



(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)



1-0028691

(51)⁷ A61K 31/7084; A61P 27/02; A61K 47/24; A61K 9/08; A61K 47/04; A61K 47/12 (13) B

(21) 1-2014-03534

(22) 25/03/2013

(86) PCT/JP2013/058519 25/03/2013

(87) WO/2013/146649 03/10/2013

(30) 2012-069157 26/03/2012 JP

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/12/2014 321A

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

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651, Japan

(72) SAKATANI, Akiko (JP); IKEI, Tatsuo (JP); INAGAKI, Koji (JP); NAKAMURA, Masatsugu (JP); HOSOI, Kazuhiro (JP); SAITO, Mikiko (JP); SONODA, Masaki (JP); FUKUI, Yoko (JP); KUWANO, Mitsuaki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DUNG DỊCH NƯỚC NHỎ MẮT CHỨA DIQUAFOSOL, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DUNG DỊCH NƯỚC NHỎ MẮT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM TĂNG HIỆU QUẢ BẢO QUẢN DUNG DỊCH NƯỚC NHỎ MẮT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích). Sự tạo thành kết tủa không hòa tan trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol trong quá trình bảo quản dung dịch, cũng như là giảm hiệu suất lọc trong quá trình sản xuất (quá trình vô trùng bằng cách lọc), đã được xác định. Ngoài ra, trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat, giảm kích ứng ở mắt và tăng hiệu quả bảo quản đã được khẳng định, so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat. Do đó, sáng chế đã được khẳng định là thu được các đặc tính lý hóa mà ổn định trong quá trình sản xuất và phân phối cũng như là quá trình bảo quản bởi bệnh nhân, và cũng làm giảm kích ứng ở mắt và làm tăng hiệu quả bảo quản. Cụ thể là, vì giảm hiệu suất lọc trong quá trình sản xuất (quá trình vô trùng bằng cách lọc) được ức chế, dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat có thể được đưa vào quá trình vô trùng bằng cách lọc một cách hiệu quả trong quá trình bào chế, nhờ đó góp phần làm giảm chi phí sản xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) và chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), và sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dung dịch nhỏ mắt này. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế sự tạo thành các chất kết tủa không hòa tan trong dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) (ở đây đơn giản được gọi là "dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol"), bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này, phương pháp làm giảm kích ứng ở mắt do dung dịch nước nhỏ mắt gây ra, và phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản dung dịch nước nhỏ mắt này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Diquafosol là một chất chủ vận thụ thể chứa purin cũng được gọi là P^1, P^4 -di(uridin-5')tetrphosphat hoặc Up_4U , và được biết đến là có tác dụng kích thích tiết nước mắt như được bộc lộ trong bằng sáng chế Nhật Bản số 3652707 (PTD 1). Tài liệu Cornea, 23(8), 784-792 (2004) (NPD 1) mô tả rằng việc nhỏ dung dịch nhỏ mắt chứa muối diquafosol tetranatri đã cải thiện tình trạng rối loạn biểu mô giác mạc ở các bệnh nhân bị khô mắt. Ở đất nước của các tác giả sáng chế, dung dịch nhỏ mắt chứa muối diquafosol tetranatri ở nồng độ bằng 3% (trọng lượng/thể tích) hiện nay được sử dụng làm thuốc để điều trị bệnh mắt khô (tên sản phẩm: dung dịch nhỏ mắt DIQUAS (đã đăng ký nhãn hiệu) 3%).

Như đối với dung dịch nhỏ mắt, dung dịch này cần có các đặc tính hóa lý mà ổn định trong suốt quá trình bào chế và phân phối cũng như là quá trình bảo quản bởi bệnh nhân. Cụ thể là, đối với dung dịch nhỏ mắt như dung dịch nhỏ mắt mà có tạo thành kết tủa trong quá trình phân phối hoặc trong quá trình bảo quản bởi bệnh nhân, các kết tủa này không được loại bỏ sau đó, và do đó dung dịch nhỏ mắt này là không được mong muốn để dùng làm dung dịch nhỏ mắt. Mặc dù các kết tủa được tạo ra trong dung dịch nhỏ mắt trong quá trình bào chế có thể được loại bỏ nhờ quá trình vô trùng bằng cách lọc dung dịch nhỏ mắt, nhưng màng lọc bị tắc trong quá trình lọc do đó mà hiệu quả của quá trình vô trùng bằng cách lọc bị giảm, dẫn đến vấn đề là chi phí sản xuất tăng.

Còn về phương pháp ức chế sự tạo thành kết tủa trong dung dịch nhỏ mắt, đơn sáng chế Nhật Bản số 2007-182438 (PTD 2) đã mô tả phương pháp trong đó glycerin được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt, chẳng hạn. Như được mô tả trong tài liệu này, các đặc tính và/hoặc trạng thái của kết tủa là khác nhau tùy thuộc vào loại hoạt chất và/hoặc loại tá dược, và do đó phương pháp ức chế sự tạo thành kết tủa là khác nhau tùy thuộc vào dung dịch nhỏ mắt.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

PTD 1: Bằng sáng chế Nhật Bản số 3652707

PTD 2: Đơn sáng chế Nhật Bản số 2007-182438

Tài liệu phi sáng chế

NPD 1: Cornea, 23(8), 784-792 (2004)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, thử thách đặt ra là phải tìm ra được dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol có các đặc tính lý hóa ổn định và phương pháp bào chế dung dịch này.

Giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng nhờ đó nhận thấy rằng các kết tủa không tan được tạo ra theo thời gian trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol trong quá trình bảo quản dung dịch, và việc bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) có thể ức chế sự tạo thành các kết tủa không hòa tan này, và nhờ đó đạt được sáng chế. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng việc bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol có thể làm giảm kích ứng ở mắt do dung dịch nhỏ mắt gây ra và tăng cường hiệu quả bảo quản dung dịch này.

Đặc biệt là, sáng chế đề xuất dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) và chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) (ở đây đơn giản được gọi là "dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế").

