



(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)



1-0031731

(51)⁷ A61K 9/00; C08L 5/08; C08L 5/00;
A61K 47/36

(13) B

(21) 1-2017-01221

(22) 28/10/2015

(86) PCT/IB2015/058300 28/10/2015

(87) WO2016/067210 06/05/2016

(30) PCT/EP2014/073246 29/10/2014 EP

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/07/2017 352A

(73) LABORATOIRE MEDIDOM SA (CH)

Enetriederstrasse, 44 CH-6060 Sarnen, Switzerland

(72) BOSSY, Leila Yolanda (CH); DI NAPOLI, Alessandro (CH).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM CHỨA NƯỚC ĐƯỢC KHỬ TRÙNG
BẰNG NHIỆT, CHẾ PHẨM NƯỚC CHỨA CHITOSAN THU ĐƯỢC NHỜ QUY
TRÌNH NÀY, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt, chế phẩm chứa nước chứa chitosan thu được nhờ quy trình này, và dược phẩm chứa chế phẩm này. Chế phẩm chứa nước chứa chitosan được tạo thành theo sáng chế là dung dịch trong, nhớt và ổn định ở pH gần trung tính sau khi được khử trùng bằng nhiệt. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm này, bao gồm sử dụng chế phẩm để phòng và điều trị hội chứng khô mắt và bệnh viêm khớp hoặc các rối loạn khớp khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt, chế phẩm nước chứa chitosan thu được nhờ quy trình này, và dược phẩm chứa chế phẩm này. Chế phẩm nước chứa chitosan được tạo thành theo sáng chế là dung dịch trong, nhớt và ổn định ở pH gần trung tính sau khi được khử trùng bằng nhiệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chitosan là một dẫn xuất của kitin thu được bằng cách khử axetyl hóa kitin, trong đó nhóm axetyl ($-\text{COCH}_3$) được thế bởi nhóm amin ($-\text{NH}_2$), chitosan còn được gọi là poly(N-axetyl-D-glucosamin) vốn là một polyme sinh học có trong tự nhiên.

Chitosan chứa nhóm amin tự do ($-\text{NH}_2$) và nhóm axetyl, và có thể được đặc trưng bởi tỷ lệ của đơn vị N-axetyl-D-glucosamin và đơn vị D-glucosamin, được thể hiện bởi mức độ khử axetyl hóa của kitin polyme axetyl hóa hoàn toàn.

Các tham số của chitosan có ảnh hưởng đến các tính chất quan trọng như độ tan và độ nhớt là mức độ khử axetyl hóa vốn có thể được hiểu là tỷ lệ các đơn phân (monome) khử axetyl hóa và trọng lượng phân tử trung bình.

Chitosan được biết là có khả năng phân hủy sinh học, có khả năng tương thích sinh học, có đặc tính keo sinh học, hoạt tính kìm hãm vi khuẩn, và còn có thể thúc đẩy mau lành vết thương, thúc đẩy hấp thu thuốc và thúc đẩy tái tạo mô.

Do các tính chất nội tại được đề cập ở trên, chitosan được ứng dụng nhiều trong lĩnh vực mỹ phẩm và dược phẩm, cụ thể như ứng dụng trong thuốc chữa bệnh về mắt, thuốc phục hồi, hoặc dùng để chữa lành vết thương.

Do những tính chất có lợi và khả năng ứng dụng của chitosan, đã có nhiều thử nghiệm nhằm sản xuất chế phẩm vô trùng và ổn định chứa chitosan.

Sáng chế WO 97/007139 đề cập đến quy trình khử trùng chế phẩm polisaccarit chứa chitosan không tan trong nước mà về cơ bản không làm phân hủy polisaccarit. Theo quy trình này, chitosan không tan trong nước đầu tiên được phân tán trong nước, tiếp đó được khử trùng dưới hơi nước áp suất cao để tạo thành dịch huyền phù chitosan với pH bằng hoặc cao hơn 7. Các phần tử chitosan huyền phù của dịch huyền phù nói trên cuối cùng được hòa tan trong axit asepti để làm giảm pH cuối cùng và tạo thành dung dịch chitosan vô trùng.

