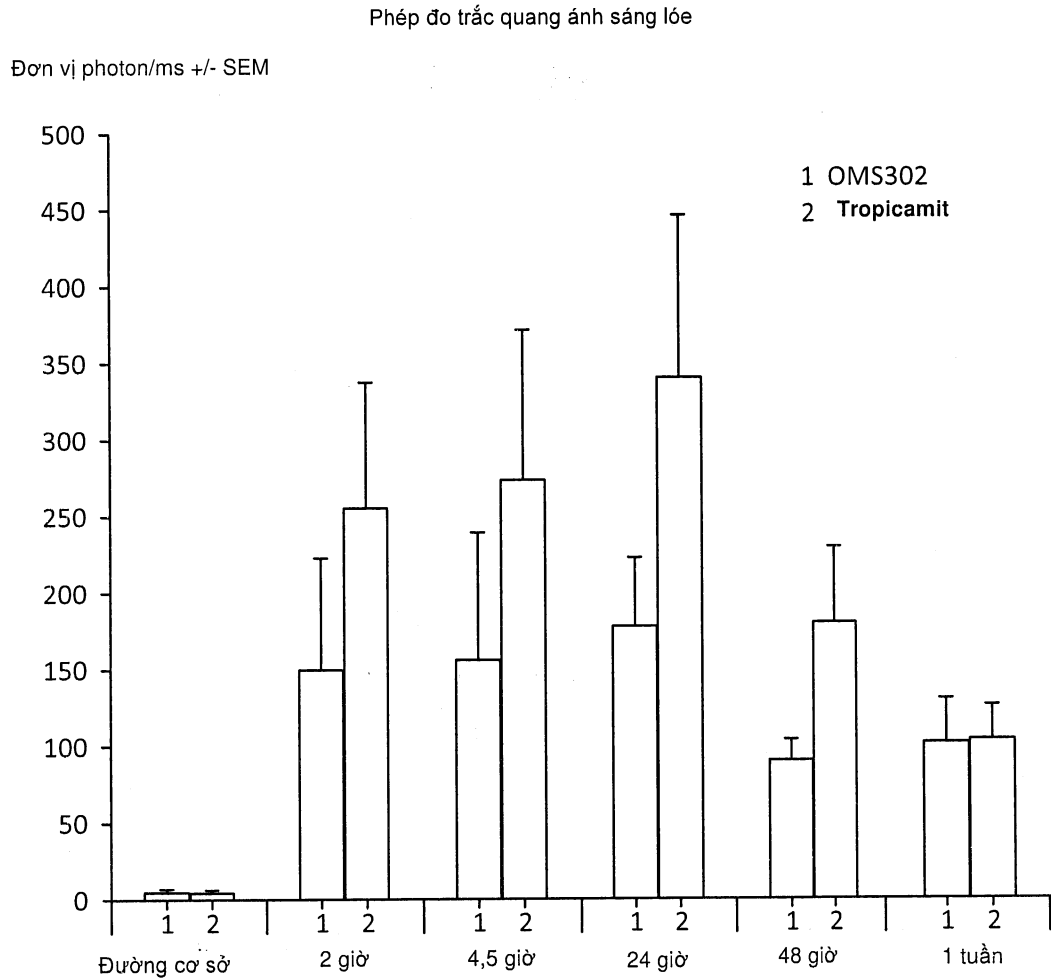


FIG. 26

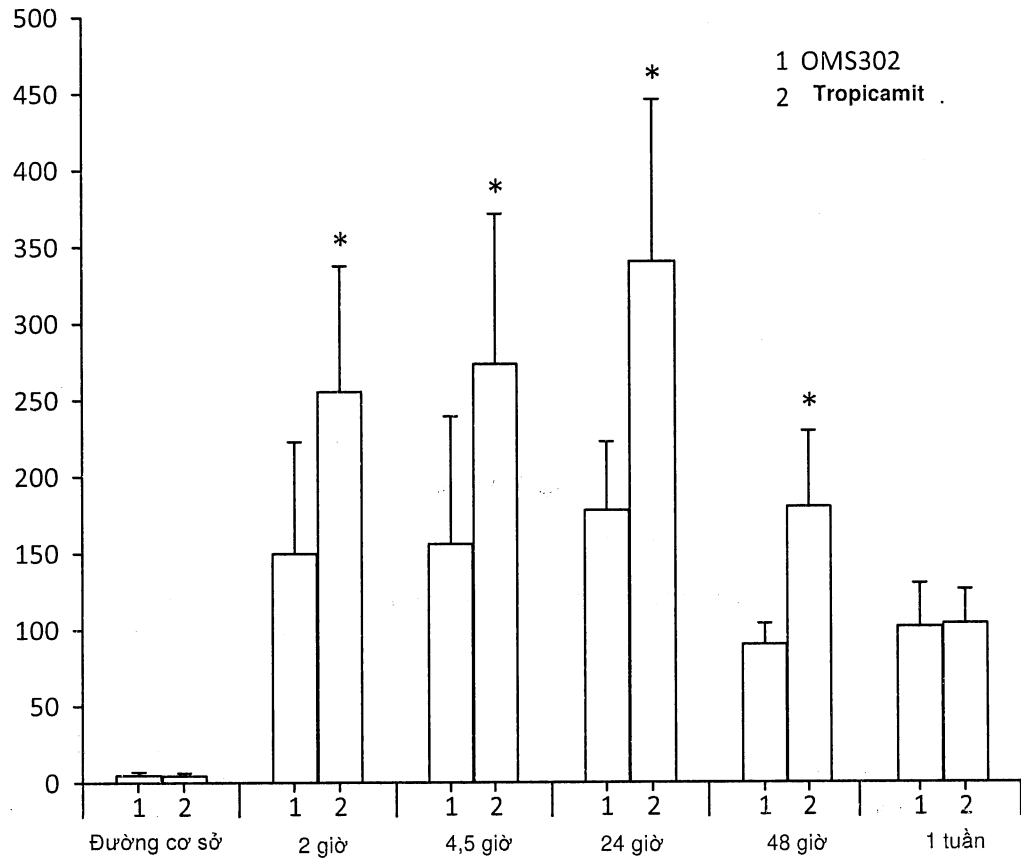


Số đo ánh sáng lóe trung bình $\pm$ sai số chuẩn đối với mắt phẫu thuật trong nhóm điều trị bằng PE-KE (OMS302) và nhóm đối chứng tropicamit. Có hiệu quả đáng kể về thời gian đến số đo ánh sáng lóe trong cả hai nhóm điều trị ($F=4,94$, $p<0,0008$), phản ánh đáp ứng viêm đối với sự can thiệp bằng phẫu thuật, nhưng không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị ở thời điểm bất kỳ khi bao gồm tất cả đối tượng ($F=3,32$, $P<0,0935$; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05$, $df=12$).

FIG. 27

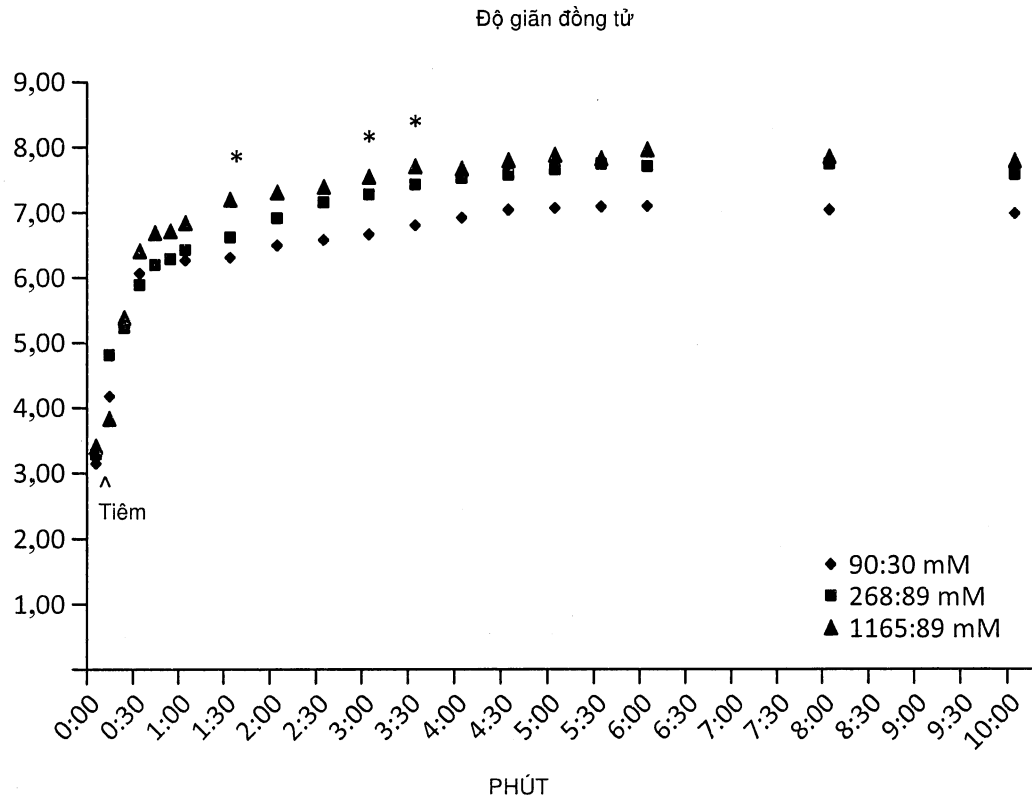
Phép đo trắc quang ánh sáng lóe không có đối tượng loại trừ

Đơn vị photon/ms $\pm$ SEM



Số đo ánh sáng lóe trung bình $\pm$ sai số chuẩn đối với mắt phẫu thuật trong nhóm điều trị bằng PE-KE (OMS302) và nhóm đối chứng tropicamit với sự loại trừ đối tượng X932, biểu hiện độ giãn tạo ra bởi phenylephrin có hạn chế. Có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị ở 2, 4,5, 24 và 48 giờ, được chỉ ra bởi * ($F=3,32$, $P<0,0935$; kiểm định giá trị ý nghĩa thống kê p; thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05$, $df=12$).

FIG. 28



Đường kính đồng tử trung bình (mm) theo thời gian đo được từ video ghi lại trong phẫu thuật chỉ ra đối với mỗi nhóm điều trị (N=4 mỗi nhóm). Ngoài ra, thời gian dùng trong phòng mắt (T=0:00 ngay sau khi thu được các phép đo đường cơ sở) được chỉ ra.

* là thời điểm mà tại đó PE-KE (OMS302) 90:30 khác đáng kể so với OMS302 1165:89 (thử nghiệm Student Newman-Keuls, $\alpha=0,05$, $df=9$). Ở tất cả các thời điểm, sự khác biệt giữa các nhóm là không đáng kể theo tiêu chuẩn này.

FIG. 29