Tốt hơn là, chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là chất được chọn từ nhóm bao gồm axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit pyrophosphoric, axit polyphosphoric, axit malic, axit tartric, axit phytic, và muối của chúng; tốt hơn nữa là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit polyphosphoric, và muối của chúng; và đặc biệt tốt hơn là muối của axit edetic.

Trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, tốt hơn là chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong dung dịch nhỏ mắt.

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

Đối với dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, tốt hơn là chất tạo chelat là muối của axit edetic, chất tạo chelat này có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong dung dịch nhỏ mắt, và diquafosol hoặc muối của nó có nồng độ bằng 3% (trọng lượng/thể tích) trong dung dịch nhỏ mắt.

Tốt hơn là, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế còn chứa chất bảo quản.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích), bao gồm bước trộn diquafosol hoặc muối của nó và chất tạo chelat với lượng sao cho nồng độ cuối cùng của chất tạo chelat trong dung dịch nước nhỏ mắt này nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), để thu được dung dịch nước trong đó sự tạo thành kết tủa không hòa tan được ức chế (dưới đây đơn giản gọi là "phương pháp bào chế theo sáng chế").

Tốt hơn là, phương pháp bào chế theo sáng chế còn bao gồm bước lọc dung dịch nước thu được qua màng lọc vô trùng có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 μm .

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự tạo thành các chất kết tủa không hòa tan trong dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích), bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm kích ứng ở mắt do dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) gây ra, bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong

khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích), bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Như được thấy rõ ràng từ các kết quả của thử nghiệm độ ổn định trong quá trình bảo quản và thử nghiệm hiệu suất lọc được mô tả dưới đây, đối với dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat đã được nhận thấy là ức chế sự tạo thành các kết tủa không hòa tan trong suốt quá trình bảo quản mà thường thấy trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol, cũng như là hiệu suất lọc trong quá trình bào chế giảm (quá trình vô trùng bằng cách lọc). Ngoài ra, như được chứng minh bởi các kết quả của thử nghiệm đánh giá khả năng kích ứng ở mắt và thử nghiệm hiệu quả bảo quản được mô tả dưới đây, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế đã được khẳng định là gây kích ứng ở mắt ít hơn và có hiệu quả bảo quản tốt hơn so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat. Do đó, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có các đặc tính lý hóa mà ổn định trong suốt quá trình bào chế và phân phối cũng như là trong quá trình bảo quản bởi bệnh nhân. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế ít gây kích ứng với mắt hơn và có hiệu quả bảo quản rất tốt. Cụ thể là, vì hiệu suất lọc giảm trong quá trình bào chế (quá trình vô trùng bằng cách lọc) được ức chế, nên dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được vô trùng bằng cách lọc hiệu quả trong quá trình sản xuất, nhờ đó góp phần làm giảm chi phí sản xuất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

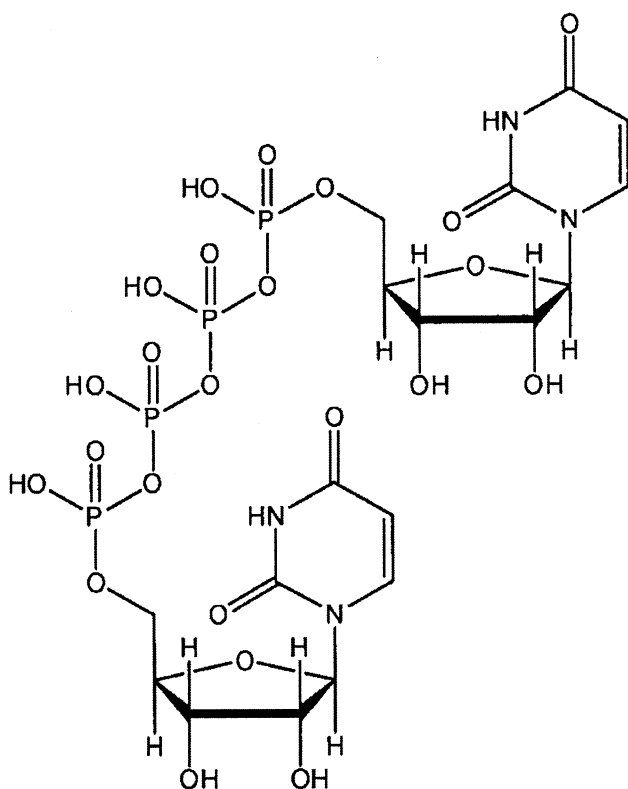
Fig.1 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm hiệu suất lọc được tiến hành đối với mỗi dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol theo công thức chứa edetat và công thức không chứa chất tạo chelat, trong đó trục tung thể hiện lượng lọc (g) trục hoành thể hiện thời gian (phút).

Fig.2 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm hiệu suất lọc được

tiến hành đối với mỗi dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol theo công thức không chứa chất tạo chelat, hoặc theo công thức chứa edetat, axit xitric, metaphosphat, hoặc polyphosphat, trong đó trực tung thể hiện lượng lọc mỗi diện tích lọc hiệu quả (g/cm^2) và trực hoành thể hiện thời gian (phút).

Mô tả chi tiết sáng chế

Diquafosol là hợp chất có công thức dưới đây.