Jarry và cộng sự (Jarry et al. 2002, Chem. Pharm. Bull., 50(10): 1335-1340) đề cập đến chế phẩm chứa chitosan không bazơ được hòa tan trong HCl và glyxerol có pH cuối cùng khoảng 5,25 sau khi hấp khử trùng. Bổ sung glyxerophosphat vào dung dịch này để làm tăng pH lên khoảng 7,15 và tạo ra dung dịch đục (xuất hiện kết tủa).

Mặc dù các chế phẩm vô trùng chứa chitosan đã được sự phát triển, nhưng yêu cầu đặt ra là cần tiếp tục cải tiến hơn nữa các đặc tính của chế phẩm chitosan đã biết, cụ thể là tạo ra chế phẩm chứa nước chứa chitosan có pH gần pH trung tính, ổn định, trong, và nhớt sau khi được khử trùng bằng nhiệt và phù hợp cho việc sử dụng làm dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt, chế phẩm chứa nước chứa chitosan thu được nhờ quy trình này, và dược phẩm chứa chế phẩm này. Chế phẩm chứa nước chứa chitosan được tạo thành theo sáng chế là dung dịch trong, nhớt và ổn định ở pH gần trung tính sau khi được khử trùng bằng nhiệt. Cụ thể, sáng chế đề xuất hòa tan chitosan không tan trong nước (chitosan amin) trước khi được khử trùng bằng nhiệt theo quy trình theo sáng chế để tránh hình thành kết tủa và cho phép tạo thành dung dịch trong phù hợp cho việc sử dụng làm thuốc chữa bệnh về mắt. Theo khía cạnh của sáng chế, ưu điểm của chế phẩm của sáng chế là tránh được sự hình thành kết tủa trong dung dịch chứa chitosan không tan trong nước (chitosan amin) trước khi được khử trùng bằng nhiệt.

vì kết tụ hình thành khi được khử trùng bằng nhiệt sẽ khó loại bỏ, gây tổn kém thời gian và nâng cao chi phí.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm là dung dịch trong và nhót ở độ pH khoảng 6-7,5, cụ thể là khoảng 6-7, trong đó quy trình bao gồm các bước:

(i) hòa tan chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60% trong dung dịch axit yếu chứa nhóm cacboxyl;

(ii) bổ sung glyxerol;

(iii) điều chỉnh pH đến giá trị pH khoảng 6-7,5 bằng cách bổ sung dung dịch bazơ yếu; và

(iv) khử trùng bằng hơi nước;

qua đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, chế phẩm là dung dịch trong và nhót ở pH khoảng 6-7,5.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol có thể thu được nhờ quy trình sản xuất theo sáng chế, và cụ thể là chế phẩm được bao gồm chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt nói trên và ít nhất một chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá dụng của nó.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm có pH khoảng 6-7,5, và tạo thành dung dịch trong và nhót.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất sử dụng chế phẩm theo sáng chế làm thuốc, cụ thể là làm thuốc chữa bệnh về mắt.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong điều trị hội chứng khô mắt, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc cấu trúc phía trước có liên quan của mắt.

Theo khía cạnh thứ 6, sáng chế đề xuất sử dụng được phẩm theo sáng chế trong điều trị bệnh viêm khớp.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất sử dụng chế phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc dùng điều trị hội chứng khô mắt, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước của mắt có liên quan.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất sử dụng chế phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc dùng điều trị bệnh viêm khớp.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất phương pháp phòng và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước có liên quan của mắt gây ra bởi vi khuẩn mẫn cảm với chitosan, và/hoặc bệnh viêm khớp, bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu chế phẩm theo sáng chế trên đối tượng khi cần thiết.

Các đặc điểm và ưu điểm của sáng chế sẽ được làm rõ trong phần mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa biên dạng lưu biến của chế phẩm bao gồm 0,5% chitosan và glyxerol theo ví dụ 2 trước (1) và sau (2) khi được khử trùng bằng nhiệt.

Fig.2 là đồ thị minh họa biên dạng lưu biến của chế phẩm bao gồm 1% chitosan và glyxerol theo ví dụ 6 trước (1) và sau (2) khi được khử trùng bằng nhiệt.

