



(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)



1-0028562

(51)⁸ A61K 31/728; A61P 27/04; A61K 9/08; (13) B
A61P 27/02; A61K 47/10; A61K 47/18

(21) 1-2017-03568

(22) 04/03/2016

(86) PCT/JP2016/056861 04/03/2016

(87) WO2016/143708 15/09/2016

(30) 2015-045065 06/03/2015 JP

(45) 25/06/2021 399

(43) 27/11/2017 356A

(73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5338651, Japan

(72) OHNO, Takanori (JP); KAWAHATA, Masahiro (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) SẢN PHẨM DÙNG CHO MẮT, PHƯƠNG PHÁP NGĂN CHẶN SỰ THAY ĐỔI
ĐỘ NHỚT ĐỘNG HỌC THEO THỜI GIAN, PHƯƠNG PHÁP DUY TRÌ Ở MỨC
CAO HIỆU QUẢ VÔ TRÙNG HOẶC BẢO QUẢN CỦA SẢN PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp duy trì ở mức cao tỷ lệ độ nhớt động học còn lại của sản phẩm dùng cho mắt, như dung dịch dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó. Sáng chế đề xuất sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,001-0,5% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó, 0,0005-0,02% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, 0,03-1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol, và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm dùng cho mắt và phương pháp làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt và/hoặc duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc hiệu quả bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit hyaluronic hoặc muối của nó thường được biết là chất điều trị chứng khô mắt, và chẳng hạn, được sử dụng trong thuốc nhỏ mắt ở Nhật. Loại nhiều liều được thiết kế để dùng nhiều lần, và có thể được mở và đóng tự do bằng nắp, được dùng rộng rãi làm thuốc nhỏ mắt. Để sử dụng thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều trong thời gian dài, cần phải bổ sung chất vô trùng vào đó.

Thông thường, benzalkoni clorua được biết đến rộng rãi là chất vô trùng dùng cho mắt. Theo cách khác, việc sử dụng clorhexidin gần đây đã được đề xuất (chẳng hạn, tài liệu sáng chế 1). Hơn nữa, etylendiamintetraaxetat thường được đưa vào làm chất ổn định dùng cho thuốc nhỏ mắt (chẳng hạn, tài liệu sáng chế 2).

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế PCT số WO2008/050776

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2003-327530

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, các nghiên cứu mà giả sáng chế tiến hành đã cho thấy rằng thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin có thể gặp phải vấn đề độ nhớt động học của thuốc nhỏ mắt giảm theo thời gian.

Mục đích của sáng chế là duy trì ở mức cao tỷ lệ độ nhớt động học còn lại của sản phẩm dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin có thể được giữ ổn định trong thời gian dài khi propylen glycol được bổ sung vào sản phẩm dùng cho mắt, và tỷ lệ trộn của etylendiamintetraaxetat là 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn. Kết quả là, sáng chế đã được hoàn thành. Cụ thể, sáng chế đề xuất các đối tượng sau.

[1] Sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,001 đến 0,5% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó, 0,0005 đến 0,02% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol, và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn.

[2] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó là từ 0,01 đến 0,3% (khối lượng/thể tích).

[3] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó nồng độ của clorhexidin là từ 0,0007 đến 0,008% (khối lượng/thể tích).

[4] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó nồng độ của propylen glycol là từ 0,05 đến 1,0% (khối lượng/thể tích).

[5] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó nồng độ của etylendiamintetraaxetat là 0,01% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn.

[6] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó giá trị độ pH là từ 5,5 đến 8.

[7] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó áp suất thẩm thấu là 0,4 đến 1,1. 4

[8] Sản phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó sản phẩm này là thuốc nhỏ mắt dùng cho các mục đích y tế, thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng mềm, hoặc chất dùng khi đeo kính áp tròng mềm. Cần lưu ý rằng các đối tượng [1] đến [8] trên đây có thể được sử dụng theo tổ hợp bất kỳ gồm hai hay nhiều đối tượng.

[9] phương pháp làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, phương pháp này

bao gồm việc đưa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat vào sản phẩm dùng cho mắt này.

[10] phương pháp làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, phương pháp này bao gồm việc đưa vào sản phẩm này 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc ít hơn.

[11] Phương pháp duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, phương pháp này bao gồm việc đưa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat vào sản phẩm dùng cho mắt này.

[12] Phương pháp duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, phương pháp này bao gồm việc đưa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc ít hơn vào sản phẩm dùng cho mắt này.

[13] Phương pháp làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin và duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt này, phương pháp này bao gồm việc đưa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat vào sản phẩm dùng cho mắt này.

[14] Phương pháp làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin và duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt này, phương pháp này bao gồm việc đưa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc ít hơn vào sản phẩm dùng cho mắt này.

[15] Chế phẩm ngăn chặn để ngăn chặn sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, chế phẩm ngăn chặn này chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat.

