



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ



(51)⁷ **A61K 31/717; A61K 47/12; A61P 27/04; (13) B**
A61K 9/06; A61P 27/02; A61K 47/10;
A61K 47/32

(21) 1-2019-06536 (22) 25/04/2018
(86) PCT/JP2018/016854 25/04/2018 (87) WO2018/199180 01/11/2018
(30) 2017-086512 25/04/2017 JP; 2017-249891 26/12/2017 JP
(45) 25/06/2021 399 (43) 27/04/2020 385ASC
(73) WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)
2-2, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038330, Japan
(72) YAMAMURA Takeshi (JP); YAMAMURO Ayaka (JP); IZUKURA Emi (JP);
KIMURA Moto (JP); OTSUKA Tomohiro (JP).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm nước mà làm tăng độ nhớt ở khoảng nhiệt độ của cơ thể nhưng tính lỏng của nó tăng lên khi có một lực được tác động vào chế phẩm có độ nhớt gia tăng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến nước mắt nhân tạo gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt mà chứa metyl xenluloza làm tác nhân chính và nó được sử dụng để điều trị chứng khô mắt và các bệnh tương tự khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nước mắt được sinh ra bởi tuyến lệ nằm ở phía bên ngoài của mí mắt, cung cấp độ ẩm cho bề mặt mắt, và được thanh thải ra từ điểm nước mắt, nằm ở góc trong của mắt, phía sau mũi. Cơ quan tạo nước mắt trước đây được cho là có cấu trúc ba lớp gồm lớp lipid, lớp nước và lớp chất nhầy (mucin) trên bề mặt mắt từ mặt ngoài đến giác mạc. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, khái niệm đã trở nên phổ biến là không có phân vùng giữa lớp nước và lớp chất nhầy và chất nhầy được trộn trong lớp nước với gradien nồng độ. Hiện nay, khái niệm là bề mặt mắt có cấu trúc hai lớp gồm lớp lipid và lớp nước có chất nhầy trộn lẫn trong đó. Bệnh khô mắt xảy ra nếu một vấn đề phát sinh ở một trong hai lớp của cấu trúc này.

Bệnh "khô mắt do bốc hơi" ("evaporative dry eye"), xảy ra khi có vấn đề phát sinh ở lớp lipid của nước mắt, bao gồm rối loạn chức năng tuyến lệ sụn mi và viêm bờ mi. "Khô mắt thiếu nước" ("aqueous deficient dry eye") xảy ra khi có vấn đề phát sinh ở lớp nước của nước mắt, bao gồm hội chứng Sjögren và hội chứng Stevens-Johnson.

Vào năm 2016, Hiệp hội Chứng khô mắt đã xác định rằng "Chứng khô mắt là bệnh do đa yếu tố của sự mất ổn định màng nước mắt dẫn đến các triệu chứng khó chịu, rối loạn thị giác và tổn hại tiềm tàng cho bề mặt mắt".

Mục đích cuối cùng của việc điều trị bệnh khô mắt là phục hồi dạng nước mắt trở lại bình thường và cải thiện rối loạn biểu mô màng kết sừng và triệu chứng chủ quan.

Thuốc nhỏ mắt thực sự được sử dụng để điều trị bệnh khô mắt bao gồm các dung dịch nhỏ mắt, bao gồm nước mắt nhân tạo, natri hyaluronat, natri chondroitin sulfat, và flavin adenin dinucleotit, dịch truyền huyết thanh, dịch thấm dầu, và các loại tương tự khác. Trong những năm gần đây, các chất điều trị cho mắt khô như natri diquafosol và rebamipit là có sẵn trên thị trường. Trong trường hợp mắt khô nhẹ, thuốc nhãn khoa OTC như một loại nước mắt nhân tạo có hiệu lực và tác dụng cung cấp nước mắt (bệnh khô mắt) dễ dàng là có sẵn ở Nhật Bản.

Vai trò của nước mắt nhân tạo là một phương pháp làm tăng nước mắt bằng cách cung cấp nước mắt thiếu từ bên ngoài. Lượng nước mắt được báo cáo là $6,5 \pm 0,3\mu\text{L}$ đối với người bình thường và $4,8 \pm 0,4\mu\text{L}$ đối với bệnh nhân bệnh khô mắt, dung tích của túi kết mạc là 20 đến $30\mu\text{L}$ và một giọt dung dịch cho mắt là khoảng $50\mu\text{L}$. Do đó, nếu một giọt nước mắt nhân tạo được thấm vào một mắt, túi kết mạc chứa đầy nước trong trường hợp của cả người bình thường và bệnh nhân bệnh khô mắt.

Làm nước mắt nhân tạo, ví dụ, một dung dịch nhỏ mắt chứa thêm muối vô cơ. Tuy nhiên, sau khi nhỏ thuốc, một hiện tượng xảy ra trong đó dung dịch nước mắt như vậy nhanh chóng được thanh thải qua ống thông mũi họng hoặc bay hơi từ bề mặt mắt. Do đó, với mục đích duy trì độ ẩm trên bề mặt mắt hoặc giảm nhẹ các triệu chứng chủ quan, cần phải nhỏ thường xuyên, ví dụ 2 hoặc 3 giọt mỗi lần và 5 hoặc 6 lần mỗi ngày (Tài liệu không phải sáng chế 1 đến 3).

Dung dịch nhỏ mắt có sẵn trên thị trường được pha trộn với một loại polyme hòa tan trong nước để có được độ nhớt cao nhằm mục đích trì hoãn thanh thải nước mắt nhân tạo từ bề mặt mắt và tiếp tục cung cấp một lượng nước lớn. Làm polyme hòa tan trong nước, ví dụ, hypromelosa (HPMC), hydroxyetyl xenluloza (HEC), hoặc axit hyaluronic và một loại muối được dung được thêm vào như một chất làm đặc. Tuy nhiên, người ta biết rằng, dung dịch cho mắt như vậy có độ nhớt cao và do đó rất khó điều chỉnh lượng bổ sung từng giọt tại thời điểm dùng thuốc và gây khó chịu như mờ mắt sau khi nhỏ thuốc.

Được biết, trong số các polyme hòa tan trong nước, metyl xenluloza là một dẫn xuất xenluloza là một chất bảo vệ lớp bề mặt giác mạc, và nước muối sinh lý chứa metyl xenluloza 0,5% cung cấp khả năng giữ nước cho bề mặt giác mạc, tạo thành một màng mỏng có đặc tính giống với các đặc tính của nước mắt (Tài liệu không phải sáng chế 4).

Ngoài ra, người ta còn biết rằng các muối sinh lý chứa metyl xenluloza 0,6% và 1,2% mang lại hiệu quả điều trị vết thương trong biểu mô giác mạc cho nhãn cầu lợn (Tài liệu không phải sáng chế 5).

Tuy nhiên, trong các muối sinh lý chứa metyl xenluloza này, tính chất tạo thành gel do nhiệt, đặc trưng cho metyl xenluloza, không được quan sát thấy trên dung dịch. Các tác động của việc tạo gel không được xem xét đầy đủ.

Làm được phẩm nước có chứa metyl xenluloza, được mô tả rằng chế phẩm gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt mà chứa metyl xenluloza, và axit hyaluronic và muối được dụng của nó hoặc nước mắt nhân tạo gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt mà chứa metyl xenluloza, MACROGOL 4000, và natri xitrat được sử dụng nhằm mục đích làm tăng lượng nước mắt bằng cách gel hóa ở khoảng nhiệt độ của cơ thể, cung cấp nước cho bề mặt mắt, và bảo vệ lớp lipid của nước mắt (Tài liệu sáng chế 1 và 2).

Mặt khác, được phẩm nước gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt được bộc lộ có chứa một chất kháng khuẩn trên cơ sở quinolon mới là một hoạt chất và có nhiệt độ keo đủ thấp. Ngoài ra, như các thành phần được đề cập ở trên, một loại gel ofloxacin tạo thành dung dịch dùng cho mắt 0,3% "WAKAMOTO" được báo cáo là có tác dụng đối với rối loạn biểu mô giác mạc (Tài liệu sáng chế 3 và Tài liệu không phải sáng chế 6).

Những điều đã nói ở trên chỉ mô tả tác dụng của dung dịch nhỏ mắt tạo gel chứa một loại metyl xenluloza trong dung dịch nhỏ mắt tạo gel có chứa chất kháng

khuẩn. Dược phẩm nước ở trên được bộc lộ trong các Tài liệu sáng chế này thường được cho là được bảo quản ở nhiệt độ thấp bởi vì, nếu được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, chế phẩm dần dần hình thành dạng gel và một đặc tính dễ dàng được áp dụng ở dạng lỏng trước khi mất nước. Mặc dù việc nhỏ giọt thường được thực hiện trong trường hợp nước mắt nhân tạo như được mô tả ở trên, chế phẩm nước gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt nghịch đảo là không phù hợp để mang theo vì nó cần được bảo quản ở nhiệt độ thấp.

Làm được phẩm nước chứa bất kỳ trong số methyl xenluloza, polyetylen glycol, và natri xitrat, rượu đường, lactoza, carmeloza, và xyclodextrin, được mô tả là chế phẩm mà, thậm chí khi được tạo thành gel ở nhiệt độ trong phòng, sẽ làm giảm nhanh độ nhớt và chuyển ngược lại thành dịch lỏng khi lực yếu được áp dụng cho nó, như thế khi được phẩm nước được lắc nhẹ. Nói cách khác, chế phẩm nước có hiện tượng sol-gel thuận nghịch là được bộc lộ (Tài liệu sáng chế 4).

Về chế phẩm nước được tạo thành từ dung dịch nước có chứa hydroxyetyl xenluloza, methyl xenluloza hoặc hypromeloza, được mô tả là một chế phẩm không làm tăng nhanh độ nhớt xung quanh nhiệt độ cơ thể người để tạo thành gel nhưng giảm nhanh độ nhớt và tăng tính lưu động khi một lực yếu được áp dụng, chẳng hạn như khi chế phẩm nước được lắc nhẹ (Tài liệu sáng chế 5).

Như được mô tả ở trên, với mục tiêu tập trung vào phân phối sản phẩm và QOL, các cải tiến đã được thực hiện, bao gồm cả chế phẩm tạo gel thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt di động và chế phẩm nước không tạo ra cảm giác của vật lạ sau khi

sử dụng. Tuy nhiên, chế phẩm nước mà đạt được hiện tượng sol-gel thuận nghịch bằng cách lặp lại các giai đoạn chuyển pha sol-gel không được bộc lộ.

Như được mô tả ở trên, chế phẩm nước được tạo ra bằng cách kết hợp methyl xenluloza với các tiêu chuẩn khác nhau ở một tỷ lệ cụ thể chưa hề được biết ở dạng mà tạo thành gel ở khoảng nhiệt độ cơ thể nhưng lại chuyển sang sol khi áp dụng kích thích vật lý và có khả năng tái tạo.

Ngoài ra, chế phẩm nước được tạo ra bằng cách kết hợp methyl xenluloza có các thông số kỹ thuật khác nhau ở một tỷ lệ cụ thể cũng chưa hề được biết có chức năng bảo vệ giác mạc hoặc chức năng giảm thiểu rối loạn biểu mô giác mạc bằng cách tạo thành gel ở khoảng nhiệt độ của cơ thể.

Danh sách tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2003-342197

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2003-95924

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế WO 02/011734

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế WO 2005/042026

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế WO 2009/001899

Tài liệu không phải sáng chế

Tài liệu không phải sáng chế 1: Ganka Care (The Japanese Journal of Ophthalmic Caring), extra issue in 2010 winter (148th issue), MEDICUS SHUPPAN, Publishers Co., Ltd., Shigeru KINOSHITA and editors, 145-147

Tài liệu không phải sáng chế 2: Diagnosis and Treatment of Ocular Surface-Dry Eye-, Medical-Aoi Publications, Inc, supervised by Yoshihisa OGUCHI

Tài liệu không phải sáng chế 3: Web site of the Dry Eye Society (<http://www.dryeye.ne.jp/>)

Tài liệu không phải sáng chế 4: The Japanese Pharmacopoeia, 17th Edition, Được xuất bản bởi Tokyo Hirokawa Shoten

Tài liệu không phải sáng chế 5: Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Volume 15, Number 1, 1999, 59-63

Tài liệu không phải sáng chế 6: Folia Japonica de Ophthalmologica Clinica 4 (2), 2011, 132-137

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Vấn đề được giải quyết theo sáng chế là sáng chế đề xuất chế phẩm nước dùng cho mắt trong đó độ nhớt thấp được duy trì ở khoảng nhiệt độ trong phòng (ví dụ, khoảng 25°C) nhưng độ nhớt này tăng lên đột ngột do nhiệt ở khoảng nhiệt độ của cơ thể, làm cho nó có thể giữ lại nước mắt trên bề mặt mắt.

Vấn đề khác được giải quyết theo sáng chế là sáng chế đề xuất chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, để làm giảm nhẹ rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc để phục hồi từ tổn thương giác mạc.

Vấn đề khác được giải quyết theo sáng chế là sáng chế đề xuất việc sử dụng methyl xenluloza để điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, để làm

giảm nhẹ rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc để phục hồi từ tổn thương giác mạc.

