



(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)



1-0029278

(51)<sup>7</sup> A61K 47/32; A61K 31/661; A61K 9/06; (13) B  
A61K 9/00; A61K 31/352; A61K 47/00

- (21) 1-2016-04364 (22) 16/04/2015  
(86) PCT/JP2015/061670 16/04/2015 (87) WO 2015/159942 A1 22/10/2015  
(30) 2014-085664 17/04/2014 JP  
(45) 25/08/2021 401 (43) 27/02/2017 347A  
(73) 1. SEED CO., LTD. (JP)  
40-2, Hongo 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138402 (JP)  
2. SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
1-9, Kawaramachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0048, JAPAN  
(72) OBATA, Haruka (JP); SHOJI, Kiyoshi (JP); YAMAZAKI, Yoshiko (JP);  
MATSUNAGA, Toru (JP); SATO, Takao (JP); ASAYAMA, Wakiko (JP);  
YASUEDA, Shinichi (JP).  
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

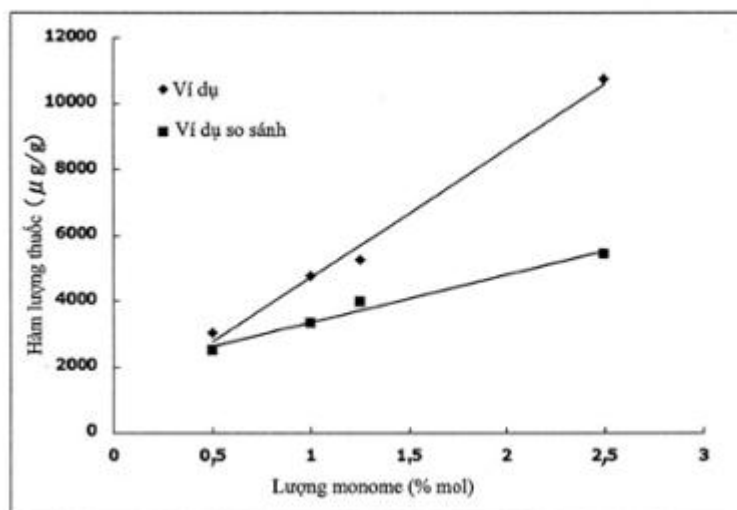
#### (54) KÍNH ÁP TRÒNG CHỨA THUỐC DẠNG ANION

(57) Sáng chế đề cập đến kính áp tròng chứa thuốc dạng anion bao gồm: (1) thuốc dạng anion; và (2) copolyme mà chứa, làm thành phần cấu thành, ít nhất một monome cation bao gồm metacryloxyetyl dimetylbenzyl amoni clorua, ít nhất một monome ưa nước, ít nhất một monome liên kết ngang, và tùy ý ít nhất một monome kỵ nước,

trong đó tỷ lệ trộn của monome cation là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15 % mol so với 1 mol của monome ưa nước,

trong đó kính áp tròng chứa thuốc dạng anion là hydrogel,

trong đó ít nhất một monome ưa nước là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm chỉ gồm hydroxymetyl (met)acrylat, 2-hydroxyetyl (met)acrylat, 2-hydroxypropyl (met)acrylat, 2,3-dihydroxypropyl (met)acrylat, 2-polyetylen glycol mono(met)acrylat, 2-polypropylen glycol (met)acrylat, N,N-dimetyl (met)acrylamit, N,N-dietyl (met)acrylamit và N-vinylpyrrolidon.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các việc tiêm vào dịch kính, gắn các nút điểm lệ, việc dùng thuốc đã được biết đến trong số khác như các kỹ thuật trị liệu cho các chứng rối loạn ở mắt như bệnh tăng nhãn áp và khô mắt. Tuy nhiên, các việc tiêm vào dịch kính và gắn các nút điểm lệ là các liệu pháp mà xâm lấn vào mắt và do đó chúng đi kèm các vấn đề như các vấn đề đem lại sự đau đớn, cảm giác có vật lạ, v.v. với người bệnh. Mặt khác, việc dùng thuốc có thể làm phát sinh vấn đề làm không đạt được các hiệu quả mong đợi phụ thuộc vào liều lượng và phương pháp dùng thuốc được chọn cho người bệnh. Các nỗ lực khác nhau đã được thực hiện để tìm ra các biện pháp dùng thuốc mà tạo ra các hiệu quả trị liệu đáng kể.

Khi dùng thuốc bằng cách nhỏ thuốc, thuốc được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt được dùng và nhỏ vào mắt được pha loãng nhanh chóng với nước mắt và thoát ra bằng đường lệ. Do đó, để giữ nồng độ thuốc ở mức hiệu quả, liều lượng lớn được bổ sung vào dung dịch nhỏ mắt và/hoặc dung dịch nhỏ mắt được dùng thường xuyên là cần thiết. Do đó cả hai đem lại gánh nặng cho bệnh nhân.

Ngoài ra, việc dùng thuốc với người đeo kính áp tròng bằng cách nhỏ thuốc có thể gây ra các ảnh hưởng xấu như sự biến dạng hình dạng và/hoặc sự giảm chất lượng của kính áp tròng. Hơn nữa, một số chất khử trùng mà thường chứa trong thuốc nhỏ mắt có sẵn trên thị trường có nguy cơ làm tiến triển sự dị ứng do sự hấp thụ vào kính áp tròng. Do đó, các liệu pháp được có sử dụng việc nhỏ thuốc là không thích hợp với người đeo kính áp tròng.

Xét đến các trường hợp nêu trên, kỹ thuật sử dụng hệ thống dẫn truyền

thuốc (DDS-drug delivery system) mà dẫn truyền thuốc đến các mô mắt của mắt người bệnh bằng cách đeo kính được thực hiện để chứa thuốc trị liệu trước, hoặc các kính áp tròng chứa thuốc, đã được bộc lộ với mục đích điều trị người bệnh đeo kính áp tròng theo cách an toàn, đơn giản và dễ dàng.

Các gel polyme đã biết mà áp dụng được với kính áp tròng chứa thuốc trị liệu bao gồm các gel polyme có muối amoni bậc bốn ở mạch bên của chúng để nó hấp thụ và giữ thuốc dạng anion (xem Tài liệu sáng chế 1 được liệt kê dưới đây, mà được kết hợp bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này toàn bộ nội dung của nó) và các gel polyme được tạo ra thể hiện tỷ lệ mol chênh lệch giữa monome anion và monome cation của chúng, mà là các thành phần của hydrogel, nhằm làm cho các monome cation quá mức được liên kết với thuốc dạng anion bởi liên kết ion (xem Tài liệu sáng chế 2 được liệt kê dưới đây, mà được kết hợp bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này toàn bộ nội dung của nó).