[16] Chế phẩm dùng để làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, sản phẩm này chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat.

[17] Chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản để duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản này chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat.

[18] Chế phẩm dùng để duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, sản phẩm này chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat.

[19] Chế phẩm dùng làm giảm sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin và duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt này, sản phẩm này chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat. Cần lưu ý rằng nồng độ của các thành phần theo các đối tượng từ [9] đến [19] có thể được chọn một cách thích hợp sao cho chúng nằm trong các khoảng và tổ hợp được ưu tiên theo các phương án của sáng chế.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin có thể được làm giảm, và hiệu quả vô trùng và bảo quản có thể được duy trì ở mức cao.

Mô tả chi tiết sáng chế

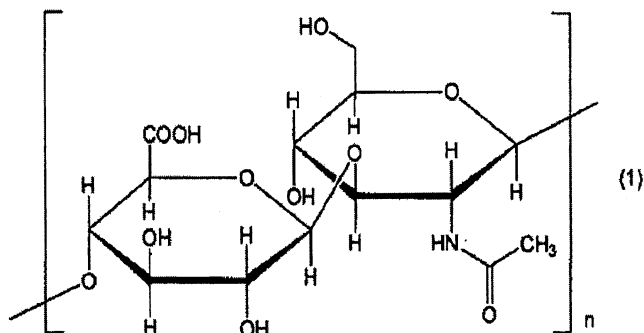
Sau đây, các phương án của sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó, clorhexidin, và propylen glycol, và còn chứa 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc ít hơn. Phương án này dựa trên phát hiện rằng độ nhớt động học của thuốc nhỏ mắt có thể được duy trì ổn định khi lượng etylendiamintetraaxetat trộn vào, mà thường được trộn vào một cách rộng rãi làm chất ổn định trong sản phẩm dùng cho mắt, là rất nhỏ (0,015% hoặc ít hơn). Tức là, sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể bao gồm từ 0,001 đến 0,5% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó, từ 0,0005% đến 0,02% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, từ 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol, và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc ít hơn. Sau đây, từng thành phần này sẽ được mô tả.

Axit hyaluronic hoặc muối của nó

Axit hyaluronic được sử dụng trong phương án này là hợp chất có công thức chung (1) sau.

Hợp chất 1



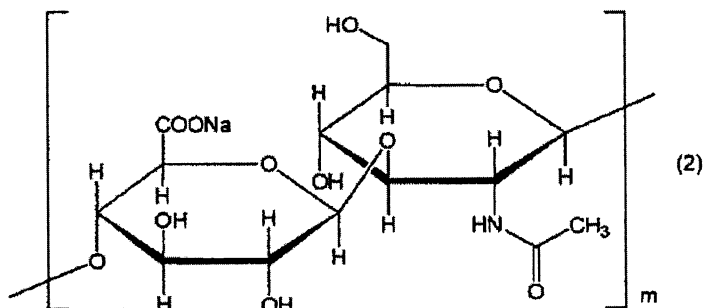
trong đó n là số tự nhiên.

"Axit hyaluronic" được sử dụng trong phương án này tốt hơn là có phân tử lượng trung bình từ 500.000 to 3.900.000, tốt hơn nữa là từ 500.000 đến 1.200.000.

Không có giới hạn cụ thể về muối của axit hyaluronic cũng như muối được dùng của hợp chất này. Ví dụ bao gồm muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iodhydric, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric; muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit tartaric, axit adipic, axit gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit terephthalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hippuric, axit 1,2-etandisulfonic, axit isethionic, axit lactobionic, axit oleic, axit pamoic, axit polygalacturonic, axit stearic, axit tannic, axit triflometansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, este của axit lauryl sulfuric, metyl sulfat, axit naphthalensulfonic, và axit sulfosalixylic; muối amoni bậc bốn với metyl bromua, metyl iodua, và các muối tương tự; muối với ion halogen như ion brom, ion clo, và ion iot; muối với kim loại kiềm như lithi, natri, và kali; muối với kim loại kiềm thổ như canxi và magie; muối kim loại với sắt, kẽm, và các muối tương tự; muối với amoniac; muối với amin hữu cơ như trietylendiamin, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis (etanol), 1-deoxy-1-(metylamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, procain, và N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin; và các muối tương tự.

"Muối của axit hyaluronic" được sử dụng trong phương án này tốt hơn là muối natri (sau đây còn gọi là "natri hyaluronat") có công thức chung (2) sau.

Hợp chất 2



trong đó m là số tự nhiên. "Axit hyaluronic hoặc muối của nó" được sử dụng trong phương án này có thể ở dạng hydrat hoặc solvat.