Giải quyết vấn đề

Sáng chế, mà dung dịch nước theo sáng chế bao gồm methyl xenluloza, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, và axit xitric hoặc muối được dung của, nó đã được thực hiện dựa trên phát hiện rằng các vấn đề nêu trên có thể được giải quyết bằng cách kết hợp hai hoặc nhiều loại methyl xenluloza khác nhau về đặc tính (ví dụ, độ nhớt). Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm nước dùng cho mắt; chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, làm giảm rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc phục hồi từ tổn thương giác mạc; và việc sử dụng methyl xenluloza để điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, làm giảm rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc phục hồi từ tổn thương giác mạc như dưới đây.

1. Chế phẩm nước dùng cho mắt chứa: (A) ít nhất hai loại methyl xenluloza; (B) polyetylen glycol; (C) polyvinylpyrrolidon; và (D) axit xitric hoặc muối được dung của nó, trong đó chế phẩm nước dùng cho mắt có đặc tính tạo gel.

2. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1 được mô tả ở trên, trong đó thành phần (A) bao gồm hai loại methyl xenluloza.

3. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 2 được mô tả ở trên, trong đó hai loại methyl xenluloza có mặt trong đó ở tỷ lệ khối lượng là 1:30 đến 30:1.

4. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 được mô tả ở trên, trong đó thành phần (A) là methyl xenluloza có độ nhớt của dung dịch nước 2% (khối lượng/thể tích) ở 20°C là từ 4 đến 400mPa.s.

5. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 được mô tả ở trên, trong đó thành phần (A) bao gồm 2 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm metyl xenluloza có độ nhớt của dung dịch nước 2% (khối lượng/thể tích) ở 20°C là 4mPa·s, 15mPa·s, 25mPa·s, 100mPa·s, 400mPa·s, 1500mPa·s, và 4000mPa·s.

6. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 được mô tả ở trên, trong đó thành phần (B) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm PEG 8000, PEG 4000, PEG 800, PEG 400, và PEG 300.

7. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 được mô tả ở trên, trong đó thành phần (C) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm PVP K17, PVP K25, PVP K30, và PVP K90.

8. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7 được mô tả ở trên, là nước mắt nhân tạo gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

9. Chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, làm giảm rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc phục hồi từ rối loạn giác mạc, chứa: (A) ít nhất hai loại metyl xenluloza; (B) polyetylen glycol; (C) polyvinylpyrrolidon; và (D) axit xitric hoặc muối được dụng của nó.

10. Việc sử dụng ít nhất hai loại metyl xenluloza kết hợp với polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, và axit xitric hoặc muối được dụng của nó để điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt để bảo vệ giác mạc, làm giảm rối loạn biểu mô giác mạc, hoặc phục hồi từ rối loạn giác mạc.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc trị liệu cho rối loạn biểu mô giác mạc như bệnh khô mắt hoặc làm nước mắt nhân tạo để cung cấp nước mắt. Trong trường hợp này, nó được sử dụng làm dung dịch dùng cho mắt được dùng cho mắt của động vật có vú, đặc biệt là người. Khi được dùng cho cơ thể sống như người, chế phẩm này dễ dàng làm tăng độ nhớt ở nhiệt độ cơ thể của nó. Ngoài ra, mặc dù chế phẩm theo sáng chế làm tăng độ nhớt trong môi trường có nhiệt độ cao ở vùng, mùa nhất định và các yếu tố tương tự khác, chế phẩm có thể được sử dụng dễ dàng cho cơ thể sống bởi vì, nhờ có hiện tượng sol-gel thuận nghịch, chế phẩm, khi được lắc và được trộn nhẹ, sẽ trở nên có tính lỏng cao (nói cách khác là chuyển thành dạng sol) và do đó có thể lặp lại bước chuyển pha sol-gel.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện nhiệt độ gel hóa trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 2 thể hiện hiện tượng sol-gel thuận nghịch trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 3 là đồ thị thể hiện thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 4 là đồ thị thể hiện thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt trong Ví dụ theo sáng chế.

Fig. 5 là đồ thị thể hiện hành vi gel hóa (thứ nhất) trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 6 là đồ thị thể hiện khả năng tái sinh đối với gel hóa (thứ năm) trong Ví

dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 7 là đồ thị thể hiện khả năng tái sinh đối với gel hóa (thứ 10) trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 8 là đồ thị thể hiện kết quả đánh giá chức năng bảo vệ giác mạc trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 9 là đồ thị thể hiện kết quả đánh giá chức năng bảo vệ giác mạc trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 10 là đồ thị thể hiện kết quả đánh giá chức năng bảo vệ giác mạc trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 11 là đồ thị thể hiện kết quả đánh giá mức độ duy trì bề mặt mắt trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 12 là đồ thị thể hiện kết quả đo lượng nước mắt trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 13 là đồ thị thể hiện kết quả đánh giá tác dụng phục hồi từ rối loạn giác mạc trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Fig. 14 là hình ảnh về rối loạn giác mạc quan sát được 12 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc trong Ví dụ và Ví dụ so sánh theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

(A) Ít nhất hai loại metyl xenluloza

Làm metyl xenluloza (sau đây được gọi là MC) được sử dụng trong sáng chế, là chất có sẵn trên thị trường làm chất phụ gia được có thể được sử dụng phù hợp. Về

độ nhớt, ví dụ, độ nhớt của dung dịch nước 2% (khối lượng/thể tích) ở 20°C có thể là 12000mPa·s (milipascal-giây) hoặc nhỏ hơn và tốt hơn là 120mPa·s hoặc nhỏ hơn. Lượng nhóm metoxy tốt hơn là nằm trong khoảng từ 26 đến 33%. Hơn nữa, MC được phân loại tùy thuộc vào độ nhớt của dung dịch nước. Ví dụ, sự đa dạng của các sản phẩm thương mại bao gồm các chất có độ nhớt trên nhãn là 4, 15, 25, 100, 400, 1500, và 4000, là dễ dàng có được (số này thể hiện độ nhớt của dung dịch nước 2% (khối lượng/thể tích) ở 20°C (đơn vị là milipascal-giây). Sau đây, điều tương tự sẽ được áp dụng cho trường hợp đơn giản để chỉ "độ nhớt" hoặc "độ nhớt trên nhãn". Ví dụ, "độ nhớt trên nhãn là 4" tức là độ nhớt của dung dịch nước 2% (khối lượng/thể tích) ở 20°C là 4 milipascal-giây). MC có độ nhớt trên nhãn là 4 đến 400 là được ưu tiên bởi vì dễ dàng thực hiện, tốt hơn là hai loại MC được chọn từ nhóm bao gồm MC có độ nhớt trên nhãn là 4, 15, 25, 100, 400, 1500, và 4000, tốt hơn nữa là MC có độ nhớt trên nhãn là 4, MC có độ nhớt trên nhãn là 15, và MC có độ nhớt trên nhãn là 400, đặc biệt tốt hơn là hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 15, hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 400, và hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 15 và MC có độ nhớt trên nhãn là 400, và đặc biệt tốt nữa là hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 15. Dược điển về chất phụ gia dược (*Encyclopedia of Pharmaceutical Additives*) (được biên tập bởi the International Pharmaceutical Excipients Council Japan and được xuất bản bởi Yakuji Nippo, Limited) mô tả chi tiết về tổng quan, thông số kỹ thuật, ứng dụng, lượng được sử dụng, tên thương mại, và các yếu tố tương tự khác của

MC. Ngoài ra, MC được mô tả trong tài liệu *the Japanese Pharmacopoeia*, 17th Edition, dưới dạng vật phẩm chứa được chất dựa trên nghiên cứu và thỏa hiệp theo 3 được điển Nhật, Mỹ và châu Âu. Mô tả thường gặp nhất của MC thường thấy trong 3 được điển này. Lưu ý rằng, độ nhớt của MC có thể được xác định theo phương pháp được mô tả trong được điển Nhật (*the Japanese Pharmacopoeia*, 17th Edition).

(B) Polyetylen Glycol

Polyetylen glycol (sau đây được gọi là PEG) được sử dụng trong sáng chế là chất có sẵn trên thị trường làm chất phụ gia được và được bán bởi, ví dụ, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. dưới tên thương mại là PEG-200, -300, -400, -600, -1000, -1500, -1540, -2000, -4000, -6000, -8000, -20000, -50000, -500000, -2000000, và -4000000, bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd. dưới tên thương mại là MACROGOL-200, -400, -1500, -4000, -6000, hoặc -20000, và bởi DOW CHEMICAL COMPANY dưới tên thương mại là CARBOWAX (nhãn hiệu đã đăng ký) PEG 200, 300, 400, 540, 600, 1000, 1450, 3350, 4000, 4600, và 8000. Khối lượng phân tử trung bình khối lượng của PEG được sử dụng làm cơ sở theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 300 đến 50000 và đặc biệt tốt hơn là từ 300 đến 8000. Thích hợp là bởi vì nếu khối lượng phân tử trung bình khối lượng là 300 hoặc lớn hơn, bước chuyển pha sol-gel ở nhiệt độ cơ thể có khả năng xảy ra, và nếu khối lượng phân tử trung bình khối lượng là 50000 hoặc nhỏ hơn, độ nhớt ở trạng thái lỏng là không quá cao. Cụ thể, PEG có khối lượng phân tử trung bình khối lượng là 4000 hoặc 8000 là được ưu tiên. Ngoài ra, còn có thể điều chỉnh khối lượng phân tử trung bình khối lượng trong khoảng thích hợp ở

trên bằng cách trộn hai hoặc nhiều loại PEG. Dược điển về dược phụ gia (được biên tập bởi the International Pharmaceutical Excipients Council Japan và được xuất bản bởi Yakuji Nippon, Limited) mô tả chi tiết về tổng quan, thông số kỹ thuật, ứng dụng, lượng được sử dụng, tên thương mại, và các yếu tố tương tự khác của PEG. Ngoài ra, tổng quan và thông số kỹ thuật về PEG được mô tả chi tiết trong Dược điển Mỹ (2018 U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP41 NF36, sau đây được gọi là USP41 (NF36)). Lưu ý rằng khối lượng phân tử trung bình khối lượng của PEG-400, -4000, -6000, và -20000 có thể được xác định theo phương pháp được mô tả trong Japanese Pharmacopoeia, 17th Edition. Có thể xác định độ nhớt của PEG có khối lượng phân tử trung bình khối lượng là 200 đến 8000 theo USP41 (NF36), và khoảng độ nhớt của các loại PEG này được chỉ định trong USP41 (NF36).

- Polypropylen Glycol

Thay cho PEG hoặc thêm vào PEG, có thể sử dụng polypropylen glycol. Nếu polypropylen glycol có mặt trong đó, có thể điều chỉnh độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế đến khoảng thích hợp. Polypropylen glycol có thể sử dụng theo sáng chế có khối lượng phân tử trung bình khối lượng tốt hơn là từ 200 đến 40000, tốt hơn là từ 200 đến 1200, tốt hơn nữa là từ 200 đến 700 do độ hòa tan với nước cao, và đặc biệt tốt hơn là từ 200 đến 400. Lưu ý rằng khối lượng phân tử trung bình khối lượng của polypropylen glycol 2000 có thể được xác định theo phương pháp được mô tả trong Japanese Pharmaceutical Excipients 2013 (được xuất bản bởi Yakuji Nippon, Limited). Polypropylen glycol được bán bởi, ví dụ, NOF Corporation dưới tên thương mại là

UNIOL (nhãn hiệu đã đăng ký) D-200, D-250, D-400, D-700, D-1000, D-1200, D-2000, và D-4000. Khối lượng phân tử trung bình khối lượng và độ nhớt động học của seri UNIOL D được mô tả trên đây được mô tả trong Oleo & Speciality Chemicals Product Comprehensive Catalogue (Oleo & Speciality Chemicals Division of NOF Corporation).

(C) Polyvinylpyrrolidon

Làm polyvinylpyrrolidon (sau đây được gọi là PVP) được sử dụng trong sáng chế, là chất có sẵn trên thị trường làm chất phụ trợ có tính được có thể được sử dụng phù hợp. Cụ thể, ví dụ bao gồm PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, và các chất tương tự khác. Khối lượng phân tử trung bình khối lượng của PVP được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2500 đến 250000 và đặc biệt tốt hơn là 20000 đến 150000. PVP tốt hơn là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm PVP K17, PVP K25, PVP K30, và PVP K90, và đặc biệt tốt nữa là PVP K25. Được điển về được phụ gia (được biên tập bởi the International Pharmaceutical Excipients Council Japan và được xuất bản bởi Yakuji Nippo, Limited) mô tả chi tiết về tổng quan, thông số kỹ thuật, ứng dụng, lượng được sử dụng, tên thương mại, và các yếu tố tương tự khác của PVP. PVP K25, PVP K30, và PVP K90 được liệt kê làm povidon trong Japanese Pharmacopoeia, 17th Edition. Povidon được mô tả trong Japanese Pharmacopoeia, 17th Edition, dưới dạng vật phẩm chứa được chất dựa trên nghiên cứu và thỏa hiệp theo 3 dược điển Nhật, Mỹ và châu Âu. Mô tả thường gặp nhất của povidon thường thấy trong 3 dược điển này. Lưu ý rằng, PVP K25 có thể được thể hiện là PVP k25

trong sáng chế

(D) Axit xitric hoặc muối được dụng của nó

Axit xitric được sử dụng trong sáng chế bao gồm axit xitric hydrat và muối được dụng của axit xitric.