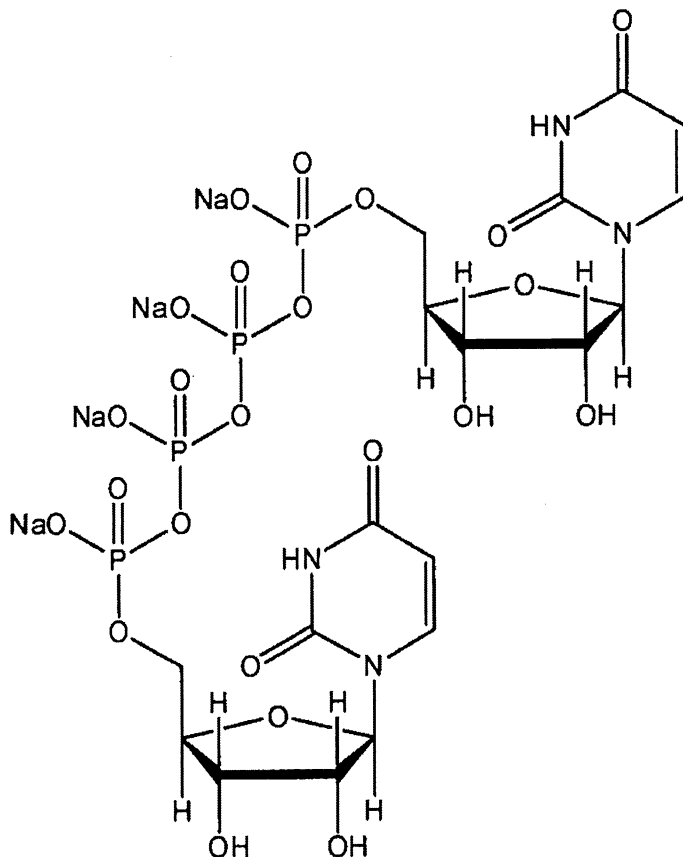
"Muối của diquafosol" đặc biệt không bị giới hạn miễn là nó là muối được dụng, và có thể là: muối kim loại với lithi, natri, kali, canxi, magie, kẽm, hoặc kim loại khác; muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydriodic, axit nitric, axit sulfuric, hoặc axit phosphoric; muối với 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 triflometan sulfonic, axit

benzensulfonic, axit p-toluen sulfonic, este lauryl sulfat, metyl sulfat, axit naphtalen sulfonic, hoặc axit sulfosalixylic; muối amoni bậc bốn với metyl bromua, metyl iodua, hoặc muối khác; muối với ion halogen như ion brom, ion clo, hoặc ion iot; muối với amoniac; hoặc 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-propanediol, procain, hoặc N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin.

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

Trong trường hợp mà diquafosol hoặc muối của nó có dạng đa hình tinh thể và nhóm các chất đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể), thì dạng đa hình tinh thể và nhóm các chất đa hình tinh thể này (hệ đa hình tinh thể) cũng được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Nhóm các chất đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) ở đây có nghĩa là mỗi dạng tinh thể ở các giai đoạn tương ứng mà dạng tinh thể này thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện và các trạng thái trong quá trình sản xuất, quá trình kết tinh, quá trình bảo quản và giai đoạn khác của tinh thể, cũng như là toàn bộ quá trình thay đổi.

Tốt hơn là "diquafosol hoặc muối của nó" theo sáng chế là muối natri của diquafosol, và đặc biệt tốt hơn là muối diquafosol tetranatri (ở đây đơn giản được gọi là "diquafosol natri") có công thức dưới đây.



Diquafosol hoặc muối của nó có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong đơn sáng chế Nhật Bản số 2001-510484 chẳng hạn.

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

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

Phương pháp bào chế theo sáng chế sử dụng diquafosol hoặc muối của nó với lượng sao cho thu được nồng độ cuối của diquafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nước nhỏ mắt được bào chế bằng phương pháp bào chế này nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là sử dụng lượng sao cho thu được nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 1 đến 10% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là lượng thu được nồng độ cuối bằng 3%

(trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, "dung dịch nước nhỏ mắt" có nghĩa là dung dịch nhỏ mắt, trong đó nước được sử dụng làm dung môi.

Theo sáng chế, "chất tạo chelat" đặc biệt không bị giới hạn miễn là nó là hợp chất mà tạo chelat với ion kim loại, và có thể là: axit edetic hoặc muối của nó như axit edetic (axit etylen diamin tetraaxitaxetic), mononatri edetat, dinatri edetat, trinatri edetat, tetranatri edetat, dikali edetat, trikali edetat, hoặc tetrakali edetat; axit xitric hoặc muối của nó như axit xitric, mononatri xitrat, dinatri xitrat, trinatri xitrat, monokali xitrat, dikali xitrat, hoặc trikali xitrat; axit metaphosphoric hoặc muối của nó như axit metaphosphoric, natri metaphosphat, hoặc kali metaphosphat; axit pyrophosphoric hoặc muối của nó như axit pyrophosphoric, tetranatri pyrophosphat, hoặc tetrakali pyrophosphat; axit polyphosphoric hoặc muối của nó như axit polyphosphoric, natri polyphosphat, hoặc kali polyphosphat; axit malic hoặc muối của nó như mononatri malat, dinatri malat, monokali malat, hoặc dikali malat; axit tartric hoặc muối của nó như natri tartrat, kali tartrat, hoặc natri kali tartrat; hoặc axit phytic hoặc muối của nó như natri phytat hoặc kali phytat. Theo sáng chế, "axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit pyrophosphoric, axit polyphosphoric, axit malic, axit tartric, axit phytic, và muối của chúng" cũng bao gồm hydrat và solvat hữu cơ của các dạng tự do tương ứng hoặc muối của chúng.

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

Theo sáng chế, edetat được ưu tiên nhất là dinatri edetat hydrat (dưới đây cũng được gọi đơn giản là "natri edetat hydrat").

Nồng độ của chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Lượng chất tạo chelat được sử dụng trong phương pháp bào chế theo sáng chế là lượng sao cho thu được nồng độ cuối của chất tạo chelat trong dung dịch nước nhỏ mắt được bào chế bằng phương pháp này là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là lượng mà thu được nồng độ cuối của chất tạo chelat nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là lượng mà thu được nồng độ cuối của chất tạo chelat nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể còn chứa chất bảo quản. "Chất bảo quản" theo sáng chế có thể là benzalkoni clorua, benzethoni clorua, clorhexidin gluconat, paraben, axit sorbic, clorobutanol, axit boric, hoặc clorit, và đặc biệt tốt hơn là benzalkoni clorua.