Khi chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân quang học có trong axit hyaluronic, các chất đồng phân này hoặc muối của chúng cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, khi chất đồng phân hỗ biến proton có trong axit hyaluronic, chất đồng phân hỗ biến proton này hoặc muối của nó cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Khi tinh thể đa hình và nhóm tinh thể đa hình (hệ tinh thể đa hình) có trong axit hyaluronic hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó, chúng cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Ở đây, nhóm tinh thể đa hình (hệ tinh thể đa hình) nghĩa là các tinh thể đa hình riêng biệt ở từng giai đoạn và toàn bộ quy trình của chúng khi các dạng tinh thể là khác nhau tùy thuộc vào các điều kiện và trạng thái sản xuất, kết tinh, bảo quản, và quy trình tương tự của tinh thể (lưu ý rằng các trạng thái nêu trên bao gồm trạng thái sau khi bào chế).

"Axit hyaluronic hoặc muối của nó" có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế Nhật chưa thẩm định số H1-115902. Hơn nữa, các sản phẩm có bán trên thị trường của hãng Sigma và các hãng khác cũng có thể được sử dụng làm "axit hyaluronic hoặc muối của nó". Ví dụ, "natri hyaluronat" có bán trên thị trường của hãng Sigma (số danh mục: H5388).

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể chứa "axit hyaluronic hoặc muối của nó" làm thành phần hoạt tính duy nhất, hoặc có thể chứa thành phần hoạt tính khác không phải là "axit hyaluronic hoặc muối của nó".

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể không nhất thiết bao gồm, ví dụ, axit cromoglycic hoặc muối của nó hoặc pranoprofen làm các thành phần hoạt tính không phải là "axit hyaluronic hoặc muối của nó". Thuật ngữ "thành phần hoạt tính" như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là thành phần có tác dụng dược lý.

Về nồng độ của "axit hyaluronic hoặc muối của nó" trong sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này, giới hạn dưới tốt hơn là 0,001% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,01% (khối lượng/thể tích), và còn tốt hơn nữa là 0,05% (khối lượng/thể tích), và giới hạn trên tốt hơn là 0,5% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,3% (khối lượng/thể tích).

Clorhexidin

Ví dụ về clorhexidin bao gồm clorhexidin gluconat, clorhexidin axetat, clorhexidin hydroclorua, và các chất tương tự. Tốt hơn là clorhexidin gluconat. Về nồng độ của clorhexidin, giới hạn dưới tốt hơn là 0,0005% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,0007, và còn tốt hơn nữa là 0,0008% (khối lượng/thể tích), và giới hạn trên tốt hơn là 0,02% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,01% (khối lượng/thể tích), và còn tốt hơn nữa là 0,008% (khối lượng/thể tích).

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể bao gồm chất vô trùng không phải là clorhexidin như benzalkoni clorua với nồng độ tốt hơn là 0,002% (khối lượng/thể tích) hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 0,0015% (khối lượng/thể tích) hoặc ít hơn. Tuy nhiên, sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này tốt hơn là không chứa benzalkoni clorua, và tốt hơn nữa là chứa clorhexidin làm chất vô trùng duy nhất.

Propylen glycol

Về nồng độ của propylen glycol trong sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này, giới hạn dưới tốt hơn là 0,03% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05% (khối lượng/thể tích), và giới hạn trên tốt hơn là 1,5% (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 1,0% (khối lượng/thể tích).

Etylendiamintetraaxetat

Etylendiamintetraaxetat trong sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này là axit edetic hoặc muối của nó, và có thể ở dạng hydrat, hoặc có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp axit-muối. Các muối của axit edetic bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm như natri edetat, dinatri edetat, và tetranatri edetat. Các hydrat của chúng bao gồm, ví dụ, natri edetat hydrat như dinatri edetat dihydrat.

Nồng độ của etyldiamintetraaxetat trong sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này là 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn và tốt hơn là 0,01% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, và có thể là 0,003% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, hoặc 0,001% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn. Hơn nữa, sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể không nhất thiết chứa etyldiamintetraaxetat bất kỳ.

Về giá trị độ pH của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này, giới hạn dưới tốt hơn là 5,5, tốt hơn nữa là 6, và còn tốt hơn nữa là lớn hơn 6, và giới hạn trên tốt hơn là 8, tốt hơn nữa là 7,5, và còn tốt hơn nữa là 7. Sản phẩm dùng cho mắt ở khoảng pH trên đây có thể được sử dụng một cách thích hợp vì axit hyaluronic hoặc muối của nó trong sản phẩm dùng cho mắt có thể được làm ổn định, và sản phẩm dùng cho mắt ít kích ứng hơn.

Chế phẩm đệm

Tốt hơn, nếu sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này còn chứa chế phẩm đệm để điều chỉnh độ pH đến các khoảng được ưu tiên trên đây. Các chế phẩm đệm có thể bao gồm axit epsilon-aminocaproic, natri phosphat, natri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, natri axetat, và các chất tương tự. Không có giới hạn cụ thể về lượng bổ sung (nồng độ) chế phẩm đệm miễn là giá trị độ pH của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể được điều chỉnh về các khoảng được ưu tiên trên đây.