Làm ví dụ về muối được dụng của axit xitric được mô tả ở trên, có thể kể ra muối natri, muối kali, và các muối tương tự khác. Muối natri bao gồm natri xitrat hydrat (tên khác: natri xitrat (Dược điển Nhật), sau đây được gọi là natri xitrat), natri dihydro xitrat, dinatri xitrat, và các loại muối tương tự khác. Muối kali bao gồm kali xitrat (kali xitrat monohydrat).

Natri xitrat được sử dụng trong sáng chế được mô tả chi tiết trong Dược điển Nhật, 17th Edition, bao gồm tổng quan, thông số kỹ thuật, và việc sử dụng làm natri xitrat hydrat. Ngoài ra, USP41 (NF36) mô tả chi tiết tổng quan và thông số kỹ thuật về natri xitrat dihydrat làm natri xitrat.

MC trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có nồng độ tổng tốt hơn là 0,2 đến 5% khối lượng/thể tích. Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có nồng độ tổng của MC là 0,2% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn do chế phẩm có nồng độ tổng của MC này dễ dàng gel hóa ở nhiệt độ của bề mặt mắt. Ngoài ra, nồng độ tổng của MC là 5% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn là được ưu tiên do độ nhớt này có thể được điều chỉnh trong khoảng dễ dàng thực hiện bằng tay. Nồng độ này tốt hơn là 0,5% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là 1% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Ngoài ra, nồng độ này tốt hơn là 4% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn và tốt hơn nữa

là 3% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án về chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế, có thể trộn 3 hoặc nhiều hơn 3 loại MC khác nhau về tiêu chuẩn. Chế phẩm được tạo ra bằng cách trộn 3 hoặc nhiều hơn 3 loại MC này là được ưu tiên do nó làm tăng độ nhớt tương đối nhanh ở khoảng nhiệt độ của cơ thể (34 đến 38°C) so với chế phẩm của một loại MC. Chế phẩm được tạo ra bằng cách trộn hai loại MC cũng được ưu tiên do nó dễ dàng điều chỉnh độ nhớt sao cho chế phẩm này có thể được bảo quản ở dạng lỏng (sol) ở nhiệt độ trong phòng (1 đến 30°C).

Nếu hai loại MC được sử dụng trong hỗn hợp, nồng độ của 1 loại MC trong chế phẩm nêu trên tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% khối lượng/thể tích. Nồng độ của MC là 0,1% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn là được ưu tiên do nó làm tăng độ nhớt ở khoảng nhiệt độ của cơ thể (34 đến 38°C). Ngoài ra, nồng độ của MC là 3% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn là được ưu tiên do dễ dàng điều chế được dung dịch nước có độ nhớt thấp ở nhiệt độ trong phòng (1 đến 30°C). Nồng độ này tốt hơn là 0,1% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là 0,2% khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Nồng độ này tốt hơn là 2,5 khối lượng/thể tích hoặc lớn hơn.

Nếu hai loại MC được sử dụng trong hỗn hợp, MC khác nhau về đặc tính kỹ thuật (tốt hơn là, độ nhớt) được trộn với tỷ lệ khối lượng tốt hơn là 1:30 đến 30:1, tốt hơn là 1:24 đến 24:1, và tốt hơn nữa là 1:4 đến 4:1, Cụ thể, được ưu tiên sử dụng hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 15, hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 400, và hỗn hợp của MC

có độ nhớt trên nhãn là 15 và MC có độ nhớt trên nhãn là 400 theo tỷ lệ khối lượng nêu trên. Đặc biệt ưu tiên sử dụng hỗn hợp của MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 15 theo tỷ lệ khối lượng nêu trên, và trong trường hợp này, nó được ưu tiên sử dụng với tỷ lệ khối lượng 1:4 đến 4:1.

Theo phương án về chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, các thành phần không phải MC tốt hơn là có khoảng nồng độ sau đây.

Nồng độ của PEG nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích. Khoảng nằm ngoài khoảng này là không được ưu tiên. Nếu nồng độ này thấp hơn 0,5% khối lượng/thể tích, sự tạo gel cục bộ không chắc sẽ xảy ra, do đó dẫn đến việc sử dụng thực tế không đủ. Ngoài ra, nếu nồng độ này lớn hơn 4% khối lượng/thể tích, nhiệt độ gel hóa sẽ trở nên thấp.

Nồng độ của polypropylen glycol nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% khối lượng/thể tích, và nồng độ lớn hơn 4% khối lượng/thể tích là không được ưu tiên bởi vì các kích thích của mắt.

Nồng độ của PVP nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích. Khoảng nằm ngoài khoảng này là không được ưu tiên. Nếu nồng độ này thấp hơn 0,5% khối lượng/thể tích, sự tạo gel cục bộ không chắc sẽ xảy ra, do đó dẫn đến sử dụng thực tế không đầy đủ. Ngoài ra, nếu nồng độ này lớn hơn 4% khối lượng/thể tích, độ nhớt của sol tăng lên.

Nồng độ của axit xitric nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0% khối lượng/thể tích. Nếu nồng độ này thấp hơn 1,0% khối lượng/thể tích, sự tạo gel cục bộ không chắc sẽ

xảy ra, do đó dẫn đến sử dụng thực tế không đầy đủ. Ngoài ra, nồng độ lớn hơn 4% khối lượng/thể tích là không được ưu tiên vì các kích thích của mắt.

Chế phẩm theo sáng chế tốt nhất là chứa:

(A) MC có độ nhớt trên nhãn là 4 và MC có độ nhớt trên nhãn là 15 với lượng sao cho tỷ lệ khối lượng là 1:4 đến 4:1 và nồng độ tổng là 0,2 đến 5% khối lượng/thể tích;

(B) PEG có khối lượng phân tử trung bình khối lượng là 4000 hoặc 8000 ở 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích;

(C) PVP K25 ở 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích; và

(D) axit xitric hoặc muối natri của nó ở 1,0 đến 4,0% khối lượng/thể tích. Chất điều chỉnh độ pH của chế phẩm này có thể là natri hydroxit hoặc axit sulfuric.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được mong muốn gel hóa ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ cơ thể động vật có vú. Vì lý do này, nhiệt độ gel hóa (nhiệt độ mà tại đó bước chuyển pha từ sol thành gel xảy ra) của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C và tốt hơn là 34°C đến 40°C. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (1 đến 30°C) dưới dạng chất lỏng mà có thể được dùng dễ dàng ở nhiệt độ trong phòng. Bằng cách điều chỉnh nồng độ của các thành phần (B) đến (D) được mô tả ở trên, có thể điều chỉnh tốt nhiệt độ gel hóa.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc trị liệu cho rối loạn biểu mô giác mạc như chứng bệnh khô mắt.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm nước mắt nhân tạo để cung cấp nước mắt trong trường hợp viêm giác-kết mạc khô và tăng tiết nước mắt, nước mắt nhân tạo để cung cấp nước mắt trong trường hợp bất tiện, bệnh khô mắt, mỏi mắt, và mờ mắt khi dùng kính áp tròng do nước mắt không đủ, và nước mắt nhân tạo để cung cấp nước mắt trong trường hợp có triệu chứng đau và các kích thích do bệnh khô mắt.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm nước mắt nhân tạo để bảo vệ giác mạc bằng cách ức chế sự khô giác mạc hoặc nước mắt nhân tạo để làm tăng lượng nước mắt.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm nước mắt nhân tạo, nó được giữ lại trên bề mặt mắt và làm giảm rối loạn biểu mô giác mạc.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm nước mắt nhân tạo để có thể chữa lành rối loạn giác mạc bằng cách sớm phục hồi từ tổn thương giác mạc.

Làm hoạt chất cho chứng bệnh khô mắt hoặc hoạt chất đối với nước mắt nhân tạo, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được trộn với muối vô cơ như natri clorua, kali clorua, canxi clorua, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri cacbonat khô, magie sulfat, natri hydrophosphat, dinatri hydrophosphat, và kali dihydro phosphat, saccarit như glucoza, axit amin như kali L-aspartat, magie L-aspartat, magie-kali L-aspartat [hỗn hợp lượng đồng đều], axit aminoethylsulfonic (sau

đây được gọi là taurin), và natri chondroitin sulfat hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất polyme như rượu polyvinyllic, axit hyaluronic và muối được dụng của nó, hydroxyetyl xenluloza, và hypromeloza (hydroxypropyl metyl xenluloza). Lượng hoạt chất được trộn này không bị giới hạn cụ thể miễn sao nồng độ ở mức sao cho có thể đạt được hiệu quả mong muốn.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế thường được điều chỉnh đến độ pH là 3 đến 10 và đặc biệt là được điều chỉnh đến độ pH tốt hơn là 5 đến 8 liên quan đến các kích thích của mắt. Các loại chất điều chỉnh độ pH thường được thêm vào có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH của nước mắt nhân tạo theo sáng chế. Ví dụ bao gồm axit, bazơ, axit amin, và các chất tương tự khác. Axit bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit boric, axit axetic, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic, và các axit tương tự khác. Bazơ bao gồm, ví dụ, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, magie hydroxit, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, và các chất tương tự khác. Axit amin bao gồm glyxin, histidin, axit epsilon-aminocaproic, và các chất tương tự khác.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể chứa tác nhân đẳng trương, tác nhân hòa tan, chất bảo quản, chất kháng khuẩn được dụng, và các chất tương tự khác nếu cần. Tác nhân đẳng trương bao gồm saccarit như xylitol, manitol, và glucoza, propylen glycol, glyxerin, natri clorua, kali clorua, và các chất tương tự khác. Tác nhân hòa tan bao gồm polysorbat 80, dầu thầu dầu cứng hóa polyoxyetylen, và xyclodextrin.

Chất bảo quản có thể được sử dụng bao gồm chất bảo quản ion như

benzalkoni clorua (sau đây được gọi là BAC), benzethoni clorua, và xetylpyridinium clorua, chất bảo quản trên cơ sở biguanit như chlorhexidin gluconat, chlorhexidin hydroclorua, 1,1-dimethylbiguanit hydroclorua, polyhexametylen biguanit, alexidin, hexetidin, và N-alkyl-2-pyrrolidinon, chất bảo quản trên cơ sở polyquaternium như polidronium clorua, paraben như metyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, butyl parahydroxybenzoat, rượu như clobutanol, rượu phenyletyl, bronopol, và rượu benzyl, axit hữu cơ và muối của nó như natri dehydroaxetat, axit sorbic, và kali sorbat.

Benzalkoni clorua, thường được sử dụng cho dung dịch dùng cho mắt làm tác nhân kháng khuẩn, được biểu thị bằng công thức chung: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$. Lưu ý rằng, trong công thức chung, R là nhóm alkyl. Trong chế phẩm theo sáng chế, benzalkoni clorua được sử dụng là sản phẩm của Okami Chemical Industry Co., Ltd.

Ngoài ra, các chất phụ trợ khác bao gồm chất làm đặc như hydroxyetyl xenluloza, rượu polyvinyllic, propylen glycol, dietylen glycol, axit hyaluronic và muối được dùng của nó, natri chondroitin sulfat và natri polyacrylat, và chất làm ổn định như EDTA (etylendiamintetraaxetat) và muối được dùng của nó, tocopherol và dẫn xuất của nó, và natri sulfít.

Phương pháp tạo ra chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể và ví dụ bao gồm phân tán metyl xenluloza, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, và axit xitric vào nước nóng ở khoảng 60 đến 70°C rồi làm nguội đến 10°C hoặc thấp hơn. Ở đây, nếu cần, muối vô cơ, hoạt chất khác, chất phụ gia, và

các chất tương tự khác được thêm vào và được hòa tan, tiếp theo trộn thích hợp. Độ pH của dung dịch thu được được điều chỉnh bằng chất điều chỉnh độ pH nếu cần, và nước vô trùng đã được tinh lọc được cấp vào để thu được thể tích mong muốn. Do đó, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được tạo ra. Sau khi thanh trùng, chế phẩm được rót vào 1 chai nhỏ giọt bằng nhựa để sử dụng. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng cho mắt được dùng cho mắt của động vật có vú, đặc biệt là người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các Ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các Ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1A

Metyl xenluloza (được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., METOLOZA (nhãn hiệu đã đăng ký) SM-4 và SM-15), polyetylen glycol (CARBOWAX (nhãn hiệu đã đăng ký) PEG 8000, được sản xuất bởi DOW CHEMICAL COMPANY), polyvinylpyrrolidon (PVP k25), và natri xitrat được trộn với nhau với lượng xác định trước, được thêm vào nước tinh khiết vô trùng được đun nóng đến 60 đến 70°C, và được phân tán bằng cách khuấy. Sau khi phân tán đồng đều, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 10°C hoặc thấp hơn trong khi vẫn khuấy. Sau khi được khẳng định rằng, toàn bộ chuyển sang trong suốt, một lượng xác định trước benzalkoni clorua được thêm vào, rồi hòa tan. Ngoài ra, độ pH được điều chỉnh đến 7,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1M trong nước hoặc dung dịch axit sulfuric 1M

trong nước. Sau đó, nước tinh khiết vô trùng được đưa vào để thu được thể tích xác định. Như thế, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được điều chế (Ví dụ 1 và 2). Bảng 1 thể hiện hàm lượng chế phẩm.