Benzalkoni clorua được ưu tiên nhất được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là benzalkoni clorua có công thức chung sau: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, trong đó số nguyên tử cacbon của nhóm alkyl là 12 (dưới đây cũng được gọi đơn giản là "BAK- C_{12} ").

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, chất bảo quản nêu trên có thể còn được bổ sung nếu diquaafosol hoặc muối của nó và chất tạo chelat được kết hợp với nhau.

Trong trường hợp mà dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế chứa thêm chất bảo quản, thì nồng độ của chất bảo quản đặc biệt không bị giới hạn miễn là nó thể hiện được hiệu quả bảo quản định trước. Trong trường hợp mà chất bảo quản là benzalkoni clorua, thì tốt hơn là nồng độ của chất bảo quản này nằm

trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,005% (trọng lượng/thể tích).

Trong trường hợp mà phương pháp bào chế theo sáng chế sử dụng thêm chất bảo quản, thì lượng chất bảo quản được sử dụng đặc biệt không bị giới hạn miễn là nó thể hiện được hiệu quả bảo quản định trước. Trong trường hợp mà chất bảo quản là benzalkoni clorua, thì tốt hơn là lượng chất bảo quản là lượng sao cho thu được nồng độ cuối của chất bảo quản trong dung dịch nước nhỏ mắt được bào chế bằng phương pháp này là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là lượng này là lượng sao cho thu được nồng độ cuối của chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là lượng này là lượng sao cho thu được nồng độ cuối của chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,005% (trọng lượng/thể tích).

Có thể áp dụng kỹ thuật thường dùng để bổ sung tá dược được dùng nếu cần vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế. Ví dụ, tá dược bất kỳ trong số: các chất đệm như natri phosphat, natri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, natri axetat, và axit epsilon aminocaproic; chất làm đẳng trương như natri clorua, kali clorua, và glyxerin đặc; chất hoạt động bề mặt như polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyl 40 stearat, và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, và tá dược khác có thể được chọn nếu cần và được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế. Độ pH của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế ít nhất có thể nằm trong khoảng chấp nhận được để dùng cho mắt, và thông thường tốt hơn là độ pH này nằm trong khoảng từ 4 đến 8.

Theo phương pháp bào chế theo sáng chế, tá dược nêu trên có thể được bổ sung thêm nếu diquafosol và chất tạo chelat được kết hợp với nhau.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được vô trùng bằng cách lọc hoặc vô trùng bằng quá trình bất kỳ trong số các quá trình vô trùng khác, và do đó dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế đã vô trùng cũng thuộc phạm vi của

sáng chế.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, dung dịch nước được bào chế bằng cách trộn diquafosol hoặc muối của nó và chất tạo chelat với nhau có thể còn được vô trùng. Mặc dù phương pháp vô trùng không bị giới hạn cụ thể miễn là phương pháp này có thể vô trùng được dung dịch nước được bào chế, nhưng tốt hơn là phương pháp này là phương pháp vô trùng bằng cách lọc.

Theo sáng chế, "vô trùng bằng cách lọc" không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể vô trùng được dung dịch nước bằng cách lọc. Tốt hơn là, dung dịch này được lọc qua màng lọc vô trùng có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 μm .

Theo sáng chế, thuật ngữ "kết tủa không hòa tan" có nghĩa là thể lặn mà được tạo thành trong quá trình sản xuất, phân phối, và/hoặc bảo quản dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế và không hòa tan được trở lại. Thuật ngữ "sự tạo thành kết tủa không hòa tan" theo sáng chế có cả hai nghĩa sau hoặc một trong hai nghĩa: (a) thể lặn nhìn thấy được bằng mắt thường trong dung dịch nhỏ mắt; và (b) mặc dù không có thể lặn nhìn thấy bằng mắt thường nào được tạo thành trong dung dịch nhỏ mắt, nhưng có sự giảm hiệu suất lọc trong quá trình vô trùng bằng cách lọc.

Theo sáng chế, thuật ngữ "sự tạo thành kết tủa không hòa tan bị ức chế" có nghĩa là dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ quy định thể hiện được cả hai hoặc một trong hai đặc tính sau: (a) giảm tần suất tạo thành và/hoặc lượng thể lặn nhìn thấy được bằng mắt thường trong dung dịch nhỏ mắt mà được phát hiện ngay sau khi sản xuất hoặc trong quá trình bảo quản dung dịch nhỏ mắt (kể cả trường hợp mà các thể lặn nhìn thấy được bằng mắt thường không được phát hiện một chút nào); và (b) ức chế sự giảm hiệu suất lọc trong quá trình vô trùng bằng cách lọc (kể cả trường hợp mà giảm hiệu suất lọc không hề xảy ra), so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở cùng nồng độ nhưng không chứa chất tạo chelat.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự tạo thành các chất kết tủa không hòa tan trong dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó, bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này. Theo sáng chế, "ức chế sự tạo thành kết tủa không hòa tan" được hiểu là đồng nghĩa với "sự tạo thành kết tủa không hòa tan bị ức chế". Định nghĩa mỗi thuật ngữ theo phương pháp ức chế sự tạo thành kết tủa không hòa tan là giống như được mô tả trên đây, và các phương án được ưu tiên là tương tự với các phương án được mô tả trên đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm kích ứng ở mắt do dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó gây ra, bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này. Theo sáng chế, "làm giảm kích ứng ở mắt" có nghĩa là tần suất xuất hiện (tỷ lệ xảy ra) kích ứng ở mắt giống như là tác dụng phụ xảy ra khi dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ quy định được nhỏ cho bệnh nhân bị khô mắt là thấp hơn tần suất xuất hiện trong trường hợp dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở cùng nồng độ nhưng không chứa chất tạo chelat. Hơn thế nữa, các định nghĩa của các thuật ngữ khác về phương pháp làm giảm kích ứng ở mắt là giống như được mô tả trên đây, và các phương án được ưu tiên là tương tự với phương pháp như được mô tả trên đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó, bằng cách bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này. Theo sáng chế, "tăng cường hiệu quả bảo quản" có nghĩa là dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ quy định có lượng chất bảo quản mà cần được bổ sung để qua được thử nghiệm hiệu quả bảo quản ít hơn so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở cùng nồng độ nhưng không chứa chất tạo

chelate. Hơn thế nữa, các định nghĩa của các thuật ngữ khác về phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản là giống như được mô tả trên đây, và các phương án được ưu tiên là tương tự với các phương án được mô tả trên đây.