Tài liệu tình trạng kỹ thuật

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn Patent Nhật Bản số 06-145456

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn Patent Nhật Bản số 2004-307574

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Các gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 và 2 được tạo ra bằng cách pha trộn monome cation có nhóm cation, mà monome cation được đưa vào như một thành phần của vật liệu nền gel polyme, với các thành phần khác và làm cho thuốc trị liệu dạng anion được chọn được liên kết với nhóm cation nhờ liên kết ion. Hoặc là một trong các gel polyme này như được bộc lộ trong các Tài liệu sáng chế cần chứa monome cation được sử dụng theo lượng

lớn để phù hợp với lượng lớn thuốc trị liệu được chứa bên trong gel.

Tuy nhiên, các monome cation thường có khả năng giữ hơi ẩm cao và do đó, vì tỷ lệ trộn của monome cation chứa trong gel polyme được tăng lên, nên tỷ lệ giữ hơi ẩm của gel polyme thu được là sản phẩm cuối chắc chắn tăng lên. Mặt khác, độ bền của gel polyme giảm xuống khi tỷ lệ giữ hơi ẩm của chúng tăng lên. Do đó, vì hàm lượng thuốc được tăng lên trong gel polyme bằng cách làm tăng tỷ lệ trộn của monome cation, nên có phát sinh vấn đề là độ bền của gel polyme thu được chắc chắn giảm xuống do kết quả của sự tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm của chúng. Về vấn đề này, ví dụ, Tài liệu sáng chế 1 mô tả ở đoạn [0015] rằng monome cation có thể được bổ sung chỉ là 5% mol nhiều nhất so với tổng số lượng của các monome tạo ra gel polyme và độ bền cơ học của gel polyme thu được sẽ giảm xuống nếu monome cation được bổ sung ở trên mức đó.

Ngoài ra, vì gel polyme chứa thuốc giải phóng thuốc nó chứa, hình dạng của gel polyme có thể dễ dàng trở nên bị biến dạng đến mức không mong muốn. Ví dụ, với hợp phần của gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1, gel polyme giữ hình dạng mong muốn trước khi nó giải phóng thuốc do sự tương tác giữa gel polyme và thuốc nhưng, sau khi giải phóng thuốc, hình dạng của gel polyme bị suy thoái đến mức không mong muốn do sự tương tác không còn tồn tại. Sự suy thoái hình dạng sau khi giải phóng thuốc được chứa là đặc biệt đáng kể khi tỷ lệ trộn của các monome cation là cao.

Gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 2 chứa monome anion ngoài monome cation là thành phần của nó. Gel polyme như được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 2 không thể hiện sự suy thoái hình dạng đáng kể bất kỳ sau khi gel polyme giải phóng thuốc chứa trong nó bởi vì monome anion và monome cation được liên kết với nhau trong nó do sự tương tác tĩnh điện giữa chúng và tỷ lệ trộn giữa monome anion và monome cation không bị chênh lệch đáng kể.

Tuy nhiên, tỷ lệ trộn của monome anion và monome cation được đưa vào giới hạn nhất định bởi vì khi chúng được tạo ra thể hiện tỷ lệ chênh lệch đáng kể để cho phép gel polyme có thể chứa thuốc với tỷ lệ hàm lượng cao, có phát sinh nguy cơ là hình dạng của gel polyme bị suy thoái đáng kể sau khi giải phóng thuốc được chứa. Do đó, gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 2 được đi kèm theo vấn đề là tỷ lệ hàm lượng của thuốc nó chứa bị giới hạn.

Như được mô tả ở trên, các gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 và 2 được đưa vào các giới hạn về tỷ lệ hàm lượng của thuốc mà chúng chứa tương ứng. Mặt khác, với mỗi Tài liệu sáng chế, nếu tỷ lệ hàm lượng của thuốc chứa trong gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế được tăng lên, có thể phát sinh vấn đề về sự giảm độ bền gel và độ ổn định hình dạng bị suy thoái khi thuốc được chứa được giải phóng.

Do đó, xét đến các vấn đề của tình trạng kỹ thuật trước đó được nêu ở trên, vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất gel polyme mà có thể làm tăng tỷ lệ hàm lượng thuốc và làm giảm ảnh hưởng không mong muốn về độ bền gel và độ ổn định hình dạng sau khi thuốc giải phóng, so với các gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 và 2, và cũng đề xuất dụng cụ y tế chứa thuốc sử dụng gel polyme.

Các biện pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nỗ lực nghiên cứu chuyên sâu với mục đích giải quyết các vấn đề nêu trên của tình trạng kỹ thuật trước đó và đã nghiên cứu tỉ mỉ mối quan hệ giữa cấu trúc của monome cation cần được sử dụng để tạo ra gel polyme và đặc tính giữ hơi ẩm và độ ổn định hình dạng của gel polyme được tạo ra bằng cách sử dụng monome cation. Do đó, các tác giả sáng chế đã chú ý đến sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl và axit (met)acrylic.

Khi sản phẩm ngưng tụ được dùng như là thành phần của vật liệu nền gel polyme, thì có thể được mong đợi để ngăn chặn sự tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm của gel polyme cần thu được ngay cả khi sản phẩm ngưng tụ được trộn trong vật liệu nền gel polyme ở tỷ lệ trộn cao do hiệu ứng kỵ nước của vòng benzen trong phân tử của chúng. Do đó, các tác giả sáng chế của sáng chế đã điều chế gel chứa thuốc dạng anion, bằng cách sử dụng sản phẩm ngưng tụ làm monome cation, và đã thành công trong việc ngăn chặn các vấn đề nêu trên của các gel polyme được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 và 2 bao gồm sự tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm của vật liệu nền gel polyme do sự tăng lên của tỷ lệ trộn monome cation và sự giảm về độ bền của vật liệu nền có thể cho là do sự tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm. Hơn nữa, các tác giả sáng chế của sáng chế đã phát hiện ra rằng tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng tương tác đẩy giữa vật liệu nền và thuốc ưa nước được chứa.

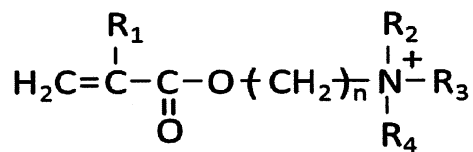
Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi sản phẩm ngưng tụ được trộn làm monome cation với tỷ lệ trộn cao, gel polyme sẽ không gây phát sinh hình dạng bị suy thoái bất kỳ sau khi giải phóng thuốc được chứa và do đó thể hiện độ ổn định hình dạng ưu việt. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện và các thành tựu này.

Do đó, theo sáng chế, có đề xuất dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion bao gồm (1) thuốc dạng anion; và (2) copolyme mà chứa, monome cation bao gồm sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ và monome có khả năng copolyme hóa với sản phẩm ngưng tụ hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ là các thành phần.