Các chất phụ trợ khác

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này còn có thể chứa chất điều chỉnh độ pH để điều chỉnh độ pH về các khoảng được ưu tiên trên đây. Không có giới hạn cụ thể về chất điều chỉnh độ pH miễn là giá trị độ pH của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể được điều chỉnh. Ví dụ cụ thể bao gồm axit clohydric loãng, natri hydroxit, và các chất tương tự. Không có giới hạn cụ thể về lượng bổ sung (nồng độ)

của chất điều chỉnh độ pH miễn là giá trị độ pH của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể được điều chỉnh về các khoảng được ưu tiên trên đây.

Không có giới hạn cụ thể về áp suất thẩm thấu của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này miễn là áp suất này nằm trong khoảng chấp nhận được đối với sản phẩm dùng cho mắt, nhưng giới hạn dưới tốt hơn là 0,4, tốt hơn nữa là 0,6, và còn tốt hơn nữa là cao hơn 0,9, và giới hạn trên tốt hơn là 1,3, tốt hơn nữa là 1,2, và còn tốt hơn nữa là 1,1 hoặc thấp hơn. Thuật ngữ "áp suất thẩm thấu" như được sử dụng ở đây chỉ giá trị đo được bằng phương pháp được mô tả để xác định áp suất thẩm thấu (Osmolarity Determination) trong Dược điển Nhật xuất bản lần thứ 16.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này tốt hơn là sản phẩm chứa nước. Thuật ngữ "sản phẩm chứa nước" như được sử dụng trong sáng chế nghĩa là sản phẩm chứa nước làm nguyên liệu nền. Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này dưới dạng sản phẩm chứa nước tốt hơn là dung dịch nước chứa ít nhất axit hyaluronic hoặc muối của nó, clorhexidin, và propylen glycol như được mô tả trên đây, và có thể là, ví dụ, dung dịch dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt như được mô tả dưới đây.

Chất phụ trợ được dụng có thể được bổ sung vào sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này, nếu muốn.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể được bào chế, ví dụ, bằng phương pháp thông thường. Ví dụ, axit hyaluronic hoặc muối của nó, clorhexidin, và propylen glycol cũng như etylendiamintetraaxetat, chế phẩm đậm, chất điều chỉnh độ pH, và các thành phần tương tự, mà có thể được bổ sung vào nếu muốn, có thể được hòa tan trong nước, và chất điều chỉnh độ pH có thể được bổ sung thêm, nếu cần, để thu được sản phẩm dùng cho mắt.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể được sử dụng một cách thích hợp làm thuốc nhỏ mắt dùng cho các mục đích y tế, cho kính áp tròng, và các mục đích khác, và cũng có thể được sử dụng làm chế phẩm hỗ trợ đeo kính áp tròng. Cụ thể, sản phẩm này cũng có thể được sử dụng một cách thích hợp làm thuốc nhỏ mắt hoặc chế phẩm hỗ trợ đeo kính áp tròng mềm khi không chứa benzalkoni clorua. Trong trường hợp các mục đích y tế, chẳng hạn, sản phẩm này có thể được sử dụng để điều trị không chỉ các rối loạn biểu mô giác mạc và kết mạc có liên quan đến các bệnh nội sinh như khô mắt (các hội chứng khô mắt xerophthalmia), các hội chứng Sjogren, và các hội

chứng Stevens-Johnson mà cả các bệnh ngoại sinh do phẫu thuật, hóa chất, chấn thương, đeo kính áp tròng, và các bệnh tương tự.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học xuống mức thấp. Ví dụ, sản phẩm này có thể làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học xuống mức thấp ngay cả trong các điều kiện thử nghiệm khắt khe khi mẫu được để yên trong hai tuần ở nhiệt độ từ 50 đến 70°C, thường là ở 60°C. Cụ thể, độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này được xác định bằng thử nghiệm đo độ nhớt động học được mô tả sau đây, ví dụ, trước và sau khi để yên trong hai tuần ở 60°C. Giới hạn dưới của tỷ lệ phần trăm còn lại của độ nhớt động học được xác định như mô tả trên đây tốt hơn là 70%, tốt hơn nữa là 75%, và còn tốt hơn nữa là 77%. Giới hạn trên tốt hơn là 100%, nhưng, ví dụ, thậm chí 95%, 90%, 85%, và v.v. cũng có thể thích hợp.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có tỷ lệ phần trăm còn lại của độ nhớt động học như được mô tả trên đây. Điều này được trông đợi vì có thể đạt được độ ổn định, tốt hơn là độ ổn định trong thời gian dài của axit hyaluronic hoặc muối của nó dưới dạng thành phần hoạt tính. Độ ổn định của axit hyaluronic hoặc muối của nó trong sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này thể hiện là đã đạt được bằng cách giảm lượng trộn vào của etylendiamintetraaxetat xuống 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn mặc dù chất này thường trộn vào một cách rộng rãi làm chất ổn định trong sản phẩm dùng cho mắt.

Sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này có thể duy trì hiệu quả vô trùng tuyệt vời nhờ bổ sung clorhexidin. Cụ thể, hiệu quả bảo quản (như được sử dụng ở đây, còn có thể gọi là "hiệu quả vô trùng") của sản phẩm dùng cho mắt theo phương án này như được xác định theo các thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được mô tả dưới đây nghĩa là 3 hoặc cao hơn sau khi bảo quản trong 2 hoặc 4 tuần đối với *E. coli*, *P. aeruginosa*, hoặc *S. aureus*, và không quan sát thấy vi khuẩn phát triển sau khi bảo quản trong 2 hoặc 4 tuần đối với *C. albicans* hoặc *A. brasiliensis*.

Sản phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có tỷ lệ phần trăm còn lại của độ nhớt động học cao như được mô tả trên đây, và cũng có thể duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc bảo quản. Điều này cho phép sản phẩm dùng cho mắt theo sáng chế thể hiện một cách ổn định hiệu quả như hiệu lực thuốc cần thiết cho nhiều ứng dụng khác nhau,

ví dụ, cho các mục đích y tế, cho kính áp tròng, và các mục đích tương tự như đã mô tả trên đây dưới dạng sản phẩm dùng cho mắt, ví dụ, dưới dạng sản phẩm dùng cho mắt loại nhiều liều.

Khi sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin (sau đây còn gọi là "sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt") chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat, sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt có thể được giảm, và hiệu quả vô trùng và bảo quản sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt có thể được duy trì ở mức cao. Ngoài ra, sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt có thể được giảm, và đồng thời hiệu quả vô trùng và bảo quản có thể được duy trì ở mức cao. Như được mô tả trên đây, phương pháp làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt, phương pháp duy trì hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt, và phương pháp làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt và đồng thời duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Mỗi phương pháp trong số các phương pháp trên đây tốt hơn là bao gồm bước đưa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat vào sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt sao cho nồng độ propylen glycol chiếm từ 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) so với tổng lượng sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt, propylen glycol, và etylendiamintetraaxetat, và sao cho nồng độ của etylendiamintetraaxetat chiếm 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn so với tổng lượng sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt, propylen glycol, và etylendiamintetraaxetat.

Sản phẩm chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat có thể được sử dụng để làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt (sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt) chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, và cũng có thể được sử dụng để duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt, và hơn nữa sản phẩm này có thể được sử dụng để làm giảm sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt và đồng thời duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản. Sản phẩm chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat nêu trên tốt hơn là chứa từ 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích)

etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn so với tổng lượng sản phẩm nêu trên và sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt mà sản phẩm nêu trên cần được bổ sung vào.

Sản phẩm chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat có thể dùng làm chế phẩm ngăn chặn để ức chế sự thay đổi theo thời gian của độ nhớt động học của sản phẩm dùng cho mắt (sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt) chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin, và cũng có thể dùng làm chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản để duy trì hiệu ở mức cao quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó và clorhexidin. Chế phẩm ngăn chặn và chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản được mô tả chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat trên đây cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Chế phẩm ngăn chặn và chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản trên đây tốt hơn là chứa propylen glycol và etylendiamintetraaxetat sao cho nồng độ của propylen glycol là từ 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm ngăn chặn hoặc chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản và sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt mà chế phẩm ngăn chặn hoặc chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản trên đây cần được bổ sung vào, và sao cho nồng độ etylendiamintetraaxetat là 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn so với tổng lượng chế phẩm ngăn chặn hoặc chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản và sản phẩm mục tiêu dùng cho mắt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, thuốc nhỏ mắt, một phương án về sản phẩm dùng cho mắt theo sáng chế, sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng cách tham chiếu đến các ví dụ bào chế và ví dụ sản phẩm mẫu, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ bào chế

Ví dụ bào chế 1

Thuốc nhỏ mắt (0,3% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,3 g
Clorhexidin gluconat	0,005 g
Dinatri hydro phosphat	0,2 g
Natri dihydro phosphat	0,04 g
Natri clorua	0,6 g

Propylen glycol	0,4 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,3% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng.

Ví dụ bào chế 2

Thuốc nhỏ mắt (0,1% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,1 g
Clorhexidin gluconat	0,002 g
Dinatri hydro phosphat	0,2 g
Natri dihydro phosphat	0,04 g
Natri clorua	0,5 g
Propylen glycol	0,75 g
Natri edetat hydrat	0,001 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,1% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng.