Dưới đây, các kết quả của thử nghiệm độ ổn định trong quá trình bảo quản, thử nghiệm hiệu suất lọc, thử nghiệm đánh giá kích ứng ở mắt, và thử nghiệm hiệu quả bảo quản, cũng như là các ví dụ về dược phẩm sẽ được minh họa. Các ví dụ này được thể hiện nhằm hiểu hơn về sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm độ ổn định trong quá trình bảo quản

Về bên ngoài của dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol có bị thay đổi trong quá trình bảo quản hay không được đánh giá bằng mắt thường, và ảnh hưởng của edetat, là chất tạo chelat, đến sự thay đổi bề ngoài được đánh giá bằng thử nghiệm.

Quy trình bào chế mẫu

- Công thức không chứa chất tạo chelat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, và 0,0075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,001 hoặc 0,1% (trọng lượng/thể tích) edetat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, 0,001g hoặc 0,1g natri edetat hydrat, và 0,002g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

Phương pháp thử nghiệm

Mỗi công thức trong số các công thức không chứa chất tạo chelat và công thức chứa 0,001 hoặc 0,1% (trọng lượng/thể tích) edetat được mô tả trên đây được bảo quản trong đồ chứa bằng thủy tinh ở nhiệt độ 25°C trong ba tháng, và sau đó bằng trực quan có thể khẳng định được rằng liệu vỏ bề ngoài của chúng có bị thay đổi hay không.

Kết quả thử nghiệm

Các kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng 1.

[Bảng 1]

Công thức	Sự thay đổi bề ngoài
Công thức không chứa chất tạo chelat	Tạo thành kết tủa không hòa tan (các hạt màu trắng)
Công thức chứa 0,001% (trọng lượng/thể tích) edetat	Không thay đổi
Công thức chứa 0,1% (trọng lượng/thể tích) edetat	Không thay đổi

Rõ ràng từ bảng 1, khẳng định được rằng các kết tủa không hòa tan nhìn thấy được bằng mắt thường được tạo thành trong công thức không chứa chất tạo chelat trong quá trình bảo quản. Ngược lại, các công thức chứa edetat đã chứng minh được rằng sự tạo thành các kết tủa không hòa tan này được ức chế.

Bàn luận

Được đề xuất rằng, trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat, kết tủa không hòa tan không được tạo thành trong quá trình phân phối và trong quá trình bảo quản bởi bệnh nhân, hoặc tần suất tạo thành và lượng kết tủa không hòa tan trong các quá trình này bị giảm.

Thử nghiệm hiệu suất lọc

Đã xác định được hiệu suất lọc thay đổi như thế nào theo thời gian trong quá trình vô trùng bằng cách lọc dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol, và

ảnh hưởng của edetat, là chất tạo chelat, đến sự thay đổi này được kiểm tra.

Quy trình bào chế mẫu

- Công thức không chứa chất tạo chelat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,001% (trọng lượng/thể tích) edetat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

Phương pháp thử nghiệm

Mỗi chế phẩm được lọc bằng cách sử dụng màng lọc PVDF ưa nước hai giai đoạn (do Nihon Pall Ltd. sản xuất, đĩa lọc Fluorodyne II ϕ 47 mm, cỡ lỗ 0,2 μ m (mô hình FTKDFL)), làm màng lọc, ở áp suất lọc bằng 200kPa và nhiệt độ trong phòng. Thời gian lọc và lượng lọc ở thời gian này được đánh giá, và mối quan hệ giữa chúng được lập đồ thị.

Kết quả thử nghiệm

Fig.1 là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm hiệu suất lọc được tiến hành đối với mỗi dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol theo công thức chứa edetat và công thức không chứa chất tạo chelat, trong đó trực tiếp thể hiện lượng lọc (g) và trực hoành thể hiện thời gian lọc (phút). Như được thấy rõ ràng từ Fig.1, đối với công thức không chứa chất tạo chelat, nhận thấy rằng lượng lọc bị giảm (giảm tốc độ lọc) trong suốt quá trình vô trùng bằng cách lọc. Ngược lại, đối với công thức chứa edetat, nhận thấy rằng giảm tốc

độ lọc được ức chế hoàn toàn.

Bàn luận

Có ý kiến cho rằng, đối với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat, giảm tốc độ lọc trong quá trình sản xuất (quá trình vô trùng bằng cách lọc) được ức chế hoàn toàn, và do đó dung dịch này có thể được vô trùng bằng cách lọc hiệu quả hơn, so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat. Nguyên nhân của việc giảm tốc độ lọc mà đã được tìm ra ở dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat được cho là do sự bít kín của các kết tủa không hòa tan (kể cả các kết tủa không nhìn thấy được bằng mắt thường).

Thử nghiệm hiệu suất lọc - 2

Tiến hành so sánh và kiểm tra các tác động tương ứng của chất tạo chelat mà là edetat và chất tạo chelat ngoài edetat, đến sự thay đổi hiệu suất lọc theo thời gian trong suốt quá trình vô trùng bằng cách lọc dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol.

Quy trình bào chế mẫu

- Công thức không chứa chất tạo chelat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,01% (trọng lượng/thể tích) edetat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, 0,1g natri edetat hydrat, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,01% (trọng lượng/thể tích) axit xitric

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, 0,1g axit xitric monohydrat, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,01% (trọng lượng/thể tích) metaphosphat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, 0,1g natri metaphosphat, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

- Công thức chứa 0,01% (trọng lượng/thể tích) polyphosphat

30g diquafosol natri, 2g natri hydro phosphat, 4,1g natri clorua, 1,5g kali clorua, 0,1g natri polyphosphat, và 0,075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 1000ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến 7,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0.