Lưu ý rằng lượng mỗi thành phần được trộn được biểu thị bằng % khối lượng/thể tích.

Bảng 1

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Metyl Xenluloza (SM-4)	1,3	1,3
Metyl Xenluloza (SM-15)	1,2	1,2
Natri Xitrat Hydrat	2,2	2,2
PVP k25	2,5	2,0
Polyetylen Glycol 8000	2,0	2,0
Benzalkoni Clorua	0,005	0,005
chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0

Làm Ví dụ so sánh, chế phẩm theo Ví dụ 3 và 4 của Tài liệu sáng chế 1, Ví dụ 7 của Tài liệu sáng chế 4, và Ví dụ 5 của Tài liệu sáng chế 3 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong các Tài liệu sáng chế tương ứng (Ví dụ so sánh 1 đến 4). Bảng 2 thể hiện hàm lượng chế phẩm.

Bảng 2

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
	Tài liệu sáng chế 1, Ví dụ 3	Tài liệu sáng chế 1, Ví dụ 4	Tài liệu sáng chế 4, Ví dụ 7	Tài liệu sáng chế 3, Ví dụ 5
Metyl Xenluloza (SM-4)	3,0	2,0	1,2	4,0
Axit hyaluronic Na	0,1	0,1	-	-
Natri Xitrat	2,0	3,53	3,5	3,5
Polyetylen Glycol 4000	-	2,0	2,0	4,0
β -Xyclodextrin	-	-	0,8	-
Benzalkoni Clorua	0,005	0,005	-	-
Ofloxacin	-	-	-	0,3
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	6,5	6,5	7,0	6,5

Giá trị độ nhớt của mỗi chế phẩm trong nước được quan sát để phát hiện ra mối liên hệ giữa nhiệt độ và độ nhớt của các Ví dụ hoặc Ví dụ so sánh được thể hiện trong Bảng 1 và 2.

Mối liên hệ giữa nhiệt độ và độ nhớt được đánh giá bằng cách đo độ nhớt ở 20°C đến 40°C của chế phẩm theo Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 4. Độ nhớt được xác định bằng lưu biến kế được sản xuất bởi Anton-Paar (Modular Compact Rheometer 102). Khoảng 1ml chế phẩm đã được điều chế theo sáng chế được đặt vào giữa đĩa song song có đường kính là khoảng 50mm và peltier điều khiển nhiệt độ. Khoảng cách giữa peltier và đĩa song song được đặt ở khoảng 0,5mm. Trước khi bắt đầu đo, mẫu được giữ lạnh ở 5°C trong 5 phút. Nhiệt độ được làm tăng từ từ đến nhiệt độ đo từ khi bắt đầu đo. Độ nhớt được đo trong khi vẫn giữ mẫu ở nhiệt độ đo trong

240 giây. Fig. 1 thể hiện kết quả.

Ví dụ 1 và 2 là chế phẩm theo sáng chế được duy trì độ nhớt thấp cho đến khi 32°C, và độ nhớt này tăng đột ngột đến khoảng 34°C và 40°C. Trong Ví dụ so sánh 1, mặc dù độ nhớt này tăng đến mức độ nằm trong khoảng 34°C và 40°C, độ nhớt này nói chung vẫn ở mức thấp. Trong Ví dụ so sánh 2 và 3, độ nhớt này tăng lên từ 32°C, và trong Ví dụ so sánh 4, độ nhớt này tăng lên đột ngột ở khoảng 25°C.

Trong Ví dụ so sánh 2 và 3, nhiệt độ gel hóa gần với nhiệt độ trong phòng hơn so với chế phẩm theo sáng chế, và Ví dụ so sánh 4 làm tăng độ nhớt đến mức cao ở nhiệt độ trong phòng. Như thế, thấy rằng việc bảo quản ở nhiệt độ trong phòng là khó khăn. Mặt khác, thấy rằng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được bảo quản dưới dạng chất lỏng mà có thể được dùng dễ dàng ở nhiệt độ trong phòng (1 đến 30°C).

Ví dụ thử nghiệm 1B

Chế phẩm theo Ví dụ 4 đến 39 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 và 2 được mô tả ở trên. Metyl xenluloza (SM-4, SM-15, và SM-400), polyetylen glycol (PEG 8000, PEG 4000, PEG 400, và PEG 300), polyvinylpyrrolidon (PVP k25, PVP k30, và PVP k90), và natri xitrat được trộn với nhau với lượng xác định trước, tiếp theo trộn tiếp với một lượng xác định trước axit boric hoặc axit hyaluronic trong trường hợp điều chế các hợp chất theo Ví dụ trong Bảng 6, được thêm vào nước tinh khiết vô trùng được đun nóng đến 60 đến 70°C, và được phân tán bằng cách khuấy. Sau khi phân tán đồng đều, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 10°C hoặc thấp hơn

trong khi vẫn khuấy. Sau khi được khẳng định rằng, toàn bộ chuyển sang trong suốt, một lượng xác định trước các thành phần khác được thể hiện trong Bảng 3 đến 7 được thêm vào, rồi hòa tan. Ngoài ra, độ pH được điều chỉnh bằng dung dịch natri hydroxit 1M trong nước hoặc dung dịch axit sulfuric 1M trong nước. Sau đó, nước tinh khiết vô trùng được đưa vào để thu được thể tích xác định. Như thế, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được điều chế.

Hợp chất theo Ví dụ so sánh A được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình của Ví dụ.

Bảng 3 đến 7 thể hiện hàm lượng chế phẩm.

Mối liên hệ giữa nhiệt độ và độ nhớt được đánh giá bằng cách đo độ nhớt ở 20°C đến 40°C của chế phẩm theo Ví dụ 4 đến 39 và Ví dụ so sánh A. Độ nhớt được xác định bằng lưu biến kế được sản xuất bởi Anton-Paar (Modular Compact Rheometer 102). Khoảng 1ml chế phẩm đã được điều chế theo sáng chế được đặt vào giữa đĩa song song có đường kính là khoảng 50mm và peltier điều khiển nhiệt độ. Khoảng cách giữa peltier và đĩa song song được đặt ở khoảng 0,5mm. Trước khi bắt đầu đo, mẫu được giữ lạnh ở 5°C trong 5 phút. Nhiệt độ được làm tăng từ từ đến nhiệt độ đo từ khi bắt đầu đo. Độ nhớt được đo trong khi vẫn giữ mẫu ở nhiệt độ đo trong 240 giây. Bảng 3 đến 7 thể hiện kết quả.

Bảng 3

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh A
Metyl Xenluloza (SM-4)	1,0	1,2	1,25	1,5	2,4	-	-	-
Metyl Xenluloza (SM-15)	1,5	1,3	1,25	1,0	0,1	2,4	2,0	-
Metyl Xenluloza (SM-400)	-	-	-	-	-	0,1	0,5	2,5
Natri Xitrat Hydrat	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
PVP k25	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Benzalkoni Clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Polyetylen Glycol 8000	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt (mPa.s)	20°C	38,6	22,8	20,2	11,6	78,2	99,1	1260
	24°C	32,0	19,8	17,7	9,94	63,8	80,7	1040
	28°C	30,9	17,9	16,1	8,9	66,1	69,6	916
	32°C	56,0	22,1	22,1	9,8	119	103	2000
	34°C	176	76,4	90,1	24,8	258	290	5300
	36°C	522	548	552	359	1060	1170	6470
38°C	744	648	601	647	430	1260	1270	9820
40°C	828	741	605	657	492	1350	1440	3420

Bảng 4

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21
Metyl Xenluloza (SM-4)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,0	1,3	1,5	2,0	1,0	1,5
Metyl Xenluloza (SM-15)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,0	1,2	1,5	2,0	1,0	1,5
Natri Xitrat Hydrat	2,2	2,2	2,2	1,0	2,2	1,0	2,2	2,2	1,0	2,2	2,0
PVP k25	0,5	2,0	2,0	2,0	0,5	-	-	-	-	-	-
PVP k30	-	-	-	-	-	2,0	-	2,0	2,5	0,5	2,5
PVP k90	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-
Benzalkoni Clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Polyetylen Glycol 8000	2,0	0,5	4,0	4,0	4,0	2,0	2,0	0,5	2,0	4,0	0,5
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt 20°C	17,5	17,5	27,3	26,6	24,0	14,6	26,4	26,8	64,2	16,4	28,7
(mPa·s) 24°C	15,1	15,2	23,6	23,1	19,3	12,6	22,6	23,3	55,3	14,1	24,7

28°C	13,1	13,4	21,6	20,5	16,9	11,1	19,9	21	49	12,8	22,2
32°C	12,3	12,5	29,7	20,2	24,1	10,0	22,5	28,3	50	14,3	24,6
34°C	15,5	14,6	403	26,7	78,6	10,3	56,3	79,2	92,9	42,1	60,6
36°C	67,5	45,3	1350	62,9	375	19,5	321	487	427	178	315
38°C	857	299	804	188	619	42,8	514	742	1520	395	1440
40°C	870	512	727	712	773	107	926	905	2260	507	1300

Bảng 5

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ 24	Ví dụ 25
Metyl Xenluloza (SM-4)	1,3	1,3	1,3	1,3
Metyl Xenluloza (SM-15)	1,2	1,2	1,2	1,2
Natri Xitrat Hydrat	2,2	2,2	2,2	2,2
PVP k25	2,0	2,0	2,0	2,0
Benzethoni Clorua	0,005	-	-	-
Chlorhexidin Gluconat	-	0,002	-	-
Polidroni Clorua	-	-	0,005	-
Metyl Parahydroxybenzoat	-	-	-	0,026
Propyl Parahydroxybenzoat	-	-	-	0,014
Polyetylen Glycol 8000	2,0	2,0	2,0	2,0
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0	7,0	5,0
Độ nhớt (mPa·s)	20°C	23,4	26,3	23
	24°C	19,9	22	20,9
	28°C	15,4	30,2	22,6
	32°C	14,8	44,4	61
	34°C	22,5	111	161
	36°C	184	283	512
	38°C	1160	640	666
	40°C	797	824	775

Bảng 6

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 26	Ví dụ 27	Ví dụ 28	Ví dụ 29	Ví dụ 30	Ví dụ 31	Ví dụ 32	Ví dụ 33
Metyl Xenluloza (SM-4)	0,5	2,0	1,25	1,25	1,25	1,25	1,3	1,3
Metyl Xenluloza (SM-15)	2,0	0,5	1,25	1,25	1,25	1,25	1,2	1,2
Natri Xitrat Hydrat	2,5	2,5	3,0	3,0	3,0	3,0	2,2	2,2
PVP k25	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,0	2,0
Axit boric	-	-	0,5	-	-	-	-	-
Taurine	-	-	-	0,7	-	-	-	-
Axit hyaluronic	-	-	-	-	0,02	-	-	-
Trometamol	-	-	-	-	-	1,0	-	-
Benzalkoni Clorua	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Polyetylen Glycol 4000	1,0	2,0	0,5	0,5	0,5	0,5	-	-
Polyetylen Glycol 400	-	-	-	-	-	-	2,0	-
Polyetylen Glycol 300	-	-	-	-	-	-	-	2,0
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt	30	14,8	22,1	23,2	30,1	16,3	20,8	24,2
(mPa.s)	26	12,9	18,2	21,2	25,5	14,1	18,7	19,5

28°C	23,2	12	16,9	21,4	25,1	12,2	18,8	20,5
32°C	27,4	17,9	23	38,3	124	13,7	25,1	28,1
34°C	78,9	181	110	451	572	51	59,9	52,0
36°C	498	488	538	659	629	297	166	148
38°C	590	563	655	651	599	518	563	392
40°C	749	529	676	686	487	500	649	803

Bảng 7

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 34	Ví dụ 35	Ví dụ 36	Ví dụ 37	Ví dụ 38	Ví dụ 39
Metyl Xenuloza (SM-4)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Metyl Xenuloza (SM-15)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Natri Xitrat Hydrat	2,2	1,0	2,2	1,0	2,2	1,0
PVP k25	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
NaCl	0,3	0,5	-	-	-	-
KCl	-	-	0,2	0,6	-	-
Natri Hydro Cacbonat	-	-	-	-	0,1	0,7
Benzalkoni Clorua	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Polyetylen Glycol 4000	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt (mPa·s)	20°C	19,6	18,3	19,9	20,3	16,4
	24°C	16,9	15,9	16,1	17,2	14,2
	28°C	15,1	13,9	15,6	16,7	12,5
	32°C	16,3	12,7	20,8	22,2	11,4
	34°C	48,7	13,4	51	52,2	12,2
	36°C	851	21,7	60,3	196	18,6
	38°C	932	71,6	145	713	76,0
40°C	649	327	757	290	746	443

Bảng 3 đến 7 thể hiện rằng hợp chất theo Ví dụ 4 đến 39 là chế phẩm theo sáng chế được duy trì độ nhớt thấp cho đến khi 32°C, và độ nhớt này tăng đột ngột đến khoảng 34°C và 40°C.