Fig.3 là biểu đồ minh họa đặc tính keo nhầy của chế phẩm theo sáng chế dựa trên kích thước hạt (A) và phép đo độ đục (B) như được mô tả trong ví dụ 8, so sánh chế phẩm theo sáng chế bao gồm 0,5% chitosan và glyxerol theo ví dụ 2 có chất nhầy (mucin) (3) với dung dịch axit hyaluronic có chất nhầy (2) và dung dịch chất nhầy (1).

Fig.4 là đồ thị minh họa biên dạng lưu biến của chế phẩm bao gồm 2% chitosan và glyxerol theo ví dụ 7 trước (1) và sau (2) khi được khử trùng bằng nhiệt.

Fig.5 là đồ thị minh họa chế phẩm bao gồm 2% chitosan và glyxerol theo ví dụ 10 trước (1) và sau (2) khi được khử trùng bằng nhiệt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chitosan là polysaccarit mạch thẳng bao gồm liên kết β -(1-4)- phân bố ngẫu nhiên, liên kết D-glucosamin (đơn vị khử axetyl hóa) và N-axetyl-D-glucosamin (đơn vị axetyl hóa). Có thể thu được chitosan bằng cách khử axetyl hóa một phần kitin, còn được gọi là poly(N-axetyl-D-glucosamin) vốn là polyme sinh học có sẵn trong tự nhiên được tìm thấy ở động vật có vỏ (cụ thể như tôm, cua) và nấm, thường bằng cách xử lý vỏ tôm và vỏ giáp xác khác hoặc tế bào nấm với kiềm natri hydroxit. Ngoài ra, chitosan có thể được chiết xuất từ chitosan tự nhiên có trong vách tế bào nấm thuộc các chi *Mucor*, *Absidia* và *Rhizopus*. Theo khía cạnh cụ thể, chitosan của sáng chế có nguồn gốc từ nấm.

Thuật ngữ “mức độ khử axetyl hóa” áp dụng cho mẫu chitosan có nghĩa là lượng trung bình tương đối của đơn vị D-glucosamin trên tổng lượng trung bình của đơn vị N-axetyl-D-glucosamin và đơn vị D-glucosamin có mặt trong chuỗi đại phân tử của mẫu chitosan.

Một số phương pháp có thể được sử dụng để xác định mức độ khử axetyl hóa. Các phương pháp bao gồm thử nghiệm ninhydrin (theo Curotto and Aros, 1993, *Analytical Biochemistry*, 211 (2): 240-241), quang phổ hồng ngoại (IR) (theo Brugnerotto et al. 2001, *Polymer*, 42 (8): 3569–3580), phép chuẩn độ Potentiometric tuyến tính (LPT) (theo Balázs and Sipos, 2007, *Carbohydrate Research*, 342 (1): 124-130), quang phổ lưỡng sắc tròn (theo Domard 1987, *International Journal of Biological Macromolecules*, 9 (6): 333–336), phép chuẩn độ hydro bromit (theo Baxter et al., 1992, *International Journal of Biological Macromolecules*, 14 (3): 166-169), sắc ký lọc gel (GPC) (theo Aiba, 1986, *International Journal of Biological Macromolecules*, 8 (3): 173–176), quang phổ cực tím (UV) (theo Tan et al., 1998, *Talanta*, 45 (4): 713–719), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) (theo Zhang et

al., 2005, *Carbohydrate Research*, 340 (11): 1914–1917), xác định bằng enzym (theo Nanjo et al., 1991, *Analytical Biochemistry*, 193 (2): 164–167) và phân tích nguyên tố (theo Gupta and Jabrail, 2006, *Carbohydrate Polymers*, 66 (1): 43–54).

Thuật ngữ “mức độ axetyl hóa” dùng để chỉ lượng trung bình tương đối của đơn vị N-axetyl-D-glucosamin trên tổng lượng trung bình của đơn vị N-axetyl-D-glucosamin và đơn vị D-glucosamin có trong chuỗi đại phân tử của mẫu chitosan.