Phương pháp thử nghiệm

Mỗi chế phẩm được lọc bằng cách sử dụng màng lọc PVDF ưa nước hai giai đoạn (được sản xuất bởi Nihon Pall Ltd., Fluorodyn II đĩa lọc $\phi 25$ mm, cỡ lỗ 0,2 μm (mô hình FTKDFL)) làm màng lọc ở áp suất lọc bằng 200kPa và nhiệt độ trong phòng. Thời gian lọc và lượng lọc mỗi diện tích lọc hiệu quả ở thời điểm này được đánh giá, và mối quan hệ giữa chúng được lập đồ thị.

Kết quả thử nghiệm

Fig.2 là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm hiệu suất lọc được tiến hành đối với mỗi dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol theo công thức không chứa chất tạo chelat, hoặc công thức chứa edetat, axit xitric,

metaphosphat, hoặc polyphosphat, trong đó trực tiếp thể hiện lượng lọc mỗi diện tích lọc hiệu quả (g/cm^2) và trực tiếp thể hiện thời gian lọc (phút). Rõ ràng từ Fig.2, đối với công thức không chứa chất tạo chelat, phát hiện thấy có sự giảm lượng lọc (giảm tốc độ lọc) trong suốt quá trình vô trùng bằng cách lọc. Ngược lại, đối với công thức chứa axit citric, metaphosphat, hoặc polyphosphat, đã chứng minh được rằng giảm tốc độ lọc được ức chế hoàn toàn, giống như công thức chứa edetat.

Bàn luận

Có ý kiến cho rằng, đối với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat, giảm tốc độ lọc trong quá trình bào chế (quá trình vô trùng bằng cách lọc) được ức chế hoàn toàn, và do đó dung dịch này có thể được vô trùng bằng cách lọc hiệu quả hơn so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat.

Thử nghiệm đánh giá khả năng gây kích ứng ở mắt

Hướng dẫn sử dụng "dung dịch nhỏ mắt 3% DIQUAS (đã đăng ký nhãn hiệu)" tức là dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat cho biết quan sát thấy kích ứng ở mắt như là tác dụng phụ ở 6,7% bệnh nhân bị khô mắt mà sử dụng dung dịch nhỏ mắt này. Do đó, sử dụng mô hình phù chột biểu mô giác mạc do n-heptanol gây ra thể hiện rối loạn biểu mô giác mạc giống như thường thấy ở bệnh nhân bị khô mắt, cần thử nghiệm việc bổ sung chất tạo chelat thế nào để gây ra được tác động đến sự gây kích ứng ở mắt do dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol gây ra.

Quy trình bào chế mẫu

- Công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, và 0,0075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp

này để điều chỉnh pH đến pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

- Công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,002g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

- Công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat

8g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, và 0,0075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

- Công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat

8g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,002g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

- Chất dẫn

0,2g natri hydro phosphat, 0,75g natri clorua, 0,15g kali clorua, và 0,0075g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

Phương pháp thử nghiệm

Sau khi điều trị bằng n-heptanol ở giác mạc mắt trái của thỏ (trong 1 phút), biểu mô giác mạc được bóc ra. Sau 16 đến 18 giờ, chất dẫn, công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat, hoặc công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat được nhỏ một lần vào mắt ($50\mu\text{L}/\text{mắt}$). Sau đó, số lần chớp mắt trong 1 phút sau khi nhỏ được đếm và các dấu hiệu có liên quan đến đau trong quá trình dùng thuốc được quan sát. Các dấu hiệu có liên quan đến đau như mắt nhắm và mắt lim dim trong 5 phút sau khi sử dụng được quan sát sau đó (bốn ví dụ trong một nhóm).

Khoảng 1 giờ sau quan sát được mô tả trên đây, chất dẫn, công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat hoặc công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat được nhỏ một lần ($50\mu\text{m}/\text{mắt}$) vào mắt trái của thỏ tương ứng mà đã được dùng chất dẫn, công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat, hoặc công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat. Sau đó, tiến hành quan sát tương tự.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả thử nghiệm được nêu trong các bảng 2 và 3.

[Bảng 2]

Công thức	Chất dẫn	công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat	công thức chứa 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat
Số ví dụ	4	4	4
Số lần chớp mắt (1 phút sau khi nhỏ mắt)	1,0±1,2	2,5±2,4	1,8±1,5
các dấu hiệu có liên quan đến đau (sau 1 đến 5 phút kể từ khi nhỏ mắt)	-	2 ví dụ có biểu hiện mắt lim dim (10 giây và 3 giây)	-
	1 ví dụ (15 giây)	4 ví dụ (từng lúc)	1 ví dụ (10 giây)

[Bảng 3]

Công thức	Chất dẫn	công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/không chứa chất tạo chelat	công thức chứa 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri/chứa edetat
Số ví dụ	4	4	4
Số lần chớp mắt (1 phút sau khi nhỏ)	1,5±1,7	2,8±1,7	2,0±2,4
các dấu hiệu có liên quan đến đau (sau 1 đến 5 phút kể từ khi nhỏ mắt)	-	2 ví dụ có biểu hiện mắt lim dim (10 giây × 5 lần và 6 giây)	-
	1 ví dụ (5 giây)	3 ví dụ (từng lúc hoặc liên tục)	-

Như được thấy rõ ràng từ các bảng 2 và 3, đối với công thức không chứa chất tạo chelat, mắt lim dim cũng được quan sát thấy ở hai trong số bốn ví dụ ở thời điểm 1 phút sau khi nhỏ mắt trong trường hợp 3% (trọng lượng/thể tích) hoặc 8% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri được sử dụng. Xu hướng này còn rõ rệt hơn sau 1 đến 5 phút kể từ khi nhỏ. Ngược lại, đối với công thức chứa edetat, mắt lim dim/mắt nhắm được quan sát thấy ở một trong số bốn ví dụ sau 1 đến 5 phút kể từ khi nhỏ chỉ trong trường hợp 3% (trọng lượng/thể tích) diquafosol natri được sử dụng, nhưng tần suất xuất hiện là gần bằng với tần suất xuất hiện của nhóm sử dụng chất dẫn.