Ví dụ bào chế 3

Thuốc nhỏ mắt (0,3% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,3 g
Clorhexidin gluconat	0,001 g

Axit epsilon-aminocaproic	0,2 g
Natri clorua	0,6 g
Propylen glycol	0,5 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,3% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng.

Ví dụ bào chế 4

Thuốc nhỏ mắt (0,2% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,2 g
Clorhexidin gluconat	0,0025 g
Axit epsilon-aminocaproic	0,2 g
Natri clorua	0,7 g
Propylen glycol	0,25 g
Natri edetat hydrat	0,002 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,2% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng.

Ví dụ bào chế 5

Thuốc nhỏ mắt (0,005% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,005 g
------------------	---------

Clorhexidin gluconat	0,001 g
Axit epsilon-aminocaproic	0,1 g
Natri clorua	0,7 g
Propylen glycol	0,3 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,005% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng, nhưng có thể chứa thêm các thành phần hoạt tính khác.

Ví dụ bào chế 6

Thuốc nhỏ mắt (0,05% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,05 g
Clorhexidin gluconat	0,001 g
Axit epsilon-aminocaproic	0,1 g
Natri clorua	0,7 g
Propylen glycol	0,3 g
Natri edetat hydrat	0,015 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,05% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng, nhưng có thể chứa thêm các thành phần hoạt tính khác.

Ví dụ bào chế 7

Thuốc nhỏ mắt (0,1% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,1 g
Clorhexidin gluconat	0,001 g
Axit epsilon-aminocaproic	0,1 g
Natri clorua	0,7 g
Propylen glycol	0,3 g
Natri edetat hydrat	0,01 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,1% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng, nhưng có thể chứa thêm các thành phần hoạt tính khác.

Ví dụ bào chế 8

Thuốc nhỏ mắt (0,3% (khối lượng/thể tích)) trong 100 mL

Natri hyaluronat	0,3 g
Clorhexidin gluconat	0,001 g
Axit epsilon-aminocaproic	0,1 g
Natri clorua	0,7 g
Propylen glycol	0,3 g
Natri edetat hydrat	0,015 g
Axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt 0,3% (khối lượng/thể tích) natri-hyaluronat có thể được bào chế bằng cách bổ sung natri hyaluronat và các thành phần khác được mô tả trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và trộn kỹ chúng, nhưng có thể chứa thêm các thành phần hoạt tính khác.

Ví dụ sản phẩm mẫu

Ví dụ 1 đến 3

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,005 g, propylen glycol 0,25 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên để thu được sản phẩm ví dụ 1 có độ pH=6,5, sản phẩm ví dụ 2 có độ pH=7,0, và sản phẩm ví dụ 3 có độ pH=7,5.

Ví dụ 4 đến 6

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,005 g, propylen glycol 0,25 g, natri edetat hydrat 0,001 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên để thu được sản phẩm ví dụ 4 có độ pH=6,5, sản phẩm ví dụ 5 có độ pH=7,0, và sản phẩm ví dụ 6 có độ pH=7,5.

Ví dụ 7 đến 9

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,0008 g, propylen glycol 0,25 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên để thu được sản phẩm ví dụ 7 có độ pH=6,5, sản phẩm ví dụ 8 có độ pH=7,0, và sản phẩm ví dụ 9 có độ pH=7,5.

Ví dụ 10 đến 12

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,0008 g, propylen glycol 0,25 g, natri edetat hydrat 0,001 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên

để thu được sản phẩm ví dụ 10 có độ pH=6,5, sản phẩm ví dụ 11 có độ pH=7,0, và sản phẩm ví dụ 12 có độ pH=7,5.

Ví dụ so sánh 1 đến 3

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,005 g, natri edetat hydrat 0,1 g, kali clorua 0,15 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên để thu được sản phẩm ví dụ so sánh 1 có độ pH=6,5, sản phẩm ví dụ so sánh 2 có độ pH=7,0, và sản phẩm ví dụ so sánh 3 có độ pH=7,5.

Ví dụ so sánh 4

Natri hyaluronat 0,3 g, clorhexidin gluconat 0,005 g, propylen glycol 0,25 g, natri edetat hydrat 0,1 g, natri clorua 0,7 g, dinatri hydro phosphat 0,2 g, và natri dihydro phosphat 0,04 g được hòa tan trong nước để thu được 100 mL thuốc nhỏ mắt. Axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit được bổ sung vào thuốc nhỏ mắt nêu trên để thu được sản phẩm ví dụ so sánh 4 có độ pH=7,5.

Phương pháp thử nghiệm

Mỗi thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh từ 1 đến 4 được thử nghiệm như sau.