Theo sáng chế, tốt hơn là sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic

được biểu diễn bởi công thức tổng quát (I) được thể hiện dưới đây:

công thức hóa học 1



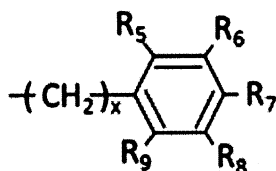
...(I),

(trong đó

R1 là nguyên tử hydro hoặc CH3,

Một hoặc mỗi trong số hai hoặc ba trong số từ R2 đến R4 một cách độc lập là nhóm chức được biểu diễn bởi công thức tổng quát (II) được thể hiện dưới đây:

công thức hóa học 2



... (II),

(trong đó x là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và mỗi trong số từ R5 đến R9 một cách độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ C1 đến C6),

mỗi trong số hai, một hoặc không có phần còn lại từ R2 đến R4 là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ C1 đến C3 và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

Theo sáng chế, tốt hơn là copolyme của (2) như được xác định ở trên còn

chứa monome ưa nước là thành phần, và dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion như được xác định ở trên là hydrogel.

Theo sáng chế, tốt hơn là tỷ lệ trộn của monome cation như được xác định ở trên nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% mol so với 1 mol của monome ưa nước.

Theo sáng chế, tốt hơn là thuốc dạng anion như được xác định ở trên hoặc là dexametason natri phosphat hoặc là natri cromoglicat.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là biểu đồ minh họa mối quan hệ giữa hàm lượng của monome cation và tỷ lệ chứa thuốc của mỗi ví dụ từ ví dụ 1 đến ví dụ 4 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 4.

Fig.2 là biểu đồ minh họa mối quan hệ giữa hàm lượng của monome cation và tỷ lệ chứa thuốc trên mỗi đơn vị của monome cation trong mỗi ví dụ từ 1 đến 3 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 3.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế bao gồm ít nhất (1) thuốc dạng anion và (2) copolyme. Copolyme của (2) chứa ít nhất một monome cation làm các thành phần của chúng bao gồm sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ và monome có khả năng copolyme hóa với sản phẩm ngưng tụ hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ.

Dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế khác biệt ở chỗ monome cation bao gồm sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn



có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic được trộn trong đó là một thành phần của dụng cụ y tế mà hoạt động như một chất mang của thuốc dạng anion. Do sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic tạo ra hiệu ứng kỵ nước, tỷ lệ giữ hơi ẩm của dụng cụ y tế sẽ không tăng lên đáng kể ngay cả khi nó được trộn làm thành phần cho sự polyme hóa ở tỷ lệ trộn cao. Mặt khác, dụng cụ y tế theo sáng chế có thể ngăn chặn sự giảm xuống không mong muốn bất kỳ về độ bền của nó và cũng như sự giải phóng thuốc nó chứa bất kỳ ở mức nồng độ cao ở giai đoạn ban đầu của việc sử dụng chúng vì nó có thể ngăn chặn sự tăng lên bất kỳ về tỷ lệ giữ hơi ẩm của nó nếu nó được tạo ra để chứa thuốc theo lượng lớn do monome cation nó chứa ở tỷ lệ hàm lượng cao mặc dù phạm vi kỹ thuật của sáng chế không bị giới hạn bởi bởi các giả định bất kỳ. Ngoài ra, hình dạng của dụng cụ y tế theo sáng chế không bị suy thoái sau khi giải phóng thuốc nó chứa ngay cả khi sản phẩm ngưng tụ được trộn với tỷ lệ trộn cao làm monome cation. Hơn nữa, ngay cả nếu dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế giải phóng thuốc nó chứa ở mức nồng độ cao, nó không thể hiện bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào về hình dạng của nó sau khi giải phóng thuốc và do đó nó thể hiện độ ổn định hình dạng ưu việt.

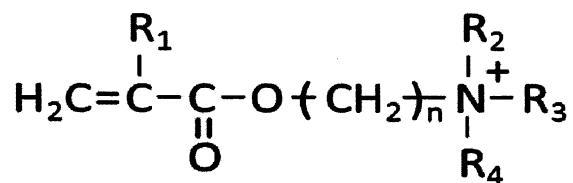
Monome cation cần được sử dụng cho mục đích của sáng chế bao gồm ít nhất sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic hoặc muối của chúng. Sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là một trong số các nhóm alkyl của hợp chất amoni bậc bốn bao gồm nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và các nhóm và nhóm carboxyl của axit (met)acrylic tạo ra cấu trúc ngưng tụ rõ ràng.

Không có các giới hạn cụ thể với phương pháp cần được sử dụng để điều chế sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic. Mặt khác, không nhất thiết phải là phương pháp theo nghĩa đen điều chế sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic nhưng có thể là phương pháp tạo ra chất có cấu trúc rõ ràng được tạo ra bằng cách làm ngưng tụ hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic như là kết quả cuối cùng. Ví dụ, metacryloxyetyl dimethylbenzyl amoni clorua, mà là ví dụ cụ thể về muối của sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic, có sẵn từ MRC UNITEC và có thể được điều chế bằng cách tham khảo công bố đơn Patent Nhật Bản đang chờ xét nghiệm số 06-145456 2001-106732 (mà được kết hợp bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này toàn bộ nội dung của nó).

Đối với mục đích của sáng chế, monome cation như được xác định ở trên có thể là hỗn hợp sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic hoặc muối của chúng và monome có nhóm cation khác nhau.

Theo một phương án cụ thể, ví dụ, sản phẩm ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và axit (met)acrylic có thể là hợp chất có cấu trúc được biểu diễn bởi công thức tổng quát (I) được thể hiện dưới đây:

công thức hóa học 3



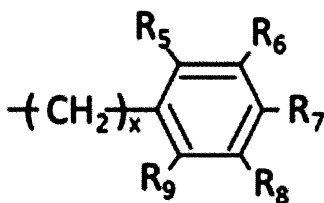
... (I),

(trong đó

R<sub>1</sub> là nguyên tử hydro hoặc CH<sub>3</sub>,

Một hoặc mỗi trong số hai hoặc ba trong số từ R<sub>2</sub> đến R<sub>4</sub> một cách độc lập là nhóm chức được biểu diễn bởi công thức tổng quát (II) được thể hiện dưới đây:

công thức hóa học 4



... (II),

(trong đó x là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và mỗi trong số từ R<sub>5</sub> đến R<sub>9</sub> một cách độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>),

mỗi trong số hai, một hoặc không có phần còn lại trong số từ R<sub>2</sub> đến R<sub>4</sub> là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub> và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

Trong số các hợp chất mà được biểu diễn bởi công thức tổng quát (I), những hợp chất mà có thể được sử dụng một cách thích hợp cho mục đích của

sáng chế là, ví dụ, như hợp chất mà trong đó R1 là nguyên tử hydro hoặc CH<sub>3</sub> và hợp chất gồm từ R2 đến R4 là nhóm benzyl, trong khi mỗi trong số hai phần còn lại là CH<sub>3</sub> hoặc C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> và n là số nguyên hoặc là 1 hoặc là 2. Trong số các hợp chất này, metacryloxyetyl dimethylbenzyl amoni clorua là hợp chất ưu tiên.