Thuật ngữ axit “yếu” được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật và dùng để chỉ loại axit chỉ ion hóa một phần trong dung dịch. Các axit yếu theo sáng chế bao gồm axit lactic, axit gluconic, axit succinic, axit sorbic và axit xitric. Các axit yếu theo sáng chế còn bao gồm axit galactic.

Thuật ngữ bazơ “yếu” được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật và dùng để chỉ loại bazơ chỉ ion hóa một phần trong dung dịch. Các bazơ yếu theo sáng chế bao gồm natri succinat, natri lactat, kali sorbat và kali gluconat.

Thuật ngữ “khử trùng bằng hơi nước” theo sáng chế dùng để chỉ các điều kiện khử trùng theo hướng dẫn trong Dược điển Châu Âu, cụ thể là hấp khử trùng.

“Hội chứng khô mắt” cũng có thể được gọi là “khô mắt” hoặc “viêm kết - giác mạc khô” (“keratoconjunctivitis sicca”) hoặc “bệnh trên bề mặt của mắt”. Hội chứng khô mắt có thể dẫn đến sự gián đoạn bề mặt mắt, gây ra nhiều triệu chứng và dấu hiệu và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Người bị hội chứng khô mắt có thể bị cảm giác khô, vướng/xước mắt, hoặc cảm giác mệt mỏi, rát hoặc ngứa, đỏ mắt (viêm mắt), mắt mờ, cảm giác có vật lạ và mắt cảm với ánh sáng. Hội chứng khô mắt nói chung bắt nguồn từ sự giảm tiết nước mắt, bay hơi nước mắt quá mức, và sự bất thường trong sản xuất chất nhầy hoặc lipid thường thấy trong lớp nước mắt, hoặc tổ hợp của chúng.

Thuật ngữ “bệnh viêm mí mắt” dùng để chỉ hiện tượng viêm bờ mí mắt dạng cấp tính (loét hoặc không loét) hoặc mạn tính (rối loạn tuyến sụn mí (meibomian), viêm tiết bã nhờn). Triệu chứng và dấu hiệu bao gồm ngứa và rát bờ mí mắt kèm theo

đỏ và phù. Viêm mí mắt cấp tính loét thường gây ra bởi sự nhiễm khuẩn (thường là tụ cầu) của bờ mí mắt ở gốc lông mi; các nang lông mi và các tuyến meibomian cũng có liên quan. Viêm mí mắt cấp tính loét cũng có thể gây ra bởi vi-rút (cụ thể như herpes simplex, varicella zoster). Viêm mí mắt cấp tính không loét thường do phản ứng dị ứng liên quan đến cùng một khu vực (cụ thể là viêm da mí mắt dị ứng và viêm kết - giác mạc khô dị ứng theo mùa, gây ngứa dữ dội, sự cọ xát, và phát ban; hoặc mẫn cảm tiếp xúc trong trường hợp viêm kết - giác mạc khô ngoài da (dermatoblepharoconjunctivitis). Viêm mí mắt mạn tính là viêm nhiễm không rõ nguyên nhân. Tuyến meibomian trong mí mắt sản xuất lipit (meibum) làm giảm sự bốc hơi của nước mắt bằng cách tạo thành lớp lipit bên trên lớp nước mắt. Trong trường hợp rối loạn chức năng tuyến meibomian, thành phần lipit không bình thường, và ống dẫn và lỗ có thể bị tắc nghẽn do bị bít sáo cứng. Sự xâm chiếm của vi khuẩn thứ phát thường xảy ra trên các vảy phát triển trên bờ mí mắt. Tuyến meibomian có thể bị tắc nghẽn. Đa số bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến meibomian hoặc viêm bờ mi tăng tiết bã nhờn đều tăng sự bốc hơi nước mắt và viêm kết - giác mạc khô thứ phát.

Thuật ngữ “bệnh hoặc chứng viêm khớp” dùng để chỉ một nhóm phức tạp của các chứng rối loạn cơ xương bao gồm trên 100 bệnh khác nhau hoặc tình trạng phá hủy khớp, xương, cơ, sụn và các mô liên kết khác, cản trở hoặc ngăn chặn vận động thể chất. Cụ thể hơn, thuật ngữ này dùng để chỉ tình trạng dẫn đến viêm hoặc phá hủy khớp, cơ hoặc các mô khác. Thuật ngữ bao gồm viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp ở vị thành niên.