Thử nghiệm xác định độ nhớt động học

Các thử nghiệm xác định độ nhớt động học được thực hiện theo "Phương pháp I xác định độ nhớt bằng nhớt kế ống mao quản, Xác định độ nhớt, Các quy trình thử nghiệm thông thường trong Dược điển Nhật ấn bản lần thứ 16" bằng cách đo độ nhớt động học ở nhiệt độ đo 30°C để đánh giá hiệu quả ổn định độ nhớt động học của từng thuốc nhỏ mắt. Kết quả được thể hiện trên bảng 1 đến 3. Cần lưu ý rằng đơn vị của mỗi thành phần được bổ sung vào trong bảng 1 đến 3 là % (khối lượng/thể tích), và đơn vị độ nhớt động học của mỗi thuốc nhỏ mắt là mm²/s, và đơn vị tỷ lệ phần trăm độ nhớt động học còn lại là %.

Thử nghiệm hiệu quả bảo quản

Mỗi thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic acid được bào chế trong các ví dụ từ 7 đến 12 được thử nghiệm về hiệu quả bảo quản để đánh giá tác dụng của propylen glycol

đến hiệu quả bảo quản của các thuốc nhỏ mắt chứa axit hyaluronic. Các thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện theo thử nghiệm hiệu quả bảo quản trong Dược điển Nhật ấn bản lần thứ 16 (sau đây đơn giản gọi là "Dược điển Nhật"). Trong các thử nghiệm này, các vi khuẩn sau được dùng làm vi khuẩn thử nghiệm: *Escherichia Coli* (E. coli; gọi là "EC" trong bảng 2), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa; gọi là "PA" trong bảng 2), *Staphylococcus aureus* (S. aureus; gọi là "SA" trong bảng 2), *Candida albicans* (C. albicans; gọi là "CA" trong bảng 2), và *Aspergillus brasiliensis* (A. niger; gọi là "AB" trong bảng 2). Kết quả được thể hiện trong bảng 2. Trong bảng 2, "ND" nghĩa là vi khuẩn không được phát hiện.

Bảng 1

Thành phần cần trộn	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Natri hyaluronat	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Clorhexidin gluconat	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Propylen glycol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Natri edetat hydrat				0,001	0,001	0,001
Natri clorua	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Dinatri hydro phosphat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri dihydro phosphat	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Độ pH	6,5	7,0	7,5	6,5	7,0	7,5
Độ nhớt động học (ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm)	24,8	25,4	24,6	24,2	25,4	24,5
Độ nhớt động học (ở 60°C sau hai tuần)	20,2	21,2	20,0	19,3	20,6	18,9
Tỷ lệ phần trăm còn lại (ở 60°C sau hai tuần)	81,4	83,5	81,3	79,7	81,2	77,5

Bảng 2

Thành phần cần trộn	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
Natri hyaluronat	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Clorhexidin gluconat	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Propylen glycol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Natri edetat hydrat				0,001	0,001	0,001
Natri clorua	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Dinatri hydro phosphat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri dihydro phosphat	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Độ pH	6,5	7,0	7,5	6,5	7,0	7,5

Độ nhớt động học (ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm)			28,0	28,2	28,5	28,5	29,4	28,1
Độ nhớt động học (ở 60°C sau hai tuần)			22,1	22,8	22,4	22,2	22,7	21,6
Tỷ lệ phần trăm còn lại (ở 60°C sau hai tuần)			78,8	80,8	78,6	78,0	77,4	77,0
Hiệu quả bảo quản (độ giảm loga)	EC	Sau khi bảo quản trong một tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong hai tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong 4 tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PA	Sau khi bảo quản trong một tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong hai tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong 4 tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	SA	Sau khi bảo quản trong một tuần	3,4	ND	ND	2,5	3,5	4,7
		Sau khi bảo quản trong hai tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong 4 tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CA	Sau khi bảo quản trong một tuần	4,8	4,5	ND	4,8	ND	3,8
		Sau khi bảo quản trong hai tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Sau khi bảo quản trong 4 tuần	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	AB	Sau khi bảo quản trong một tuần	0,3	0,4	0,6	0,1	0,2	0,2
		Sau khi bảo quản trong hai tuần	0,6	0,3	0,7	0,3	0,0	0,2
		Sau khi bảo quản trong 4 tuần	0,3	0,4	0,4	0,6	0,3	0,4
Kết quả			Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp

Bảng 3

Thành phần cần trộn	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Natri hyaluronat	0,3	0,3	0,3	0,3
Clorhexidin gluconat	0,005	0,005	0,005	0,005
Propylen glycol				0,25
Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1
Kali clorua	0,15	0,15	0,15	

Natri clorua	0,7	0,7	0,7	0,7
Dinatri hydro phosphat	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri dihydro phosphat	0,04	0,04	0,04	0,04
Độ pH	6,5	7,0	7,5	7,5
Độ nhớt động học (ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm)	23,5	23,8	23,1	23,6
Độ nhớt động học (ở 60°C sau hai tuần)	12,4	10,2	10,3	16,5
Tỷ lệ phần trăm còn lại (ở 60°C sau hai tuần)	52,6	43,0	44,5	69,7