Tỷ lệ trộn của monome cation không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là dụng cụ có thể duy trì hình dạng nhất định. Ví dụ, tỷ lệ trộn có thể nằm trong khoảng từ vài % mol đến vài chục % mol so với tỷ lệ trộn của monome ưa nước, mà là thành phần polyme hóa thứ hai như sẽ được mô tả dưới đây. Là ví dụ cụ thể về tỷ lệ trộn của monome cation, tốt hơn là nằm trong khoảng không vượt quá 30% mol so với một mol của monome ưa nước, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% mol (từ 0,005 đến 0,2 mol), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% mol (từ 0,005 đến 0,1 mol). Khi tỷ lệ trộn của monome cation nhỏ hơn 0,5% mol, số lượng của thuốc dạng anion mà dụng cụ y tế theo sáng chế có thể chứa được giảm xuống. Sau đó, việc tạo ra dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion mà có thể cung cấp hiệu quả trị liệu thỏa mãn có thể khó khăn. Mặt khác, khi tỷ lệ trộn của monome cation vượt quá 30% mol, tỷ lệ giữ hơi ẩm của dụng cụ y tế thu được là cao làm cho hình dạng của nó không ổn định và, hơn nữa, dụng cụ y tế không thể duy trì mức độ thỏa mãn của độ bền và sẽ đem lại cảm giác đeo không thoải mái cho người sử dụng khi người sử dụng đeo thực tế.

Dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng hydrogel khi monome ưa nước được trộn làm thành phần polyme hóa thứ hai ngoài monome cation. Monome ưa nước cần được sử dụng cho mục đích của sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là nó có ít nhất một nhóm ưa nước và một nhóm (met)acryloyl hoặc nhóm vinyl trong phân tử và có thể được sử dụng khả thi cho sự polyme hóa. Các ví dụ về các monome ưa

nước mà có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế bao gồm hydroxymetyl (met)acrylat, 2-hydroxyetyl (met)acrylat, 2-hydroxypropyl (met)acrylat, 2,3-dihydroxypropyl (met)acrylat, 2-polyetylenglycol mono(met)acrylat, 2-polypropylenglycol (met)acrylat, N,N-dimetyl (met)acrylamit, N,N-dietyl (met)acrylamit và N-vinyl pyrrolidon. Đối với mục đích của sáng chế, bất kỳ một trong các monome ưa nước này có thể được sử dụng riêng hoặc hai hoặc nhiều monome ưa nước này có thể được sử dụng kết hợp.

Mặc dù tỷ lệ trộn của monome ưa nước không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là polyme được tạo ra bởi sự copolyme hóa với monome ưa nước có thể giữ ở dạng hydrogel, tỷ lệ này thường nằm trong khoảng từ 50 đến 90% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60 đến 80% trọng lượng, của tất cả các thành phần polyme hóa. Khi tỷ lệ trộn của monome ưa nước nhỏ hơn 50% trọng lượng, tính dẻo của dụng cụ y tế thu được sẽ là thấp do đó đem lại cảm giác đeo không thoải mái. Mặt khác, khi tỷ lệ trộn của monome ưa nước vượt quá 90% trọng lượng, monome cation có thể không được trộn theo lượng vừa đủ.

Monome kỵ nước có thể được trộn trong dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế làm thành phần polyme hóa để kiểm soát lưu lượng ra của thuốc dạng anion vào nước mắt trong mắt đeo dụng cụ của người sử dụng. Monome kỵ nước bất kỳ có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế miễn là nó không có bất kỳ nhóm ưa nước nào nhưng có một hoặc nhiều nhóm (met)acryloyl hoặc nhóm vinyl trong phân tử và có thể được sử dụng khả thi cho sự polyme hóa. Các ví dụ về các monome kỵ nước mà có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế bao gồm các monome trên cơ sở (met)acryl như trifloetyl metacrylat, metacryl amit, syloxanyl metacrylat, metyl metacrylat, n-butyl metacrylat, tert-butyl metacrylat, benzyl metacrylat, etylhexyl metacrylat và

lauryl (met)acrylat; và các monome chứa silicon như

$\alpha$ -mono(metacryloyloxymethyl)polydimethyl siloxan,

$\alpha,\omega$ -di(metacryloxymethyl)polydimethyl siloxan,

$\alpha$ -mono(3-metacryloyloxypropyl)polydimethyl siloxan,

$\alpha,\omega$ -di(3-metacryloyloxypropyl)polydimethyl siloxan,

$\alpha$ -mono(3-metacryloyloxybutyl)polydimethyl siloxan,

$\alpha,\omega$ -di(3-metacryloyloxybutyl)polydimethyl siloxan,  $\alpha$ -monovinylpolydimethyl siloxan,  $\alpha,\omega$ -divinylpolydimethyl siloxan, 3-tris(trimethylsiloxy)silylmethyl (met)acrylat, 3-tris(trimethylsiloxy)silylpropyl (met)acrylat, 3-methylbis(trimethylsiloxy)silylmethyl (met)acrylat, 3-methylbis(trimethylsiloxy)silylpropyl (met)acrylat, 3-trimethylsiloxydimethylsilylmethyl (met)acrylat, 3-trimethylsiloxydimethylsilylpropyl (met)acrylat và 3-metyldimetoxysilylpropyl (met)acrylat. Đối với mục đích của sáng chế, bất kỳ một trong các monome kỵ nước bất kỳ có thể được sử dụng riêng hoặc hai hoặc nhiều monome kỵ nước này có thể được sử dụng kết hợp.

Mặc dù tỷ lệ trộn của monome kỵ nước trong dụng cụ y tế theo sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, tỷ lệ này thường nằm trong khoảng từ 0 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 20% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của tất cả các thành phần phân cực. Khi tỷ lệ trộn của monome kỵ nước vượt quá 30% trọng lượng, tính dẻo của dụng cụ y tế thu được sẽ là thấp do đó đem lại cảm giác đeo không thoải mái và do đó tỷ lệ trộn này là không mong muốn.

Monome liên kết ngang có thể được trộn ngoài các thành phần được mô tả ở trên của dụng cụ y tế theo sáng chế cho mục đích tạo ra cấu trúc lưới trong gel polyme và điều chỉnh độ bền cơ học của gel polyme. Không có các giới hạn

cụ thể với monome liên kết ngang cần được sử dụng cho mục đích này miễn là nó là hợp chất có hai hoặc nhiều nhóm (met)acryl hoặc nhóm vinyl trong phân tử. Các ví dụ về các monome liên kết ngang that có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế bao gồm etylenglycol di(met)acrylat, metylen bis(met)acrylamit, 2-hydroxy-1,3-di(met)acryloxypropan và trimetylolpropan tri(met)acrylat. Bất kỳ một trong số các monome liên kết ngang này có thể được sử dụng riêng hoặc hai hoặc nhiều các monome liên kết ngang này có thể được kết hợp để sử dụng.