Bảng 3 thể hiện rằng chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bất chấp loại MC và có đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

Khi so sánh Ví dụ 8 và Ví dụ 9 của Bảng 3, thấy rõ ràng rằng độ nhớt ở nhiệt độ thấp tăng lên khi tỷ lệ của MC có độ nhớt trên nhãn cao tăng lên.

Bảng 4 thể hiện rằng, chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bất chấp loại PVP hoặc khối lượng phân tử trung bình khối lượng và có đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

So sánh Ví dụ 13 và Ví dụ 14 của Bảng 4 cho thấy rằng, độ nhớt tăng lên từ từ ở 34 đến 40°C đối với chế phẩm có nồng độ natri xitrat thấp hơn.

So sánh Ví dụ 12 và Ví dụ 13 của Bảng 4 cho thấy rằng, độ nhớt tăng lên từ từ ở 34 đến 40°C đối với chế phẩm có nồng độ polyetylen glycol thấp hơn.

So sánh Ví dụ 13 và Ví dụ 15 của Bảng 4 cho thấy rằng, độ nhớt tăng lên từ từ ở 34 đến 40°C đối với chế phẩm có nồng độ PVP thấp hơn.

Từ Bảng 5, thấy rõ ràng rằng có thể thêm các loại chất kháng khuẩn khác nhau vào chế phẩm theo sáng chế, mà không làm ảnh hưởng đến đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

Từ Bảng 6, thấy rõ ràng rằng có thể thêm axit như axit boric, chất phụ trợ mà làm tăng độ nhớt như axit hyaluronic, bazơ như trometamol, và axit amin như taurin

vào chế phẩm theo sáng chế, mà không làm ảnh hưởng đến đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

Bảng 6 cho thấy rằng, chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bất chấp loại polyetylen glycol hoặc khối lượng phân tử trung bình khối lượng và có đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

Từ Bảng 7, thấy rõ ràng rằng có thể thêm các loại muối vô cơ khác nhau vào chế phẩm theo sáng chế, mà không làm ảnh hưởng đến đặc tính gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt.

Từ Bảng 4, thấy rõ ràng rằng natri xitrat và polyetylen glycol ảnh hưởng đến mức gia tăng độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế là do nhiệt.

Từ Bảng 4, thấy rõ ràng rằng PVP ảnh hưởng đến mức gia tăng độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế là do nhiệt, không nhiều như natri xitrat hoặc polyetylen glycol được mô tả ở trên.

Từ Bảng 5 thấy rằng, có thể thêm các chất kháng khuẩn bất chấp loại nào của nó, cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế là thích hợp làm chế phẩm nước dùng trong y tế.

Bảng 6 và Bảng 7 cho thấy rằng, chế phẩm theo sáng chế là thích hợp làm chế phẩm đối với nước mắt nhân tạo.

Bảng 3 đến 7 cho thấy rằng, chế phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản dưới dạng chất lỏng mà có thể được dùng dễ dàng ở nhiệt độ trong phòng (1 đến 30°C).

Bảng 3 đến 7 gợi ý rằng chế phẩm theo sáng chế là thích hợp làm chế phẩm nước dùng cho mắt và có sự duy trì do chúng đáp ứng với nhiệt độ của bề mặt mắt sau khi dùng để làm tăng ngay lập tức độ nhót.

Ví dụ thử nghiệm 1C

Chế phẩm theo Ví dụ 40 đến 52 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình của Ví dụ 1 và 2 được mô tả ở trên để đo độ nhót ở 20°C đến 40°C. Bảng 8 thể hiện hàm lượng chế phẩm và kết quả đo.

Bảng 8

(% khối lượng/thể tích)		VD40	VD41	VD42	VD43	VD44	VD45	VD46	VD47	VD48	VD49	VD50	VD51	VD52
Metyl Xenuloza (SM-4)		0,3	0,5	1,5	1,5	1,0	0,8	2,0	2,0	1,0	1,0	1,3	1,3	1,3
Metyl Xenuloza (SM-15)		0,3	0,5	1,5	1,5	1,0	0,8	2,0	2,0	1,0	1,0	1,2	1,2	1,2
Natri Xitrat Hydrat		4,0	4,0	2,2	2,2	3,5	4,0	0,5	0,8	2,0	2,0	2,2	2,2	2,2
PVP k25		4,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0	4,0	4,0	2,0	2,0	2,0
Polyetylen Glycol 8000		0,5	0,5	2,0	2,0	1,0	0,5	4,0	4,0	1,0	2,0	-	-	1,0
Polyetylen Glycol 400		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-
Polypropylen Glycol 400		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	1,0	1,0
Benzalkoni Clorua		0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Chất điều chỉnh độ pH		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH		7,0	7,0	6,0	8,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt (mPa•s)	20° C	7,74	5,56	30,7	32,6	15,2	10,3	88,5	82,3	17,5	20,7	17,0	18,0	19,0
	24° C	7,48	4,75	26,3	27,7	12,1	8,15	71,8	67,9	14,5	17,5	14,6	15,3	16,5
	28° C	5,48	4,25	22,1	24,6	10	6,79	62,2	60,5	13,2	15,6	12,6	13,3	14,3
	32° C	5,73	7,59	22,0	35,8	13,1	18	60,4	80,7	14,6	19,7	10,9	12,3	13,6
	34° C	11,0	40,2	57,0	135,0	52,9	95,1	85,5	289	16,2	58,2	11,2	15,8	18,9
	36° C	33,1	75,3	180,0	1290,0	197	100	209	1340	45,5	240	14,4	59,8	91,6
	38° C	24,3	45,8	1120,0	1990,0	255	81,6	919	2480	125	791	69,9	430,0	741,0
	40° C	21,9	37,6	1720,0	1050,0	222	78,8	3470	2210	368	701	435,0	1160	792

Mặc dù chế phẩm theo Ví dụ 40, 42, và 46 có độ nhớt thấp khoảng 20 đến 32°C, độ nhớt này tăng lên ở khoảng nhiệt độ của cơ thể là từ 36 đến 40°C.

Mặc dù chế phẩm theo Ví dụ 49, 51, 52, và 53 có độ nhớt thấp khoảng 30 đến 34°C, độ nhớt này tăng lên ở 38 và 40°C.

Khi xem xét giá trị độ nhớt quan sát được trong phép đo độ nhớt của thử nghiệm này, thấy rằng chế phẩm theo Ví dụ 40 đến 52 còn có các đặc trưng theo sáng chế do chúng có trạng thái chuyển tiếp độ nhớt giống với trạng thái của các chế phẩm của các Ví dụ khác theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 2

Nghiên cứu được thực hiện trên hiện tượng sol-gel thuận nghịch tại thời điểm gel hóa đối với Ví dụ 2 được thể hiện trong Bảng 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 được thể hiện trong Bảng 2.

Về chế phẩm của Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 2 đến 4, mối liên hệ giữa ứng suất cắt và biến dạng thu được đối với chế phẩm sau khi gel hóa bằng cách sử dụng lưu biến kế được sản xuất bởi Anton-Paar (Modular Compact Rheometer 102). Đánh giá được thực hiện sao cho hiện tượng sol-gel thuận nghịch có được nếu có một điểm mà tại đó ứng suất cắt không có mối liên hệ tương ứng với biến dạng khi được tăng lên.

Khoảng 1ml chế phẩm đã được điều chế theo sáng chế và Ví dụ so sánh được đặt vào giữa đĩa song song có đường kính là khoảng 50mm và peltier điều khiển nhiệt độ. Khoảng cách giữa peltier và đĩa song song được đặt ở khoảng 0,5mm. Trước khi bắt đầu đo, mẫu đo được giữ lạnh ở 5°C trong 5 phút. Từ khi bắt đầu đo, chế phẩm

được duy trì ở 36°C trong khoảng 10 phút. Tiếp theo, sau khi giữ ở 25°C trong 240 giây, biến dạng đạt được bằng phép đo rung động trong trường hợp tần số là 1 (Hz) và ứng suất căng thay đổi từ 0,01 đến 10 Pa. Fig. 2 thể hiện kết quả.

Kết quả cho thấy rằng, chế phẩm theo các Ví dụ là chế phẩm theo sáng chế và Ví dụ so sánh 2 và 3 đều có hiện tượng sol-gel thuận nghịch do nó có một điểm (ứng suất sinh) mà tại đó ứng suất và biến dạng không có mối liên hệ về mặt tỷ lệ. Ví dụ so sánh 4 được thấy là không có hiện tượng sol-gel thuận nghịch do nó không có ứng suất sinh trong các điều kiện thử nghiệm của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 3A

Về chế phẩm theo Ví dụ 1 và 2 thể hiện trong Bảng 1 và Ví dụ so sánh 1 đến 3 thể hiện trong Bảng 2, khả năng tái sinh được đánh giá bằng cách đo độ nhớt này thông qua sự lặp lại của bước đun nóng và làm lạnh trong khoảng thời gian xác định trước.

Về chế phẩm theo Ví dụ 2 là chế phẩm theo sáng chế, độ nhớt này được đánh giá ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 36°C khi thay đổi nhiệt độ nhiều lần. Độ nhớt được xác định bằng lưu biến kế được sản xuất bởi Anton-Paar (Modular Compact Rheometer 102). Khoảng 1ml chế phẩm đã được điều chế theo sáng chế được đặt vào giữa đĩa song song có đường kính là khoảng 50mm và peltier điều khiển nhiệt độ. Khoảng cách giữa peltier và đĩa song song được đặt ở khoảng 0,5mm. Trước khi bắt đầu đo, mẫu đo được giữ lạnh ở 5°C trong 10 phút. Ngay khi phép đo được bắt đầu, nhiệt độ được làm tăng lên đến 36°C và được giữ trong 240 giây, và sau đó độ nhớt

được đo. Tiếp theo, nhiệt độ được làm lạnh đến 20°C và được giữ trong 240 giây, và tiếp theo độ nhớt được đo. Bước thao tác trong khoảng nhiệt độ từ 36°C đến 20°C được lặp lại 4 lần và một nửa. Trong Ví dụ so sánh 4, độ nhớt ở 36°C là rất cao và phép đo trong các điều kiện tương tự như các điều kiện của các mẫu khác là không thể. Như thế, Fig. 3 thể hiện kết quả của Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 3.

Trong Ví dụ 1 và 2 là chế phẩm theo sáng chế, trong các lần thao tác từ thứ 2 đến thứ 5, độ nhớt này gia tăng và đạt tới 300 đến $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ ở 36°C , và độ nhớt này đạt tới $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ hoặc nhỏ hơn ở 20°C . Thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt được duy trì ngay cả khi bước đun nóng và làm lạnh được lặp lại 4 lần hoặc nhiều hơn. Cho thấy rằng đặc tính gia tăng độ nhớt ở 36°C được duy trì đối với chế phẩm theo sáng chế so với Ví dụ so sánh 1 đến 3.

Ví dụ thử nghiệm 3B

Về chế phẩm theo Ví dụ 9 và 10 thể hiện trong Bảng 3, khả năng tái sinh được đánh giá bằng cách đo độ nhớt này thông qua việc lặp lại bước đun nóng và làm lạnh theo khoảng thời gian xác định trước.

Các bước thử nghiệm là giống như trong Ví dụ thử nghiệm 3A. Fig. 4 thể hiện kết quả.

Kết quả thử nghiệm của Ví dụ thử nghiệm 3B cho thấy rằng, chế phẩm của Ví dụ theo sáng chế duy trì được thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt ngay cả khi bước đun nóng và làm lạnh được lặp lại.

Ví dụ thử nghiệm 4

Nghiên cứu được thực hiện trên mối liên hệ giữa nhiệt độ và trạng thái dung dịch (sol và gel) của chế phẩm theo Ví dụ 2 thể hiện trong Bảng 1 và Ví dụ so sánh 1 đến 4 thể hiện trong Bảng 2, và thu được khả năng gel hóa tái sinh của mỗi chế phẩm trong nước.

Về chế phẩm của Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 4, việc đánh giá được thực hiện dựa trên mối liên hệ trạng thái dung dịch (sol và gel) khi nhiệt độ được làm tăng lên đến 30°C đến 36°C và khả năng gel hóa tái sinh sau khi cấu trúc gel bị phá hủy ở 30°C. Lưu biến kế được sản xuất bởi Anton-Paar (Modular Compact Rheometer 102) được sử dụng để đo bằng cách đo tình trạng rung mô-đun đàn hồi bảo quản (G') và mô-đun đàn hồi tổn hao (G'') là hệ số gel hóa, và tiếp đó thu được giá trị tangent tổn hao ($\tan(\delta)$) được xác định bằng công thức G''/G' . Nói chung, thấy rằng, khi $\tan(\delta) > 1$ thì là sol và khi $\tan(\delta) < 1$ thì là gel (Gel Control--How to Make Gel Skillfully và Suppression of Gelation--, June 2009, published by: JOHOKIKO CO., LTD.).