Thuật ngữ “dược dụng” dùng để chỉ chất mang bao gồm nguyên liệu không tương thích sinh học hoặc không mong muốn.

Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ thành phần bất kỳ có trong chế phẩm dược ngoài thành phần hoạt tính và do đó bao gồm chất pha loãng, chất kết dính, chất bôi trơn, chất làm phân rã, chất độn, chất tạo màu, chất giữ ẩm hoặc nhũ tương hóa, chất đệm pH, chất bảo quản và các chất tương tự.

Thuật ngữ “điều trị” khi được sử dụng trong tài liệu này bao gồm bất kỳ việc điều trị bệnh ở động vật có vú, cụ thể là người, và bao gồm: (a) ngăn ngừa bệnh xảy

ra trên đối tượng có thể bị nhiễm mầm bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là bị bệnh; (b) ức chế bệnh, tức là, làm ngừng sự phát triển của bệnh; hoặc làm giảm bệnh, tức là, làm suy thoái bệnh và/hoặc triệu chứng hoặc tình trạng bệnh.

Thuật ngữ “hiệu quả” của việc điều trị hoặc phương pháp theo sáng chế có thể được xác định dựa trên sự thay đổi diễn biến của bệnh hoặc tình trạng đáp ứng với việc sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế. Cụ thể, hiệu quả của việc điều trị hội chứng khô mắt theo sáng chế có thể được xác định bằng tác động của việc điều trị đối với chứng khô mắt, cảm giác vướng/xước, cảm giác mệt mỏi, rát hoặc ngứa, đỏ mắt, mờ mắt, cảm giác có vật lạ, và mắt cảm với ánh sáng, thời gian tan rã nước mắt (tBUT), nhuộm huỳnh quang, đo độ thấm nước mắt.

Thuật ngữ “lượng hiệu quả” khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ một lượng chế phẩm theo sáng chế, hoặc chế phẩm được của nó, có thể làm giảm đáng kể triệu chứng bệnh trên đối tượng đang được cho sử dụng chế phẩm, các triệu chứng có thể bao gồm khô mắt, cảm giác vướng mắt/xước, cảm giác mệt mỏi, rát hoặc ngứa, đỏ mắt, thị lực mờ, cảm giác có vật lạ, và mắt cảm với ánh sáng trong trường hợp hội chứng khô mắt, hoặc làm giảm viêm hoặc tổn thương khớp hoặc cơ trong trường hợp bệnh viêm khớp.

Thuật ngữ “đối tượng” khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ động vật có vú, cụ thể, động vật có vú được xem xét bởi sáng chế bao gồm con người, động vật linh trưởng, động vật đã thuần hóa như gia súc, cừu, lợn, ngựa, động vật gặm nhấm trong phòng thí nghiệm và các loại tương tự.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm là dung dịch trong và nhớt ở độ pH gần trung tính, cụ thể là khoảng 6-7,5, trong đó quy trình bao gồm các bước:

(i) hòa tan chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60% trong dung dịch axit yếu chứa nhóm cacboxyl;

(ii) bổ sung glyxerol;

(iii) điều chỉnh pH đến gần pH trung tính, cụ thể là pH khoảng 6-7,5, bằng cách bổ sung dung dịch bazơ yếu; và

(iv) khử trùng bằng hơi nước;

qua đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, chế phẩm là dung dịch trong và nhớt ở pH nói trên.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất quy trình như được mô tả trên đây dùng để sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó, ở bước (i), tỷ lệ mol giữa nhóm cacboxyl ($-\text{COOH}$) của axit yếu và nhóm amin ($-\text{NH}_2$) của chitosan khoảng 1:0,9-1:1,1, và cụ thể là khoảng 1:1,1 hoặc 1:1,05.