Mặc dù tỷ lệ trộn của monome liên kết ngang không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 0,3 đến 10% mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 3% mol, so với tổng số mol của các thành phần polyme hóa. Khi tỷ lệ trộn của monome liên kết ngang vượt quá 10% mol, tính dẻo của dụng cụ y tế thu được chứa thuốc dạng anion sẽ là thấp do đó đem lại cảm giác đeo không thoải mái và do đó tỷ lệ trộn này là không mong muốn.

Dụng cụ y tế theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách kết hợp một số bước sản xuất mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật chuyên ngành đã biết. Mặc dù phương pháp sản xuất dụng cụ y tế theo sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, phương pháp này thường bao gồm các bước sau đây: bước điều chế dung dịch hỗn hợp monome bằng cách bổ sung chất khơi mào phản ứng polyme hóa vào hỗn hợp của các thành phần monome của dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion và khuấy và hòa tan nó; bước đặt dung dịch hỗn hợp monome thu được vào khuôn có hình dạng mong muốn và thu được copolyme bằng phản ứng copolyme hóa; bước thu hydrogel bằng cách làm nguội copolyme, tháo nó ra khỏi khuôn, nếu cần, thực hiện thao tác cắt và đánh bóng, và sau đó làm cho copolyme được đúc được hydrat hóa và trương nở; và ngâm hydrogel thu được trong dung dịch chứa thuốc được hòa tan để thu

được dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion giữ thuốc ở bên trong của hydrogel.

Các chất khơi mào phản ứng polyme hóa có thể được sử dụng cho mục đích của sáng chế bao gồm các chất khơi mào phản ứng polyme hóa gốc phổ biến, mà bao gồm các chất khơi mào phản ứng polyme hóa trên cơ sở peroxit như lauroyl peroxit, cumen hydro peroxit và benzoyl peroxit; và các chất khơi mào phản ứng polyme hóa trên cơ sở azo như azo bis dimethylvarelonitril và azo bis isobutylonitril. Bất kỳ một trong số các chất khơi mào phản ứng polyme hóa có thể được dùng riêng hoặc hai hoặc nhiều chất khơi mào phản ứng polyme hóa có thể được kết hợp để sử dụng. Tỷ lệ mà ở đó chất khơi mào phản ứng polyme hóa được bổ sung không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là nó đủ để làm tăng tốc sự copolyme hóa của các monome, mặc dù tốt hơn là nó thường có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 7.000 ppm so với tổng trọng lượng của các monome mà là các thành phần polyme hóa.

Bước thu copolyme có thể được thực hiện thành công bằng cách đặt dung dịch hỗn hợp monome trong khuôn thông thường được làm từ kim loại, thủy tinh hoặc chất dẻo, bịt kín khuôn, tăng nhiệt độ của dung dịch từng bước hoặc liên tục trong bể ổn nhiệt hoặc bể tương tự nằm trong khoảng từ 25 đến 120°C và hoàn thành sự polyme hóa trong thời gian từ 5 đến 120 giờ. Các tia cực tím, tia điện tử, tia gamma hoặc các tia tương tự có thể được sử dụng cho sự polyme hóa. Sự polyme hóa trong dung dịch có thể được thực hiện một cách thích hợp bằng cách bổ sung nước hoặc dung môi hữu cơ vào dung dịch hỗn hợp monome.

Ở bước thu hydrogel, hydrogel có thể thu được sau khi kết thúc sự polyme hóa bằng cách làm nguội polyme được đúc xuống nhiệt độ phòng, tháo polyme ra khỏi khuôn và làm cho polyme được hydrat hóa và trương nở, nếu cần, sau khi thực hiện thao tác cắt và/hoặc đánh bóng. Chất lỏng làm polyme bị



trương nở (dung dịch làm trương nở polyme) có thể thường được chọn từ nước, nước muối, dung dịch đậm đặc trương v.v.. Dung dịch làm trương nở polyme sẽ được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C và polyme được ngâm trong dung dịch làm trương nở polyme trong khoảng thời gian định trước cho đến khi nó đạt đến trạng thái trương nở. Tốt hơn là, các monome mà vẫn chứa trong polyme ở trạng thái không được polyme hóa được loại bỏ khỏi polyme trong quá trình làm trương nở.

Ở bước thu dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion được thực hiện bằng cách ngâm hydrogel thu được bằng các bước được mô tả ở trên vào dung dịch chứa thuốc dạng anion ở trạng thái được hòa tan và thực hiện quá trình khử trùng bằng hơi ở nhiệt độ cao dưới áp suất cao. Thuốc dạng anion sẽ được giữ trong hydrogel bởi liên kết ion giữa thuốc và nhóm cation được tạo ra bởi monome cation, mà là thành phần của hydrogel. Do bước này được thực hiện ở nhiệt độ cao dưới áp suất cao, nó cũng đóng vai trò của quá trình khử trùng bằng cách hấp. Sau đó, kết quả là, người sử dụng có thể đeo dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion an toàn và đầy đủ và dụng cụ y tế có thể được tạo ra mà không cần bước khử trùng bổ sung.

Thuốc dạng anion cần được sử dụng cho mục đích của sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là nó là thuốc có nhóm anion như nhóm sulfo, nhóm carboxyl hoặc nhóm axit phosphoric. Tốt hơn là, các ví dụ về thuốc có nhóm sulfo bao gồm azulen natri sulfonat, dexametason metasulfobenzoat natri và chondroitin sulfat natri. Tốt hơn là, các ví dụ về thuốc có nhóm carboxyl bao gồm natri cromoglicat, kali cromoglicat, bromfenac natri, diclofenac natri, valsartan, dexametason natri phosphat, betametason natri phosphat, moxifloxacin, amlexanox, pranoprofen, norfloxacin, ofloxacin, natri hyaluronat và chondroitin sulfat natri. Tốt hơn là, các ví dụ về thuốc có nhóm

axit phosphoric bao gồm dexametason natri phosphat và betametason natri phosphat. Đối với mục đích của sáng chế, bất kỳ một trong các thuốc dạng anion này có thể được sử dụng riêng hoặc hai hoặc nhiều thuốc dạng anion này có thể được sử dụng kết hợp.

Không có các giới hạn cụ thể với dung môi cần được sử dụng để hòa tan thuốc đối với mục đích của sáng chế. Các ví dụ về các dung môi có thể được sử dụng bao gồm nước, các dung môi ưa nước và hỗn hợp dung môi của nước và dung môi ưa nước. Mặc dù dung môi ưa nước cần được sử dụng cho mục đích của sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, tốt hơn là các ví dụ về các dung môi ưa nước bao gồm các ancol như etanol, metanol, isopropanol và n-butanol, dimetyl sulfoxide và các dung dịch đậm.