Bàn luận

Như được mô tả trên đây, đối với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol, có ý kiến cho rằng mắt lim dim/mắt nhắm là các dấu hiệu có liên quan đến đau xuất hiện với tần suất cao ở mô hình phù chột biểu mô giác mạc do n-heptanol gây ra có biểu hiện rối loạn biểu mô giác mạc giống như rối loạn thường thấy ở các bệnh nhân bị khô mắt, trong khi việc bổ sung chất tạo chelat vào dung dịch nhỏ mắt này giúp làm giảm tần suất xuất hiện các biến cố này đến mức đạt được ở trường hợp sử dụng chất dẫn. Nói cách khác, được cân nhắc rằng việc bổ sung chất tạo chelat giúp làm giảm kích ứng ở mắt như là một tác dụng phụ được quan sát thấy với tần suất nhất định nếu dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat được nhỏ cho bệnh nhân bị khô mắt.

Thử nghiệm hiệu quả bảo quản

Thử nghiệm hiệu quả bảo quản được tiến hành để khẳng định tác động của chất tạo chelat đến hiệu quả bảo quản dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol.

Quy trình bào chế mẫu

- Công thức không chứa chất tạo chelat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, và 0,0036g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm

thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

- Công thức chứa 0,01% (trọng lượng/thể tích) edetat

3g diquafosol natri, 0,2g natri hydro phosphat, 0,41g natri clorua, 0,15g kali clorua, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,0024g benzalkoni clorua được hòa tan trong nước sao cho thể tích dung dịch thu được là 100ml, bổ sung chất điều chỉnh pH vào hỗn hợp này để điều chỉnh pH đến mức nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,8 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến mức nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm hiệu quả bảo quản được tiến hành theo phương pháp thử nghiệm hiệu quả bảo quản được nêu trong dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 15. Đối với thử nghiệm này, các vi sinh vật thử nghiệm sau được sử dụng: *Escherichia Coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*), và *Aspergillus braziliensis* (*A. braziliensis*).

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng 4.

[Bảng 4]

Thành phần			công không chất tạo	thức chứa chelate	công chứa edetate
diquafosol natri			3%		3%
natri hydro phosphat			0,2%		0,2%
natri clorua			0,41%		0,41%
kali clorua			0,15%		0,15%
natri edetat hydrat			-		0,01%
benzalkoni clorua			0,0036%		0,0024%
Các kết quả thử nghiệm (mức giảm số vi sinh vật sống theo hàm lôga)	E. coli	2 tuần	N.D.		N.D.
		4 tuần	N.D.		N.D.
	P. aeruginosa	2 tuần	N.D.		N.D.
		4 tuần	4.2		N.D.
	S. aureus	2 tuần	N.D.		N.D.
		4 tuần	N.D.		N.D.
	C. albicans	2 tuần	5.6		>4.3
		4 tuần	N.D.		N.D.
	A. braziliensis	2 tuần	3.0		2.9
		4 tuần	5.1		>4.4
Kết luận			Không qua*		Qua

N.D.: không được phát hiện

*Công thức không chứa chất tạo chelat không qua được tiêu chí thử nghiệm vì sự phát triển *P. aeruginosa* được phát hiện thấy ở tuần thứ tư.

Các kết quả thử nghiệm trong bảng 4 thể hiện số vi sinh vật sống sót giảm đến mức nào trong thử nghiệm này so với số vi sinh vật được cấy, dựa trên mức giảm số vi sinh vật sống theo hàm lôga. Ví dụ, số vi sinh vật sống nhỏ hơn 10 lần thể hiện số vi sinh vật sống sót trong thử nghiệm giảm xuống 10% so với số vi sinh vật được cấy.

Như được thể hiện trong bảng 4, công thức không chứa chất tạo chelat không qua được tiêu chí (loại IA) của thử nghiệm hiệu quả bảo quản của được điển Nhật Bản ngay cả khi nồng độ của benzalkoni clorua được sử dụng làm chất bảo quản bằng 0,0036% (trọng lượng/thể tích). Ngược lại, công thức chứa edetat qua được tiêu chí nêu trên ngay cả khi nồng độ của benzalkoni clorua được sử dụng bằng 0,0024% (trọng lượng/thể tích). Do đó, công thức chứa edetat thể hiện hiệu quả bảo quản tăng đáng kể so với công thức không chứa chất tạo chelat.

Bàn luận

Các kết quả trên đây gợi ý rằng việc bổ sung chất tạo chelat vào dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol làm tăng đáng kể hiệu quả bảo quản dung dịch. Nói cách khác, có ý kiến cho rằng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cho phép giảm nồng độ chất bảo quản trong dung dịch nhỏ mắt so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat.

Các ví dụ về quy trình bào chế

Các ví dụ về quy trình bào chế được đưa ra nhằm mô tả dược phẩm theo sáng chế cụ thể hơn. Tuy nhiên sáng chế không chỉ bị giới hạn ở các ví dụ về quy trình bào chế này.

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

trong 100ml

diquafosol natri

3g

natri hydro phosphat	0,1 đến 0,5g
natri clorua	0,01 đến 1g
kali clorua	0,01 đến 1g
natri edetat hydrat	0,0001 đến 0,1g
Nước tinh khiết vô trùng	vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác được nêu trên được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và trộn hỗn hợp này thích hợp sao cho có thể bào chế được dung dịch nhỏ mắt này.

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

trong 100ml

diquafosol natri	3g
natri hydro hydrat	0,1 đến 0,5g
natri clorua	0,01 đến 1g
kali clorua	0,01 đến 1g
BAK-C ₁₂	0,1 đến 10g
natri edetat hydrat	0,0001 đến 0,1g
nước tinh khiết vô trùng	vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác nêu trên được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn thích hợp sao cho có thể bào chế được dung dịch nhỏ mắt này.