Nồng độ của nhóm amin ($-\text{NH}_2$) của chitosan phụ thuộc vào mức độ khử axetyl hóa của chitosan. Cụ thể, đối với chitosan có mức độ khử axetyl hóa là 65 mol (%), thì có 65 mol (%) nhóm amin ($-\text{NH}_2$) có thể phản ứng với nhóm cacboxyl của axit yếu, 35 mol (%) còn lại tương ứng với nhóm axetyl ($-\text{COCH}_3$) của chitosan.

Cụ thể, theo phương án thực hiện quy trình theo sáng chế, ở bước (i), chitosan có trọng lượng phân tử bằng 173 kDa và mức độ axetyl hóa là 35% (mol) được hòa tan ở nồng độ cuối cùng bằng 0,5% trọng lượng trong dung dịch axit lactic (là axit yếu) ở nồng độ cuối cùng bằng 0,175% trọng lượng.

Không liên quan đến bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng tỷ lệ phân tử giữa nhóm cacboxyl của axit yếu và nhóm amin của chitosan trong phạm vi được chỉ ra ở đây giúp cải thiện độ hòa tan của chitosan trong dung dịch axit yếu và nâng cao độ ổn định của chế phẩm theo sáng chế.

Theo phương án thực hiện quy trình sản xuất chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan và glyxerol của sáng chế, axit yếu ở bước (i) được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit gluconic, axit succinic, axit sorbic, axit xitric và/hoặc bazơ yếu ở bước (iii) được chọn từ nhóm bao gồm natri succinat, natri lactat, kali sorbat và kali gluconat.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm đã khử trùng là dung dịch trong và nhớt ở pH khoảng 6-7,5, trong đó quy trình bao gồm các bước:

(i) hòa tan chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60% (mol), cụ thể là khoảng 60-75% (mol), trong dung dịch axit lactic; trong đó tỷ lệ phân tử giữa nhóm cacboxyl (-COOH) của axit yếu (axit lactic) và nhóm amin (-NH₂) của chitosan khoảng 1:0,9-1:1,1, cụ thể là khoảng 1:1,1 hoặc 1:1,05,

(ii) bổ sung glyxerol;

(iii) điều chỉnh pH đến giá trị khoảng 6-7,5, bằng cách bổ sung dung dịch natri succinat; và

(iv) hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút;

theo đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, là dung dịch trong và nhớt.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất quy trình như đã mô tả ở trên dùng để sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó;

- ở bước (i), chitosan có nồng độ khoảng 0,05-3% trọng lượng, cụ thể là khoảng 0,3-0,75% trọng lượng, cụ thể hơn là khoảng 0,5% trọng lượng, và axit yếu là axit lactic có nồng độ khoảng 0,12-0,22% trọng lượng, cụ thể là khoảng 0,16-0,19% trọng lượng, trong đó tỷ lệ mol giữa nhóm cacboxyl của axit yếu và nhóm amin của chitosan khoảng 1:1,05,

- ở bước (ii), glyxerol có nồng độ khoảng 0,4-0,6% trọng lượng, hoặc khoảng 0,4% trọng lượng cụ thể là 0,36% trọng lượng, 0,37% trọng lượng, 0,38% trọng lượng, 0,39% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,41% trọng lượng, 0,42% trọng lượng, 0,43% trọng lượng, 0,44% trọng lượng hoặc 0,45% trọng lượng, hoặc khoảng

0,5% trọng lượng cụ thể là 0,46% trọng lượng, 0,47% trọng lượng, 0,48% trọng lượng, 0,49% trọng lượng, 0,50% trọng lượng, 0,51% trọng lượng, 0,52% trọng lượng, 0,53% trọng lượng, 0,54% trọng lượng, 0,55% trọng lượng, và

- ở bước (iii), bazơ yếu là natri succinat có nồng độ khoảng 1-1,7% trọng lượng.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm là dung dịch trong và nhớt ở pH khoảng 6-7,5, trong đó quy trình bao gồm các bước:

(i) hòa tan chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 150-180 kDa và mức độ khử axetyl hóa khoảng 65-70% (mol), ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng trong dung dịch axit lactic ở nồng độ khoảng 0,12-0,22% trọng lượng hoặc khoảng 0,16%, khoảng 0,17%, khoảng 0,18%, hoặc khoảng 0,19% trọng lượng;