Nồng độ của thuốc chứa trong dung dịch thuốc không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ. Mặt khác, nồng độ của thuốc có thể được chọn thích hợp bằng cách xem xét độ hòa tan của thuốc, nồng độ hiệu quả thấp nhất của thuốc cần thiết để thể hiện hiệu quả trị liệu của chúng, nồng độ an toàn cao nhất, v.v. của thuốc.

Dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế có thể có các ứng dụng khác nhau bằng cách điều khiển bằng tay hình dạng của chúng. Cụ thể hơn, nó có thể được sử dụng làm kính mắt như kính áp tròng bằng cách làm nó hiển thị bán kính cong nhất định. Thuốc có thể được phân phối một cách hiệu quả từ bề mặt màng cứng vào mô của mô đoạn sau của mắt bằng cách làm nó hiển thị biên dạng vòng nhẫn mà che khít màng cứng của mắt. Theo cách khác, nó có thể được sử dụng làm phần che cho vết thương hoặc làm thuốc đắp khi nó được tạo ra thể hiện biên dạng tấm.

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ và có thể được thực hiện

theo các phương án khác nhau miễn là các phương án này có thể giải quyết một cách hiệu quả vấn đề được giải quyết bởi sáng chế.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Chuẩn bị dụng cụ y tế chứa thuốc trong các ví dụ từ (1) đến (8)

Trong mỗi ví dụ này, với hỗn hợp chứa 2-hydroxyethylmetacrylat (HEMA-2-hydroxyethylmetacrylate) và metacryloxyetyl dimethylbenzyl amoni clorua (MOEBAC- metacryloxyethyl dimethylbenzyl ammonium chloride), tỷ lệ hàm lượng so với 1 mol của HEMA được liệt kê trong Bảng 1, polyetylen glycol diacrylat (A-200) và azo bis isobutyronitril (AIBN-isobutyronitrile) được bổ sung lần lượt theo 1% mol so với tổng số mol của các monome và 3.000 ppm (bên ngoài) so với tổng trọng lượng của các monome và sau đó chúng được trộn và được khuấy để thu được dung dịch hỗn hợp monome. Dung dịch hỗn hợp monome thu được được đổ vào khuôn và nhiệt độ của dung dịch hỗn hợp được tăng lên nằm trong khoảng từ 30 đến 110°C trong 17 giờ làm cho phản ứng copolyme hóa diễn ra để thu được polyme mong đợi. Polyme thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được tháo ra khỏi khuôn. Sau đó, polyme được ngâm liên tục vào 60°C dung dịch đệm axit phosphoric ẩm chứa etanol trong khoảng 1 giờ và vào dung dịch đệm axit phosphoric cũng trong khoảng 1 giờ và sau đó được ngâm vào nước tinh khiết ở nhiệt độ phòng trong khoảng hơn 2 giờ để thu được hydrogel được hydrat hóa và bị trương nở. Trong mỗi ví dụ từ (1) đến (4), (7) và (8), hydrogel thu được được ngâm vào 0,2% trọng lượng dung dịch chứa nước của dexametason natri phosphat (DSP-dexametasone sodium phosphate) và, trong mỗi ví dụ (5) và (6), hydrogel thu được được ngâm vào 1,0% trọng lượng dung dịch chứa nước của natri cromoglicat (DSCG-sodium cromoglicate). Sau đó, các hydrogel được khử trùng bằng hơi ở nhiệt độ 121°C dưới áp suất cao trong khoảng 30 phút để thu được các dụng cụ cách điệu trong

ví dụ từ (1) đến (8).

Chuẩn bị dụng cụ y tế chứa thuốc trong các ví dụ so sánh từ (1) đến (8)

Trong mỗi ví dụ so sánh từ (1) đến (8), hydrogel được hydrat hóa và bị trương nở được điều chế như trong ví dụ từ (1) đến (8) ngoại trừ metacryl amit propyl trimetyl amoni clorua (MAPTAC-metacryl amide propyl trimethyl ammonium chloride) được sử dụng ở tỷ lệ như được liệt kê trong Bảng 1 thay vì MOEBAC. Trong mỗi ví dụ so sánh từ (1) đến (4) và (7), hydrogel thu được được ngâm trong 0,2% trọng lượng dung dịch chứa nước của DSP và, trong mỗi ví dụ so sánh (5) và (6), hydrogel thu được được ngâm trong 1,0% trọng lượng dung dịch chứa nước của DSCG. Sau đó, các hydrogel được khử trùng bằng hơi ở nhiệt độ 121°C dưới áp suất cao trong khoảng 30 phút để thu được dụng cụ được các điều kiện trong các ví dụ so sánh từ (1) đến (7). Không có dụng cụ cách điều kiện được tạo ra trong ví dụ so sánh (8).

Phương pháp đánh giá các dụng cụ y tế được làm thích ứng với việc giải phóng thuốc dạng anion được duy trì liên tục

#### (1) Phép đo Tỷ lệ giữ hơi ẩm

Sau khi chứa thuốc dạng anion, dụng cụ cách điều kiện trong mỗi ví dụ từ (1) đến (8) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (7) được lấy ra khỏi dung dịch thuốc và hơi ẩm quá mức được lau đi. Sau đó, trọng lượng (W1) của dụng cụ chứa hơi ẩm được đo. Sau đó, dụng cụ được làm khô bằng máy làm khô ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 24 giờ và sau đó trọng lượng (W2) của dụng cụ được đo lại. Tỷ lệ giữ hơi ẩm của dụng cụ được xác định bằng cách sử dụng công thức toán học được thể hiện dưới đây.

$$\text{tỷ lệ giữ hơi ẩm (\% trọng lượng)} = [(W1 - W2) / W1] \times 100$$

#### (2) Phép đo lượng chứa Thuốc dạng anion

Sau khi chứa thuốc dạng anion, dụng cụ cách điệu trong mỗi ví dụ từ (1) đến (8) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (7) được ngâm trong nước muối và được để ở nhiệt độ phòng trong khoảng 72 giờ để làm cho dụng cụ giải phóng dần dần thuốc chứa trong bên trong đó vào nước muối. Sau khi sự giải phóng thuốc dạng anion được duy trì liên tục, thuốc dạng anion trong nước muối được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC-high performance liquid chromatography, có sẵn từ JASCO Corp. Tokyo, Nhật Bản) theo phương pháp được chấp nhận thông thường. Trị số thu được được sử dụng là tỷ lệ hàm lượng thuốc dạng anion ( $\mu\text{g/g}$ ) của dụng cụ.

### (3) Độ bền kéo

Mỗi mẫu thử được điều chỉnh theo Phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn về các đặc tính bền kéo của các chất dẻo (JIS K 7113) và mỗi dụng cụ cách điệu trong các ví dụ từ (1) đến (8) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (7) mà được đưa vào trong thuốc và bị trương nở được thử nghiệm về độ bền kéo.