Ví dụ công thức 3: dung dịch nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml

diquafosol natri	3g
natri hydro phosphat	0,1 đến 0,5g
natri clorua	0,01 đến 1g

kali clorua	0,01 đến 1g
BAK-C ₁₂	0,1 đến 10g
axit xitric monohydrat	0,0001 đến 0,1g
Nước tinh khiết vô trùng	vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác nêu trên được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn thích hợp sao cho có thể bào chế được dung dịch nhỏ mắt này.

Ví dụ công thức 4: dung dịch nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích))
trong 100ml

diquafosol natri	3g
natri hydro phosphat	0,1 đến 0,5g
natri clorua	0,01 đến 1g
kali clorua	0,01 đến 1g
BAK-C ₁₂	0,1 đến 10g
natri metaphosphat	0,0001 đến 0,1g
nước tinh khiết vô trùng	vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác nêu trên được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn thích hợp sao cho dung dịch nhỏ mắt này có thể được bào chế.

Ví dụ công thức 5: dung dịch nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích))
trong 100ml

diquafosol natri	3g
natri hydro phosphat	0,1 đến 0,5g
natri clorua	0,01 đến 1g
kali clorua	0,01 đến 1g

BAK-C ₁₂	0,1 đến 10g
natri polyphosphat	0,0001 đến 0,1g
nước tinh khiết vô trùng	vừa đủ

Diquafosol natri và các thành phần khác nêu trên đây được bổ sung vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn thích hợp sao cho dung dịch nhỏ mắt này có thể được bào chế.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Đối với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), thì việc tạo thành kết tủa không hòa tan trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol trong quá trình bảo quản dung dịch này, cũng như là việc giảm hiệu suất lọc trong quá trình sản xuất (quá trình vô trùng bằng cách lọc), được ức chế. Hơn thế nữa, trong dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat, việc làm giảm kích ứng ở mắt và việc tăng hiệu quả bảo quản đã được khẳng định, so với dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol không chứa chất tạo chelat. Do đó, sáng chế thu được các đặc tính lý hóa mà ổn định trong suốt quá trình sản xuất và phân phối cũng như là quá trình bảo quản bởi bệnh nhân, cho phép giảm kích ứng ở mắt, và cũng có hiệu quả bảo quản tốt. Cụ thể là, vì giảm hiệu suất lọc trong quá trình sản xuất (quá trình vô trùng bằng cách lọc) bị ức chế, nên dung dịch nhỏ mắt chứa diquafosol chứa chất tạo chelat có thể được vô trùng bằng cách lọc hiệu quả trong quá trình sản xuất, nhờ đó góp phần giảm chi phí sản xuất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nước nhỏ mắt chứa diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) và chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) và tùy ý chứa ít nhất một trong số chất bảo quản, chất đệm, chất làm đẳng trương, chất hoạt động bề mặt hoặc chất điều chỉnh độ pH, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyl 40 stearat và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen.
2. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit pyrophosphoric, axit polyphosphoric, axit malic, axit tartric, axit phytic, và muối của chúng.
3. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit edetic, axit xitric, axit metaphosphoric, axit polyphosphoric, và muối của chúng.
4. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat là muối của axit edetic.
5. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).
6. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).
7. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó diquafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 10% (trọng lượng/thể tích).
8. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó diquafosol hoặc muối của nó

trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ bằng 3% (trọng lượng/thể tích).

9. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất tạo chelat này là muối của axit edetic, chất tạo chelat trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và diquaafosol hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt này có nồng độ bằng 3% (trọng lượng/thể tích).

10. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó dung dịch nhỏ mắt này chứa chất bảo quản.

11. Phương pháp bào chế dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn diquaafosol hoặc muối của nó và chất tạo chelat với lượng mà thu được nồng độ cuối cùng của chất tạo chelat trong dung dịch nước nhỏ mắt này nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), để thu được dung dịch nước trong đó sự tạo thành kết tủa không hòa tan được ức chế.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này bao gồm bước lọc dung dịch nước thu được qua màng lọc vô trùng có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 μm .

13. Phương pháp ức chế sự tạo thành các chất kết tủa không hòa tan trong dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

14. Phương pháp điều chế dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung chất tạo chelat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

15. Phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung chất tạo chelat ở

nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) vào dung dịch nước nhỏ mắt này.

16. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất đệm là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri phosphat, natri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, natri axetat, và axit epsilon aminocaproic.

17. Dung dịch nước nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó chất làm đẳng trương là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, kali clorua, và glyxerin đậm đặc.

FIG.1

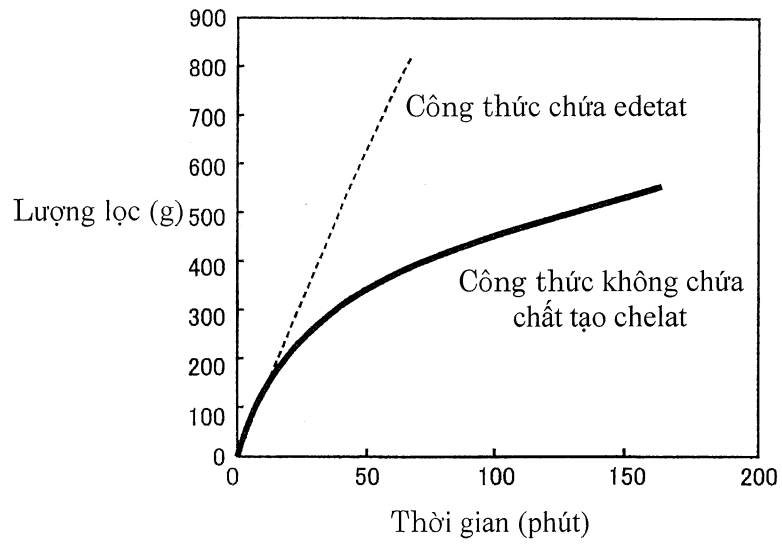


FIG.2