(ii) bổ sung glyxerol ở nồng độ cuối cùng khoảng 0,4-1% trọng lượng, hoặc khoảng 0,4% trọng lượng cụ thể là 0,36% trọng lượng, 0,37% trọng lượng, 0,38% trọng lượng, 0,39% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,41% trọng lượng, 0,42% trọng lượng, 0,43% trọng lượng, 0,44% trọng lượng hoặc 0,45% trọng lượng, hoặc khoảng 0,5% trọng lượng cụ thể là 0,46% trọng lượng, 0,47% trọng lượng, 0,48% trọng lượng, 0,49% trọng lượng, 0,50% trọng lượng, 0,51% trọng lượng, 0,52% trọng lượng, 0,53% trọng lượng, 0,54% trọng lượng, 0,55% trọng lượng;

(iii) điều chỉnh pH đến giá trị khoảng 6,5, bằng cách bổ sung dung dịch natri succinat ở nồng độ cuối cùng khoảng 1,40% trọng lượng;

(iv) hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút;

qua đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt là dung dịch trong và nhớt (cụ thể, độ nhớt khoảng 18 mPas.s).

Theo phương án thực hiện khác quy trình theo sáng chế, chitosan ở bước (i) là dạng amin của chitosan.

Theo phương án thực hiện khác quy trình theo sáng chế, chitosan ở bước (i) là bazơ chitosan.

Theo phương án thực hiện khác quy trình theo sáng chế, chitosan ở bước (i) có nguồn gốc từ động vật.

Theo phương án thực hiện khác quy trình theo sáng chế, chitosan ở bước (i) có nguồn gốc từ nấm, cụ thể là từ *Agaricus bisporus*.

Theo phương án thực hiện khác quy trình theo sáng chế, chitosan ở bước (i) là amin chitosan có nguồn gốc từ nấm, cụ thể là từ *Agaricus bisporus*.

Theo phương án thực hiện khác, quy trình theo sáng chế còn có thể bao gồm bước hòa tan pullulan, cụ thể là pullulan có trọng lượng phân tử khoảng 10-3000 kDa, trong dung dịch axit yếu như axit lactic, trước bước bổ sung glyxerol, điều chỉnh pH và hấp khử trùng, qua đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan và pullulan là dung dịch trong và nhớt ở pH khoảng 6-7,5, cụ thể là khoảng 6-7.

Theo phương án thực hiện khác, quy trình theo sáng chế còn bao gồm bước sơ bộ để tạo thành pullulan hòa tan (cụ thể là pullulan có trọng lượng phân tử khoảng 10-3000 kDa) trong dung dịch axit yếu (cụ thể là axit lactic), tiếp đó chitosan được hòa tan ở bước (i) trước khi bổ sung glyxerol.

Theo phương án thực hiện, được phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol thu được nhờ quy trình theo sáng chế là dung dịch ổn định, trong, không màu, và nhớt.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol có thể nhận được nhờ quy trình sản xuất được mô tả trên đây.

Chế phẩm theo sáng chế là dung dịch trong và nhớt, ở pH khoảng 6-7,5, cụ thể là ở pH khoảng 6-7.

Theo phương án thực hiện ưu tiên, chế phẩm ổn định, tức là polyme chitosan về cơ bản không bị phân hủy và dung dịch duy trì được độ nhớt và hình thức sau khi được khử trùng bằng nhiệt và/hoặc bảo quản.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm chứa chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 150-180 kDa và mức độ khử axetyl hóa khoảng 60-75% (mol).

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa chitosan có nguồn gốc từ nấm, cụ thể là từ *Agaricus bisporus*.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa chitosan ở dạng amin.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm bao gồm bazơ chitosan.