○: không nhỏ hơn 1,5 MPa

×: nhỏ hơn 1,5 MPa

### (4) Độ ổn định hình dạng

Sau khi việc giải phóng thuốc được duy trì liên tục, hình dạng của mỗi dụng cụ cách điệu trong các ví dụ từ (1) đến (8) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (7) được kiểm tra bằng mắt thường bởi máy phân tích kích thước.

○: vòng tròn thực mà không có sự không đều trên bề mặt

×: không phải vòng tròn thực và/hoặc có sự không đều trên bề mặt

Bảng 1

|                  |                                    | (1)  | (2)  | (3)  | (4)   | (5)   | (6)   | (7)   | (8)                 |
|------------------|------------------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| Ví dụ            | MOEBAC<br>(% mol)                  | 0,5  | 1    | 1,25 | 2,5   | 5     | 10    | 15    | 20                  |
|                  | tỷ lệ giữ hơi<br>ấm (%)            | 37,2 | 37,1 | 37,4 | 37,9  | 37,7  | 38,0  | 41,1  | 44,6                |
|                  | Thuốc                              | DSP  | DSP  | DSP  | DSP   | DSCG  | DSCG  | DSP   | DSP                 |
|                  | Tỷ lệ hàm<br>lượng thuốc<br>(µg/g) | 3039 | 4769 | 5258 | 10753 | 31534 | 44120 | 47200 | 64322               |
|                  | độ bền<br>(MPa)                    | 2,34 | 2,29 | 2,26 | 2,12  | 2,01  | 1,72  | 1,64  | 1,56                |
|                  |                                    | O    | O    | O    | O     | O     | O     | O     | O                   |
|                  | Độ ổn định                         | O    | O    | O    | O     | O     | O     | O     | O                   |
| Ví dụ<br>So sánh | MOEBAC<br>(% mol)                  | -    | -    | -    | -     | -     | -     | -     | -                   |
|                  | MAPTAC<br>(% mol)                  | 0,5  | 1    | 1,25 | 2,5   | 5     | 10    | 15    | 20                  |
|                  | tỷ lệ giữ hơi<br>ấm (%)            | 38,8 | 40,5 | 41,1 | 42,6  | 45,5  | 52,7  | 59,4  | Không thể<br>tạo ra |
|                  | Thuốc                              | DSP  | DSP  | DSP  | DSP   | DSCG  | DSCG  | DSP   | -                   |
|                  | Tỷ lệ hàm<br>lượng thuốc<br>(µg/g) | 2508 | 3328 | 3974 | 5445  | 21558 | 36323 | 40120 | -                   |
|                  | độ bền<br>(MPa)                    | 2,33 | 2,18 | 2,11 | 1,70  | 1,43  | 1,06  | 0,76  | -                   |
|                  |                                    | O    | O    | O    | O     | ×     | ×     | ×     | -                   |
|                  | Độ ổn định                         | O    | O    | O    | O     | O     | O     | ×     | -                   |

Những chữ viết tắt trong Bảng 1 viết tắt cho các cụm từ được mô tả dưới đây.

HEMA: 2-hydroxyetyl metacrylat

MOEBAC: metacryloxyetyl dimetylbenzyl amoni clorua

MAPTAC: metacryl amit propyl trimetyl amoni clorua

A-200: polyetylenglycol diacrylat

AIBN: azo bis isobutylonitril

DSP: dexametason natri phosphat

DSCG: natri cromoglicat

Trong mỗi ví dụ từ (1) đến (8), nếu tỷ lệ trộn của monome cation được tăng lên nằm trong khoảng từ 0,5 và 20% mol, kết quả tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm là nhỏ bằng 19,9% toàn bộ. Do đó, độ bền của dụng cụ được duy trì (tỷ lệ giảm: 33,3%) và hình dạng không thể hiện sự thay đổi bất kỳ khi giải phóng thuốc dạng anion.

Mặt khác, trong mỗi ví dụ so sánh từ (1) đến (7), trường hợp mà monome cation được trộn ở tỷ lệ giống như tỷ lệ trong mỗi ví dụ, tỷ lệ tăng lên về tỷ lệ giữ hơi ẩm là lớn bằng 53,1%, mà cao hơn nhiều so với tỷ lệ trong các ví dụ, bởi vì monome cation được sử dụng để nó không có vòng benzen trong phân tử. Do đó, dụng cụ thể hiện sự giảm độ bền đáng kể (tỷ lệ giảm: 67,4%) và độ ổn định hình dạng có xu hướng bị suy thoái sau khi giải phóng thuốc dạng anion được chứa.

Hơn nữa, khi các dụng cụ trong các ví dụ và các ví dụ so sánh được tạo ra để chứa monome cation ở cùng tỷ lệ mol, các dụng cụ trong các ví dụ, trong đó monome cation có vòng benzen trong phân tử được dùng, được đưa vào trong thuốc dạng anion với tỷ lệ cao hơn nếu so với các dụng cụ trong các ví dụ so sánh, trong đó monome cation không có vòng benzen trong phân tử được sử dụng. Thực tế này cũng được thấy rõ từ Fig.1 thể hiện biểu đồ minh họa mối quan hệ giữa hàm lượng của monome cation và lượng thuốc chứa trong mỗi dụng cụ trong các ví dụ từ (1) đến (4) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (4), cả hai

trong số này thể hiện mức độ bền nhất định. Như được thấy từ Fig.1, các dụng cụ trong các ví dụ đã thể hiện sự gia tăng lớn về số lượng tiêu thụ thuốc do các hàm lượng của các monome được sử dụng cho chúng nếu so với thiết bị trong các ví dụ so sánh.

Fig.2 thể hiện biểu đồ minh họa mối quan hệ giữa hàm lượng của monome cation và số lượng của thuốc tiêu thụ trên mỗi đơn vị của monome cation ở mỗi thiết bị mẫu trong các ví dụ từ (1) đến (3) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (3). Như được thấy từ Fig.2, rõ ràng là số lượng của thuốc tiêu thụ trên mỗi đơn vị của monome cation ít chịu ảnh hưởng bởi hàm lượng của monome cation ở các dụng cụ trong các ví dụ từ (1) đến (3), so với các ví dụ so sánh từ (1) đến (3). Do đó, nó đã chứng minh rằng số lượng của thuốc tiêu thụ có thể được tăng lên chắc chắn trong mỗi ví dụ bằng cách làm tăng hàm lượng của monome cation mà dụng cụ chứa nếu so với các ví dụ so sánh sao cho dụng cụ y tế thể hiện mức mong muốn của thuốc tiêu thụ có thể được thiết kế và sản xuất dễ dàng hơn nhiều bằng cách sử dụng kỹ thuật trong các ví dụ nếu so với các ví dụ so sánh.