Khoảng 1ml chế phẩm theo Ví dụ của sáng chế đã được điều chế và Ví dụ so sánh được đặt vào giữa đĩa song song có đường kính là khoảng 50mm và peltier điều khiển nhiệt độ. Khoảng cách giữa peltier và đĩa song song được đặt ở khoảng 0,5mm. Trước khi bắt đầu đo, mẫu đo được giữ lạnh ở 5°C trong 10 phút. Từ khi bắt đầu đo, nhiệt độ được làm tăng lên đến 30°C in khoảng 1 phút, và chế phẩm được duy trì trong khoảng 30 giây. Phép đo tình trạng rung được thực hiện trong các điều kiện thử nghiệm có tần số 1 (Hz) và biến dạng là 5%. Tiếp theo, nhiệt độ của mẫu đo được làm

tăng lên đến 36°C trong khoảng 30 giây, và tiếp theo nhiệt độ được duy trì trong khoảng 150 giây. Sau đó, đĩa song song được quay trong các điều kiện 30°C và ứng suất cắt là 10 Pa để phá hủy cấu trúc gel. Phép đo thực hiện trong khi làm tăng nhiệt độ đến 36°C. Các thao tác ở trên được lặp lại 10 lần. Fig. 5 đến 7 thể hiện sự gel hóa ở lần thứ nhất và kết quả của iệc đánh giá vềkhả năng gel hóa tái sinh ở lần thứ năm và thứ 10.

Trong phép đo gel hóa ở lần thứ nhất, chế phẩm theo Ví dụ so sánh 4 thỏa mãn $\tan(\delta) < 1$ nhanh nhất và được gel hóa. Sau đó, hóa ra các chế phẩm của Ví dụ so sánh 3, Ví dụ 2, và Ví dụ so sánh 2 được gel hóa theo thứ tự này, và chế phẩm của Ví dụ so sánh 1 không được gel hóa trong khoảng thời gian này. Bậc gel hóa của các chế phẩm này gần như trùng hợp với độ nhớt ở 36°C của Ví dụ thử nghiệm 1.

Trong đánh giá về khả năng gel hóa tái sinh, trong Ví dụ so sánh 1 đến 4, bước chuyển tiếp thành sol sẽ trở nên tồi tệ hơn khi thao tác được lặp lại. Mặc dù bước chuyển tiếp thành sol sẽ trở nên yếu hơn trong Ví dụ 2, nó vẫn duy trì được trạng thái sol trong khoảng thời gian dài hơn so với chế phẩm của Ví dụ so sánh ngay cả ở lần thao tác thứ 10.

Các kết quả cho thấy rằng, trong Ví dụ theo sáng chế, việc trộn hai loại methyl xenluloza với tỷ lệ thích hợp sẽ dẫn đến khả năng gel hóa tái sinh tốt.

Kết quả của Ví dụ thử nghiệm 3A, 3B, và 4 cho thấy rằng, các đặc trưng theo sáng chế đạt được bằng cách trộn MC có độ nhớt trên nhãn khác nhau để bào chế.

Ví dụ thử nghiệm 5A: đánh giá chức năng bảo vệ giác mạc

(1) Dung dịch mẫu

Chế phẩm theo Ví dụ 3, Ví dụ so sánh 5, và Ví dụ so sánh 6 của Bảng 9 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1. Dung dịch natri clorua đẳng trương (HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (sau đây được gọi là nước muối) được sử dụng để so sánh.

Bảng 9

(% khối lượng/thể tích)	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6
		BAC được thêm vào Chế phẩm 1 của Tài liệu sáng chế 4	BAC được thêm vào Ví dụ-3 của Tài liệu sáng chế 5
Metyl Xenluloza (SM-4)	1,3	1,2	-
Metyl Xenluloza (SM-15)	1,2	-	-
Metyl Xenluloza (SM-100)	-	-	0,5
Metyl Xenluloza (SM-400)	-	-	0,1
Hydroxyetyl Xenluloza	-	-	2,0
Polyetylen Glycol 4000	-	2,0	-
Polyetylen Glycol 8000	2,0	-	-
Natri Xitrat	2,2	3,5	-
PVP k25	2,0	-	3,0
D-Mannitol	-	0,8	-
Chất điều chỉnh độ pH	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Benzalkoni Clorua	0,002	0,002	0,002
pH	7,0	7,0	7,0
Nhiệt độ gel hóa	34	28	-
Hiện tượng sol-gel thuận nghịch	Có	Có	-

(2) Phương pháp thử nghiệm

Thỏ sắc tố (chủng; Kbt: Hà Lan, trọng lượng tại thời điểm chuyển 1,5 đến 2,0 kg, Biotech) được giết để lấy mẫu giác mạc (n = 3). Sau đó, giác mạc được lấy mẫu

được sấy khô bên trong tủ ẩm ở 35°C trong 40 phút. Ngay sau khi bắt đầu sấy khô, chế phẩm theo Ví dụ 3 và nước muối được bảo quản ở nhiệt độ phòng và chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5 và Ví dụ so sánh 6 được bảo quản ở nhiệt độ 5°C và đưa trở về nhiệt độ phòng ngay trước khi sử dụng được thêm từng giọt vào giác mạc đã được lấy mẫu trong khoảng thời gian 1 phút, mỗi lần với số lượng $10\mu\text{l} \times 6$ lần (tổng cộng 60 μl). Sau khi sấy khô, giác mạc được rửa bằng nước muối, nhuộm màu xanh metylen 1% (Nacalai Tesque), ngâm trong 400 μl chất lỏng chiết (axeton (Wako Pure Chemical Industries) : dung dịch nước natri sunfat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries) = 7:3, tỷ lệ thể tích) trong cả ngày và đêm hoặc lâu hơn để chiết xanh metylen còn lại trong giác mạc. Sau đó, độ hấp thụ ở 660nm cho mỗi chất lỏng chiết được đo.

Fig. 8 thể hiện kết quả.

Kết quả cho thấy rằng độ hấp thụ của chế phẩm theo Ví dụ 3 theo sáng chế là thấp hơn của chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5 và Ví dụ so sánh 6 hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương.

Kết quả Ví dụ thử nghiệm 5A cho thấy rằng chế phẩm theo Ví dụ 3 theo sáng chế có đặc tính ức chế sự khô giác mạc nhiều hơn so với nước muối hoặc chế phẩm gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt đã biết, chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5 và Ví dụ so sánh 6.

Như thế, chế phẩm theo sáng chế thể hiện có chức năng bảo vệ giác mạc.

Ví dụ thử nghiệm 5B: Đánh giá 2 về chức năng bảo vệ giác mạc

(1) Dung dịch mẫu

Chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5 của Bảng 9, Ví dụ 17 của Bảng 4, và Ví dụ 32 của Bảng 6 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1. Dung dịch natri clorua đẳng trương (HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) được sử dụng để so sánh.

(2) Phương pháp thử nghiệm

Thỏ sắc tố (chủng; Kbt: Hà Lan, trọng lượng tại thời điểm chuyển 1,5 đến 2,0 kg, Biotech) được giết để lấy mẫu giác mạc. Sau đó, giác mạc được lấy mẫu được cho từng giọt vào 150µl mỗi chế phẩm theo Ví dụ 17, Ví dụ 32, và Ví dụ so sánh 5 và được sấy khô bên trong tủ ẩm ở 35°C trong 40 phút. Ngay sau khi sấy khô, giác mạc được rửa bằng nước muối, nhuộm màu xanh metylen 1% (Nacalai Tesque), ngâm trong 400µl chất lỏng chiết (axeton (Wako Pure Chemical Industries) : dung dịch nước natri sunfat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries) = 7:3, tỷ lệ thể tích) trong cả ngày và đêm hoặc lâu hơn để chiết xanh metylen còn lại trong giác mạc. Sau đó, độ hấp thụ ở 660nm cho mỗi chất lỏng chiết được đo. Fig. 9 thể hiện kết quả.

Chế phẩm theo Ví dụ 17 và Ví dụ 32 theo sáng chế có độ hấp thụ thấp hơn độ hấp thụ của chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5 hoặc nước muối.

Kết quả của Ví dụ thử nghiệm 5B cho thấy rằng chế phẩm theo Ví dụ của sáng chế có đặc tính ức chế sự khô giác mạc nhiều hơn so với nước muối hoặc chế phẩm gel hóa thay đổi đột ngột tính chất do nhiệt đã biết, chế phẩm theo Ví dụ so sánh 5.

Như thế, chế phẩm theo sáng chế thể hiện có chức năng bảo vệ giác mạc.

Ví dụ thử nghiệm 6: So sánh chức năng bảo vệ giác mạc của chế phẩm theo sáng chế và các sản phẩm đã có

(1) Dung dịch mẫu

Làm Ví dụ, chế phẩm theo Ví dụ 3 của Bảng 9 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Làm Ví dụ so sánh, SYSTANE (nhãn hiệu đã đăng ký) ULTRA được sản xuất bởi Novartis Pharma K.K. được sử dụng làm Ví dụ so sánh A. Ngoài ra, SYSTANE (nhãn hiệu đã đăng ký) GEL DROPS được sản xuất bởi cùng công ty được sử dụng làm Ví dụ so sánh B. Dung dịch natri clorua đẳng trương (HIKARI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) được sử dụng để so sánh.

(2) Phương pháp thử nghiệm

Thỏ bạch tạng (chúng; Kbs: JW, trọng lượng 3,5kg trở lên, KITAYAMA LABES CO., LTD.) được giết để lấy mẫu giác mạc ($n = 3$ đến 7). Sau đó, 150 μ l mỗi dung dịch muối, chế phẩm theo Ví dụ 3, chế phẩm theo Ví dụ so sánh A và chế phẩm theo Ví dụ so sánh B đã được thêm từng giọt vào giác mạc. Sau khi nhỏ giọt, giác mạc được sấy khô bên trong lồng ủ ở 35°C trong 40 đến 50 phút. Sau khi sấy khô, giác mạc được rửa bằng nước muối, nhuộm màu xanh metylen 1% (Nacalai Tesque), ngâm trong 400 μ l chất lỏng chiết (axeton (Wako Pure Chemical Industries) : dung dịch nước natri sunfat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries) = 7:3, tỷ lệ thể tích) trong cả ngày và đêm hoặc lâu hơn để chiết xanh metylen còn lại trong giác mạc. Sau đó, độ hấp thụ ở 660nm cho mỗi chất lỏng chiết được đo.

Fig. 10 thể hiện kết quả.

Độ hấp thụ của chế phẩm theo Ví dụ 3 theo sáng chế là thấp hơn chế phẩm theo Ví dụ so sánh A và bằng hoặc lớn hơn so với chế phẩm theo Ví dụ so sánh B.

Kết quả của Ví dụ thử nghiệm 6 gợi ý rằng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng ngăn ngừa loạn chức năng giống như hoặc tốt hơn so với chế phẩm trong nước không nhót.

Ví dụ thử nghiệm 7: So sánh độ giữ lại trên bề mặt mắt của chế phẩm theo sáng chế và sản phẩm có bán sẵn trên thị trường

(1) Dung dịch mẫu

Làm Ví dụ, chế phẩm theo Ví dụ 2 của Bảng 1 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1, và chai cất được nạp đầy.

Làm Ví dụ so sánh, chế phẩm theo Ví dụ so sánh A và Ví dụ so sánh B được sử dụng theo cách tương tự như Ví dụ thử nghiệm 6.

Dịch tiêm trong tĩnh mạch FLUORESCITE (nhãn hiệu đã đăng ký) (500mg) được thêm vào dung dịch mẫu để thu được nồng độ 1mg/mL.

(2) Phương pháp thử nghiệm

Mí mắt của thỏ bạch tạng (chủng; Kbs: JW, KITAYAMA LABES CO., LTD.) được kéo nhẹ ra khỏi nhãn cầu và 30μl mỗi chế phẩm theo Ví dụ 2, chế phẩm theo Ví dụ so sánh A và chế phẩm theo Ví dụ so sánh B được nhỏ vào trên giác mạc. Sau đó, cả mí mắt trên và dưới đã đóng lại trong 30 giây. Ba mươi phút sau khi nhỏ, bề mặt mắt được rửa sạch bằng 100μl nước muối, và sau đó dịch rửa được thu thập cho mỗi

mẫu. Đồng thời, dung dịch rửa cho bề mặt mắt trong tình trạng nháy mắt bắt buộc sau khi nhỏ được thu thập theo quy trình sau. Mí mắt được kéo nhẹ ra khỏi nhãn cầu và 30µl được thêm từng giọt vào giác mạc. Sau đó, cả hai mí mắt trên và dưới được đóng lại trong 30 giây với tần suất nháy mắt bắt buộc cứ sau 10 giây. Ba mươi phút sau khi nhỏ, bề mặt mắt được rửa sạch bằng 100µl nước muối; và sau đó dịch rửa được lấy mẫu.

Phép đo được thực hiện trên mỗi mẫu đối với 480nm (bước sóng kích thích) và 520nm (bước sóng hấp thụ) để tính toán nồng độ thuốc nhuộm huỳnh quang.

Fig. 11 thể hiện kết quả.

Khi so sánh nồng độ thuốc nhuộm huỳnh quang trong dung dịch rửa đối với bề mặt mắt, chế phẩm theo Ví dụ 2 của sáng chế thể hiện nồng độ thuốc nhuộm huỳnh quang tương tự như của chế phẩm theo Ví dụ so sánh A và có nồng độ thuốc nhuộm huỳnh quang cao hơn so với chế phẩm theo Ví dụ B bất chấp nháy mắt.