Thảo luận

Như được thể hiện trong các bảng 1 và 2, các thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic chứa clorhexidin chứa propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, cụ thể là 0,001% (khối lượng/thể tích) natri edetat hydrat hoặc thấp hơn đều thể hiện tỷ lệ phần trăm độ nhớt động học còn lại là 77,0 % hoặc cao hơn sau khi được bảo quản trong hai tuần ở 60°C. Trái lại, như được thể hiện trong bảng 3, khi propylen glycol không được trộn vào, hoặc khi 0,1% (khối lượng/thể tích) natri edetat hydrat được trộn vào, tỷ lệ phần trăm độ nhớt động học còn lại đều là 69,7% hoặc thấp hơn sau khi bảo quản 2 tuần ở 60°C. Do đó, thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic chứa clorhexidin trong đó có chứa propylen glycol, và nồng độ trộn vào của edetat là 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn (bao gồm trường hợp không chứa edetat) thể hiện hiệu quả cải thiện độ ổn định của độ nhớt động học của thuốc nhỏ mắt so với trường hợp không chứa propylen glycol hoặc trường hợp có chứa propylen glycol và 0,1% (khối lượng/thể tích) natri edetat hydrat hoặc cao hơn.

Hơn nữa, như được thể hiện trong bảng 2, đối với các thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic chứa clorhexidin có chứa propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, cụ thể là 0,001% (khối lượng/thể tích) natri edetat hydrat hoặc thấp hơn, hiệu quả bảo quản là ND sau khi bảo quản trong một tuần và sau đó đối với E. coli và P. aeruginosa, 2,6 hoặc cao hơn sau khi bảo quản trong một tuần và ND sau khi bảo quản trong hai tuần đối với S. aureus, 3,8 hoặc cao hơn sau khi bảo quản trong một tuần và ND sau khi bảo quản trong hai tuần đối với C. albicans, và 0,0 hoặc cao hơn ngay cả sau khi bảo quản trong một tuần và hai tuần đối với A. brasiliensis, không thể hiện sự gia tăng rõ ràng. Do đó, thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic chứa clorhexidin trong đó có

chứa propylen glycol, và nồng độ trộn vào của edetat là 0,015% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn thể hiện tác dụng duy trì ở mức cao hiệu quả bảo quản của thuốc nhỏ mắt. Điều này thể hiện rằng đối với các thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic chứa clorhexidin, propylen glycol hầu như không có hoặc có tác dụng không đáng kể đến hiệu quả bảo quản của thuốc nhỏ mắt axit hyaluronic.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó, 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol, và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza.
2. Sản phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó nồng độ propylen glycol là 0,05 đến 1,0% (khối lượng/thể tích).
3. Sản phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó nồng độ etylendiamintetraaxetat là 0,01% (khối lượng/thể tích) hoặc thấp hơn.
4. Sản phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó giá trị độ pH là 5,5 đến 8.
5. Sản phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó sản phẩm này là thuốc nhỏ mắt dùng cho các mục đích y tế, thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng mềm, hoặc chế phẩm hỗ trợ đeo kính áp tròng mềm.
6. Phương pháp ngăn chặn sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó và 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza,
phương pháp này bao gồm việc đưa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn vào sản phẩm dùng cho mắt này.
7. Phương pháp duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó và 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza,

phương pháp này bao gồm việc đưa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn vào sản phẩm dùng cho mắt này.

8. Phương pháp ngăn chặn sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó và 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin và duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng và bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt này, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza,

phương pháp này bao gồm việc đưa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn vào sản phẩm dùng cho mắt này.

9. Chế phẩm ngăn chặn để ngăn chặn sự thay đổi độ nhớt động học theo thời gian của sản phẩm dùng cho mắt, chế phẩm này chứa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn, sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó và 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza.

10. Chế phẩm vô trùng hoặc bảo quản để duy trì ở mức cao hiệu quả vô trùng hoặc bảo quản của sản phẩm dùng cho mắt, chế phẩm này chứa 0,03 đến 1,5% (khối lượng/thể tích) propylen glycol và 0,015% (khối lượng/thể tích) etylendiamintetraaxetat hoặc thấp hơn,

sản phẩm dùng cho mắt chứa 0,05 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó và 0,0005 đến 0,005% (khối lượng/thể tích) clorhexidin, với điều kiện là sản phẩm dùng cho mắt này không chứa bất kỳ thành phần nào trong số: polyme có nhóm tương tự phosphorylcholin ở mạch bên, axit glyxyrhizic hoặc hyaluronidaza.