Như được mô tả ở trên, bằng cách sử dụng monome cation có vòng benzen trong phân tử của chúng là một thành phần của chất mang thuốc, sáng chế có thể tạo ra dụng cụ y tế mà thể hiện cả về độ ổn định hình dạng cao sau khi giải phóng thuốc được chứa và hiệu quả trị liệu đáng kể bởi vì số lượng của thuốc dụng cụ chứa có thể được tăng lên mà không làm phát sinh tỷ lệ giữ hơi ẩm tăng lên và sự suy thoái độ bền.

#### Khả năng ứng dụng công nghiệp

Dụng cụ y tế theo sáng chế có thể được tạo ra để tiêu thụ số lượng thuốc mong muốn theo cách có kiểm soát và thể hiện độ bền gel ưu việt và độ ổn định hình dạng đáng kể sau khi giải phóng thuốc được chứa để nó có sự an toàn cao



với người đeo dụng cụ và có thể tạo ra hiệu quả trị liệu ưu việt. Nó có thể góp phần vào sức khỏe con người và phúc lợi xã hội.

### **Hiệu quả đạt được của sáng chế**

Dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế, bằng cách dùng chất ngưng tụ của hợp chất alkyl amoni bậc bốn có nhóm aralkyl và axit (met)acrylic làm monome cation, dụng cụ y tế có thể không có sự suy thoái độ bền đáng chú ý của vật liệu nền gel ngay cả khi dụng cụ y tế được tạo ra bằng cách sử dụng monome cation ở tỷ lệ trộn cao và được tạo ra để chứa thuốc dạng anion ở mức nồng độ cao, và độ ổn định hình dạng ưu việt để hình dạng của nó không bị suy thoái sau khi giải phóng thuốc dạng anion được chứa.

Do đó, được mong đợi là, bằng cách sử dụng dụng cụ y tế chứa thuốc dạng anion theo sáng chế, việc điều trị các bệnh về mắt có thể được thực hiện một cách hiệu quả, và cảm giác có vật lạ với người đeo chúng và ngoài ra các ảnh hưởng xấu mà có thể tác động đến các đặc tính quang học có thể được ngăn chặn vì sự thay đổi hình dạng giữa trước khi và sau khi giải phóng thuốc dạng anion được chứa là rất nhỏ.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kính áp tròng chứa thuốc dạng anion bao gồm:

(1) thuốc dạng anion; và

(2) copolyme mà chứa, làm thành phần cấu thành, ít nhất một monome cation bao gồm metacryloxyetyl dimethylbenzyl amoni clorua, ít nhất một monome ưa nước, ít nhất một monome liên kết ngang, và tùy ý ít nhất một monome kỵ nước,

trong đó tỷ lệ trộn của monome cation là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15 % mol so với 1 mol của monome ưa nước,

trong đó kính áp tròng chứa thuốc dạng anion là hydrogel,

trong đó ít nhất một monome ưa nước là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxymetyl (met)acrylat, 2-hydroxyetyl (met)acrylat, 2-hydroxypropyl (met)acrylat, 2,3-dihydroxypropyl (met)acrylat, 2-polyetylenglycol mono(met)acrylat, 2-polypropylenglycol (met)acrylat, N,N-dimetyl (met)acrylamit, N,N-dietyl (met)acrylamit và N-vinylpyrrolidon.

2. Kính áp tròng chứa thuốc dạng anion theo điểm 1, trong đó thuốc dạng anion hoặc là dexametason natri phosphat hoặc natri cromoglicat.

3. Kính áp tròng chứa thuốc dạng anion theo điểm 1, trong đó kính áp tròng chứa thuốc dạng anion được khử trùng bằng cách hấp.

4. Kính áp tròng chứa thuốc dạng anion theo điểm 1, trong đó kính áp tròng chứa thuốc dạng anion được khử trùng bằng hơi.

FIG.1

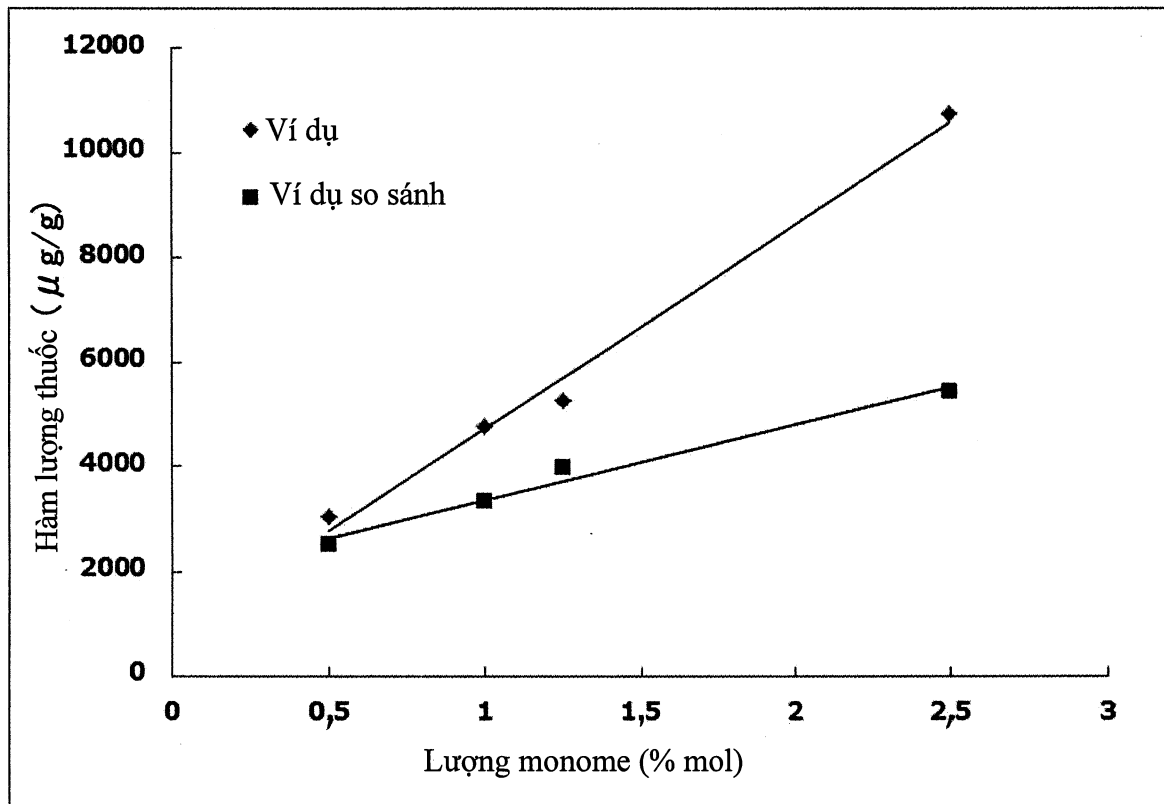


FIG.2