Kết quả của chế phẩm theo Ví dụ thử nghiệm 7 gợi ý rằng chế phẩm của sáng chế là tốt hơn chế phẩm dung dịch nước về mặt lưu giữ trên bề mặt mắt.

Ví dụ thử nghiệm 8: Đo lượng Nước mắt

(1) Dung dịch mẫu

Làm Ví dụ, Ví dụ 2 của Bảng 1 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1, và chai cất được nạp đầy. Dung dịch muối đệm phosphat (GIBCO (nhãn hiệu đã đăng ký) PBS buffers, Life Technologies Corporation) được sử dụng để so sánh.

Một lượng xác định trước benzalkoni clorua [số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl: 14] (benzyl dimethyl tetradexyl ammoni clorua hydrat, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan với lượng nhỏ của etanol và được cấp vào cùng với nước muối đến thể tích mong muốn. Như thế, dung dịch 0,1% (trọng lượng/thể tích) BAC được điều chế.

(2) Phương pháp thử nghiệm

Cả hai mắt của thỏ bạch tạng (chúng; Kbs: JW, KITAYAMA LABES CO., LTD.) được nhỏ 20 μ l dung dịch BAC 0,1% (trọng lượng/thể tích) bằng cách sử dụng vi ống hai lần mỗi ngày (sáng và chiều) trong 2 tuần trong mỗi ngày.

Thời gian nhỏ được dịch chuyển từ phía trên sao cho cả hai mắt đều được nhỏ 30 μ l bằng chế phẩm theo Ví dụ 2 hoặc dung dịch muối phosphat ba lần một ngày trong khoảng thời gian 3 giờ giữa buổi sáng và buổi tối trong 2 tuần mỗi ngày. Chế phẩm theo Ví dụ 2 được nhỏ bằng một chai nhỏ. Nước muối đệm phosphat được nhỏ bằng micropipet. Nước mắt được thu gom bằng cách sử dụng dải thử nghiệm Schirmer (AYUMI Pharmaceutical Corporation) trước khi bắt đầu thử nghiệm và 1 tuần và 2 tuần sau khi bắt đầu thử nghiệm. Fig. 12 và Bảng 10 thể hiện kết quả.

Bảng 10

Nhóm dùng	Lượng Nước mắt (mm) *	
	1 tuần	2 tuần
Không có chất thử nghiệm được nhỏ vào	-0,5 $\pm$ 2,8	-4,2 $\pm$ 4,0
Dung dịch muối đệm phosphat	-0,8 $\pm$ 3,5	0,4 $\pm$ 2,7
Ví dụ 2	2,5 $\pm$ 4,6	3,5 $\pm$ 2,2

* Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn

Hai tuần sau, người ta nhận thấy rằng lượng nước mắt giảm đối với nhóm không nhỏ chất thử, không nhỏ với một trong các chế phẩm theo Ví dụ và Ví dụ so sánh.

Hai tuần sau, người ta nhận thấy rằng lượng nước mắt tăng nhẹ đối với nhóm nhỏ dung dịch muối đệm phosphat.

Mặt khác, quan sát thấy rằng lượng nước mắt tăng theo thời gian cho nhóm nhỏ bằng chế phẩm theo Ví dụ 2 của sáng chế.

Kết quả của Ví dụ thử nghiệm 8 cho thấy rằng việc nhỏ hàng ngày chế phẩm theo Ví dụ 2 ngăn chặn sự giảm lượng nước mắt do sự nhỏ dung dịch nước BAC và còn làm tăng thêm lượng nước mắt.

Ví dụ thử nghiệm 9: Tác dụng lên sự tổn thương giác mạc

(1) Dung dịch mẫu

Làm Ví dụ, chế phẩm theo Ví dụ 3 của Bảng 9 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Nước muối (Otsuka Normal Saline (500ml) (nhãn hiệu đã đăng ký), Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) được sử dụng để so sánh.

Làm Ví dụ so sánh, SYSTANE (nhãn hiệu đã đăng ký) ULTRA được sản xuất bởi Novartis Pharma K.K. được chỉ định làm Ví dụ so sánh A.

Sau khi một lượng xác định trước benzalkoni clorua (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan vào lượng nhỏ etanol, nước muối được đưa vào để thu được thể tích mong muốn. Như thế, dung dịch BAC 0,1% (trọng lượng/thể tích) được

điều chế.

(2) Phương pháp thử nghiệm

Phương pháp thử nghiệm theo sáng chế là để chỉ phương pháp của Yuqiu Zhang et al. (Drug and chemical toxicology 2016,39 (4) 455-460).

Cả hai mắt của thỏ bạch tạng (chủng; Kbs: JW, KITAYAMA LABES CO., LTD.) được nhỏ bằng dung dịch BAC 20 μL 0,1 (w / v)% bằng micropipet ba lần một ngày (cứ sau 4 giờ sáng đến buổi tối) mỗi ngày. Thời gian nhỏ là 42 ngày bao gồm cả ngày nhỏ. Trước khi nhỏ và sau khi nhỏ 42 ngày, mức độ rối loạn bề mặt giác mạc đã được quan sát bằng đèn khe cầm tay Kowa SL-17 (được sản xuất bởi Kowa Company, Ltd., sau đây gọi là SL-17).

Sau khi nhỏ dung dịch BAC 0,1% (khối lượng/thể tích) trong 42 ngày, cả hai mắt của thỏ bạch tạng (năm con thỏ cho mỗi nhóm, $n = 10$ mắt) được nhỏ 30 μL chế phẩm theo Ví dụ 3, Ví dụ so sánh A và nước muối sử dụng micropipet bốn lần một ngày (cứ sau 2,5 đến 3 giờ từ sáng đến tối) mỗi ngày. Thời gian nhỏ là 12 ngày kể cả ngày nhỏ. Giác mạc được nhuộm bằng fluorescein và sau 3 phút, được rửa bằng nước muối. SL-17 được sử dụng để quan sát mức độ rối loạn của bề mặt giác mạc. Điểm tổn thương giác mạc đã được tính toán cho mỗi nhóm. Fig. 13 và Fig. 14 hiển thị kết quả. Fig. 14 cho thấy Fig. Hình ảnh của rối loạn giác mạc 12 ngày sau khi bắt đầu nhỏ chế phẩm không điều trị (đối chứng), nước muối, chế phẩm theo Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh A.

Bằng cách liên tục nhỏ dung dịch BAC 0,1%, một rối loạn giác mạc nghiêm

trọng đã được xác nhận. Sau khi kết thúc việc nhỏ dung dịch BAC, thấy rằng rối loạn giác mạc đã dần hồi phục trong nhóm không điều trị (đối chứng) và trong nhóm nhỏ nước muối. Ngoài ra, đã thấy rằng mức độ phục hồi từ rối loạn giác mạc tốt hơn cho nhóm nhỏ bằng chế phẩm theo Ví dụ so sánh A so với nhóm không điều trị và nhóm nhỏ nước muối. Hơn nữa, trong nhóm nhỏ bằng chế phẩm theo Ví dụ 3 của sáng chế, đã thấy rằng phục hồi từ rối loạn giác mạc tốt hơn bất kỳ nhóm nào khác.

Kết quả của Ví dụ thử nghiệm 9 gợi ý rằng rối loạn giác mạc được phục hồi sớm bằng cách nhỏ liên tục chế phẩm theo Ví dụ 3.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, mà độ nhớt tăng lên đột ngột ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ của cơ thể, có thể giữ lại nước mắt trên bề mặt mắt nếu dùng cho cơ thể sống do nó gel hóa nhanh chóng và vẫn còn lại ở vị trí dùng thuốc. Ngoài ra, nếu chế phẩm tăng độ nhớt ở nhiệt độ 30°C hoặc lớn hơn ở một vùng, mùa nhất định và các yếu tố tương tự khác, chế phẩm dễ dàng thay đổi thành chế phẩm có tính lỏng cao chỉ bằng cách sử dụng lực yếu. Vì vậy, lưu trữ ở nơi mát mẻ là không cần thiết và chế phẩm có thể mang theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm nước dùng cho mắt chứa:**

(A) hai loại metyl xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm metyl xenluloza có độ nhớt trên nhãn là 4, 15, 25, 100 hoặc 400 với lượng sao cho tỷ lệ khối lượng là 1:24 đến 24:1 và nồng độ tổng là từ 1 đến 5% khối lượng/thể tích;

(B) ít nhất một polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình khối lượng là nằm trong khoảng từ 300 đến 20000 ở 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích;

(C) ít nhất một polyvinylpyrrolidon được chọn từ nhóm bao gồm PVP K25, PVP K30 và PVP K90 ở 0,5 đến 4,0% khối lượng/thể tích; và

(D) axit xitric hoặc muối natri của nó ở 1,0 đến 4,0% khối lượng/thể tích, trong đó tất cả % khối lượng/thể tích là dựa trên tổng lượng chế phẩm, và trong đó chế phẩm nước dùng cho mắt có đặc tính tạo gel.

2. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó hai loại metyl xenluloza này được chứa ở tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 4:1.

3. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tổng nồng độ của hai loại metyl xenluloza là nằm trong khoảng từ 2 đến 5% khối lượng/thể tích.

FIG.1

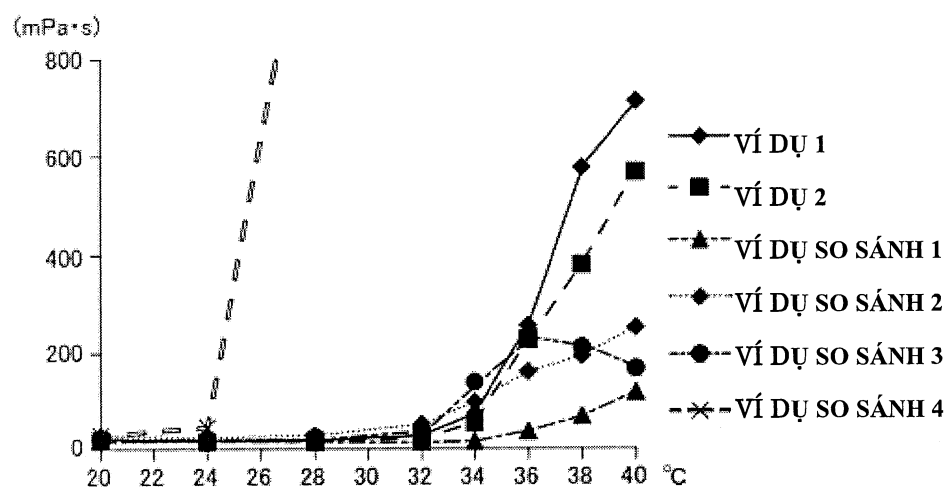


FIG.2

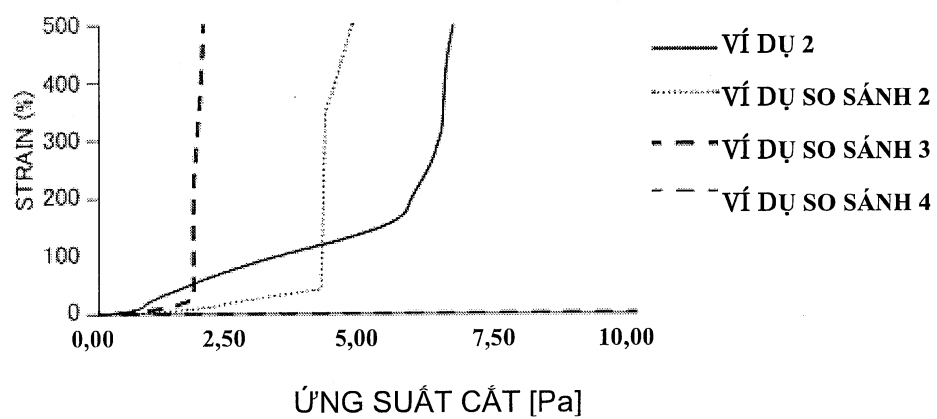


FIG.3

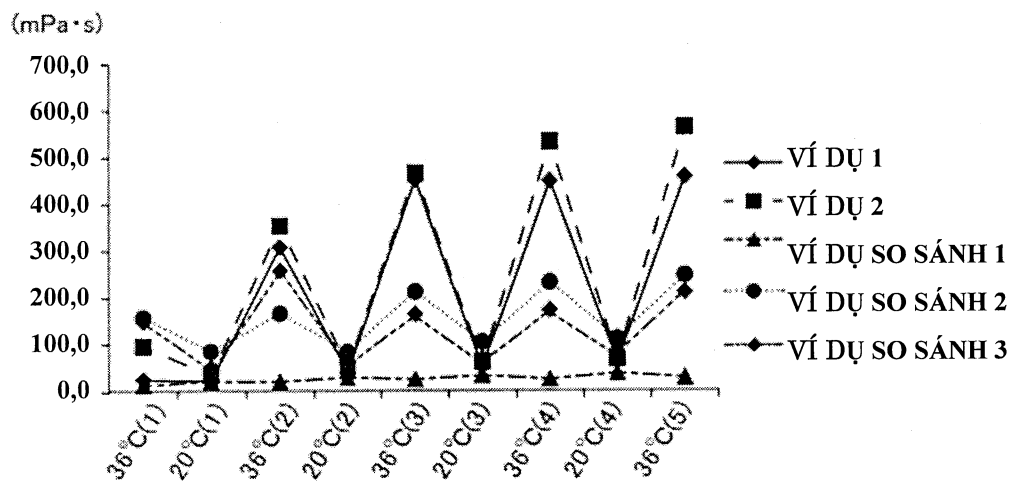


FIG.4

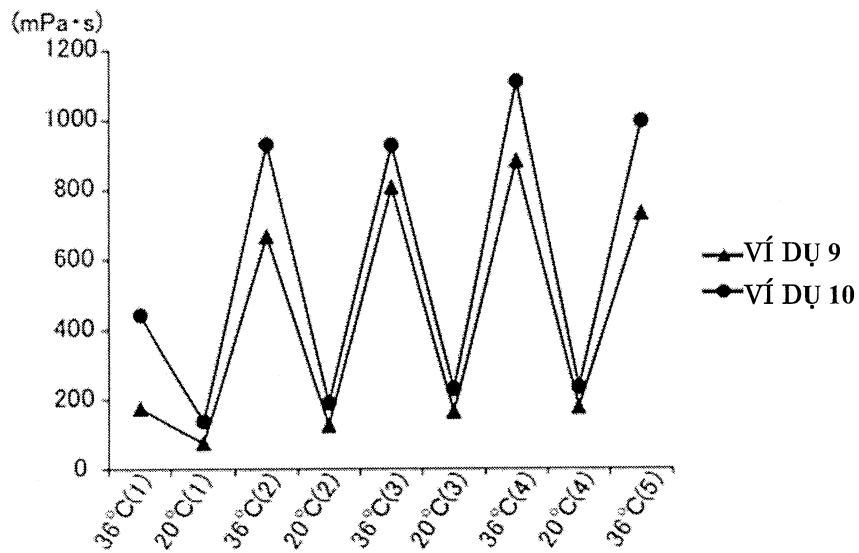


FIG.5

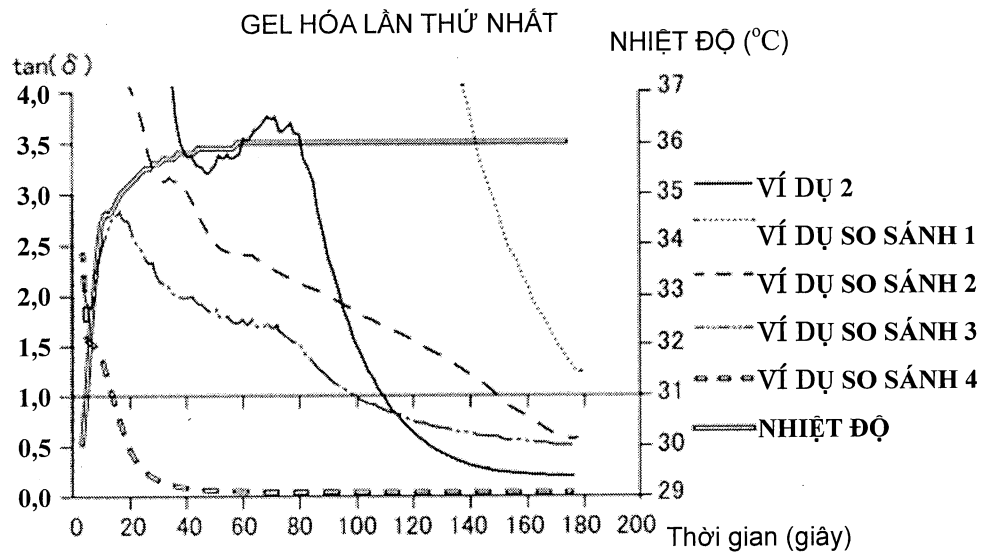


FIG.6

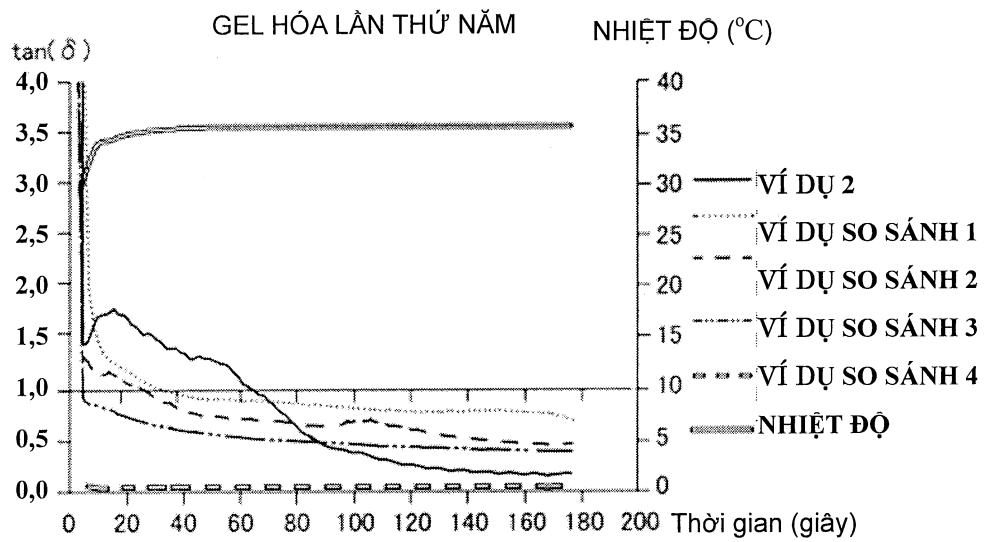


FIG.7

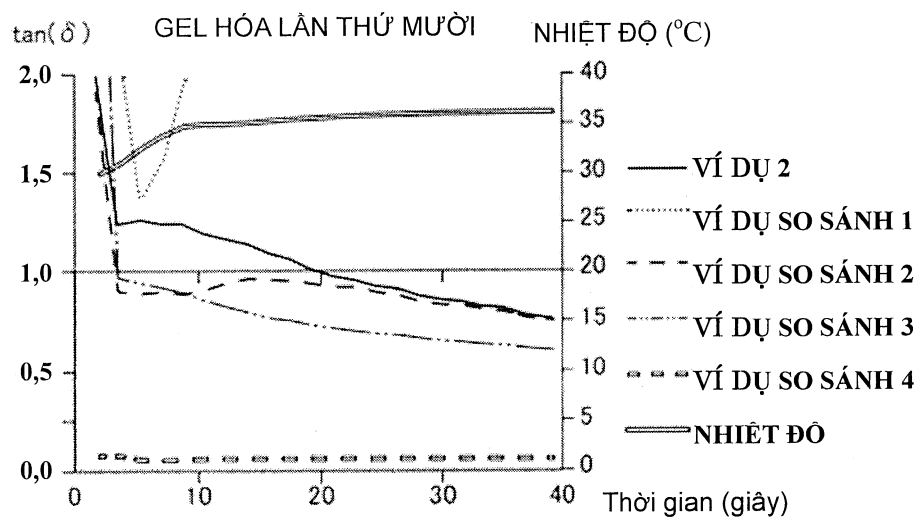


FIG.8

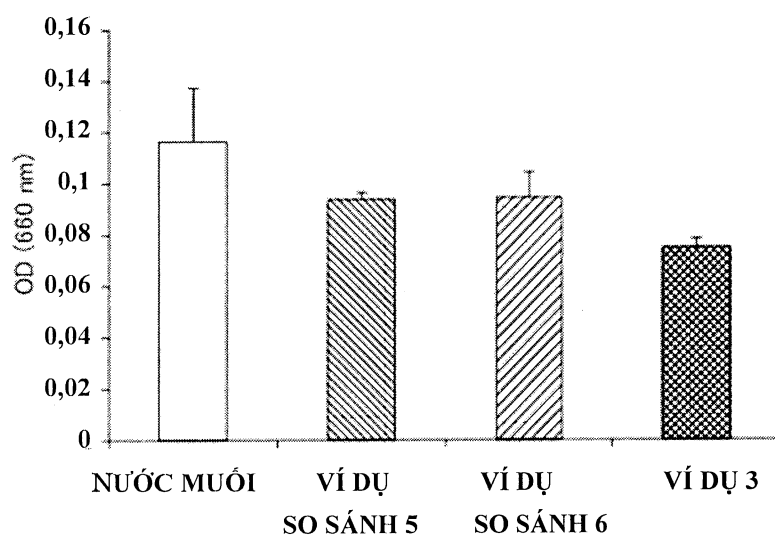


FIG.9

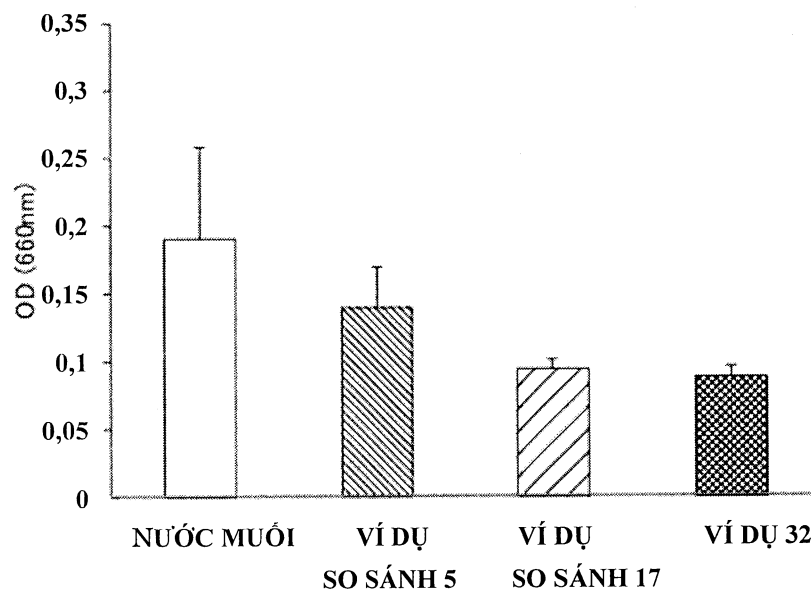
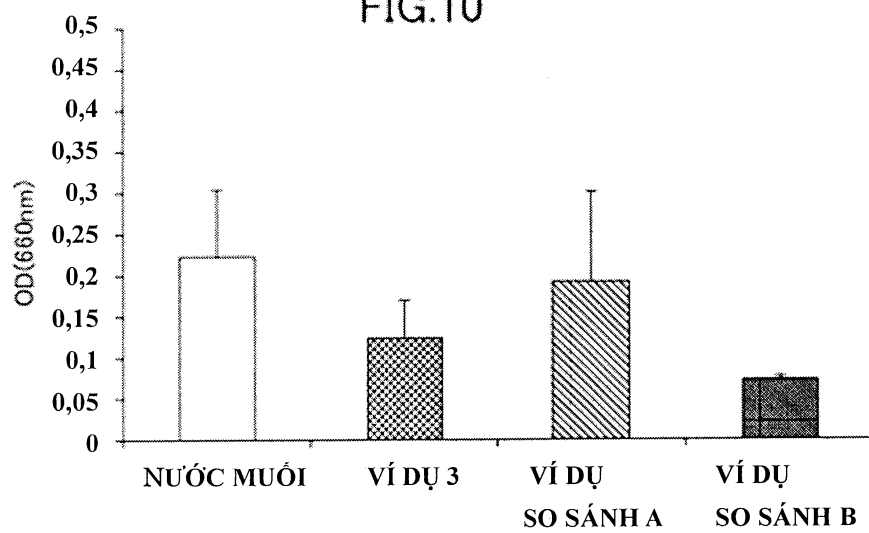


FIG.10



NỒNG ĐỘ CỦA CHẤT NHUỘM MÀU PHÁT HUỖNH
QUANG TRONG DỊCH RỬA RUỘT (ng/ml)

FIG.11

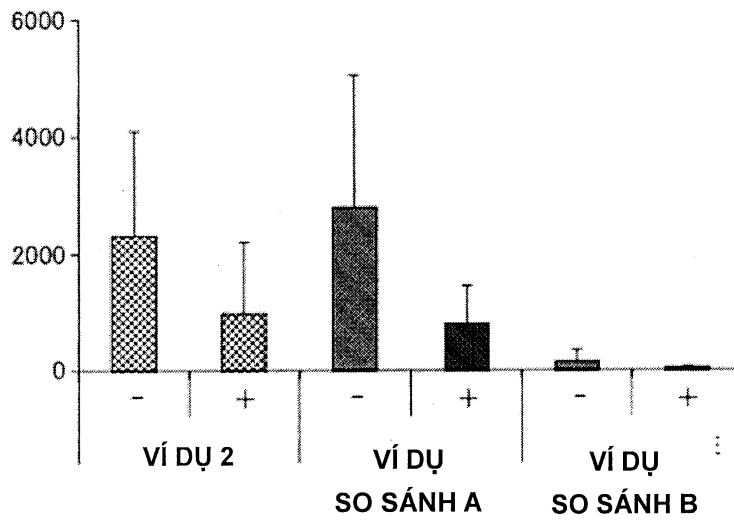


FIG.12