Theo phương án thực hiện cụ thể, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol có thể nhận được nhờ quy trình sản xuất được mô tả trên đây thể hiện ít nhất một trong các đặc điểm sau:

- chế phẩm có độ nhớt khoảng 10-500 mPa.s;
- chế phẩm có độ thẩm thấu khoảng 150-350 mOsm/kg;
- chế phẩm thể hiện đặc tính lưu biến phi Newton;
- chế phẩm có hoạt tính kháng khuẩn và/hoặc hoạt tính ức chế lipaza.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm có pH khoảng 6-7,5, và tạo thành dung dịch trong và nhớt trong khoảng pH này, cụ thể là sau khi được khử trùng bằng nhiệt.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế tạo thành dung dịch trong, có nghĩa là về cơ bản không có hạt nhìn thấy được trong dịch huyền phù của chế phẩm.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế ổn định sau khi được khử trùng bằng nhiệt, có nghĩa là polyme chitosan về cơ bản không bị phân hủy sau khi khử trùng và/hoặc bảo quản.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60%, và trong đó chế phẩm có pH khoảng 6-7,5, cụ thể là khoảng 6-7, và tạo thành dung dịch ổn định, trong và nhớt ở khoảng pH này sau khi được khử trùng bằng nhiệt.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm được chứa chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol như đã được mô tả và ít nhất một chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá được dụng dụng.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế còn bao gồm pullulan.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế còn bao gồm pullulan có trọng lượng phân tử khoảng 10-3000 kDa.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế còn bao gồm pullulan có trọng lượng phân tử khoảng 10 kDa.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế còn bao gồm pullulan với nồng độ khoảng 0,5-3%.

Theo khía cạnh cụ thể, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn là thuốc chữa bệnh về mắt.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế là thuốc chữa bệnh về mắt để sử dụng tại chỗ.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế là thuốc nội khớp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt theo sáng chế dùng để bào chế chế phẩm được, cụ thể là thuốc chữa bệnh về mắt hoặc thuốc nội khớp.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chữa bệnh về mắt dạng dung dịch nước chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60%, và trong đó chế phẩm có pH khoảng 6-7,5, và tạo thành dung dịch trong và nhớt ở khoảng pH này, thậm chí sau khi được khử trùng nhiệt.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất chế phẩm chữa bệnh về mắt dạng dung dịch nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 150-180 kDa và mức độ khử axetyl hóa khoảng 60-75% (mol).

Theo phương án thực hiện, chitosan của chế phẩm theo sáng chế ở dạng amin và/hoặc có nguồn gốc từ nấm, cụ thể là từ *Agaricus bisporus*.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế có độ nhớt khoảng 10-500 mPa.s, độ thẩm thấu khoảng 150-350 mOsm/kg (cụ thể là khoảng 250-300 mOsm/kg), và thể hiện đặc tính lưu biến phi Newton, hoạt tính kháng khuẩn và/hoặc hoạt tính ức chế lipaza.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất hoặc chế phẩm, trong đó axit yếu là axit lactic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất hoặc chế phẩm, trong đó bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri succinat và kali sorbat.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm theo sáng chế chứa chitosan có nồng độ khoảng 0,05-3% trọng lượng, glyxerol có nồng độ khoảng 0,2-2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm. Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm chữa bệnh về mắt và glyxerol có trong chế phẩm với nồng độ khoảng 0,2-1% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm theo sáng chế có tỷ lệ mol giữa nhóm cacboxyl (-COOH) của axit yếu và nhóm amin (-NH₂) của chitosan khoảng 1:0,9-1:1,1, và cụ thể là khoảng 1:1 hoặc 1:1,05.

Theo phương án thực hiện khác, dược phẩm còn bao gồm axit lactic với nồng độ khoảng 0,12-0,22% trọng lượng, và natri succinat với nồng độ khoảng 1,0-1,7% trọng lượng.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm còn bao gồm polyme được chọn từ nhóm bao gồm: pullulan và alginat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước dùng để tiêm nội khớp, chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chitosan có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa và mức độ khử axetyl hóa trên 60%, và trong đó chế phẩm có pH khoảng 6-7,5, cụ thể là khoảng 6-7, và tạo thành dung dịch trong và nhớt ở khoảng pH này, thậm chí là sau khi được khử trùng bằng nhiệt.

Theo phương án thực hiện của khía cạnh khác theo sáng chế, chitosan được sử dụng theo sáng chế có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 10-250 kDa, cụ thể là khoảng 20-220 kDa, cụ thể hơn là khoảng 50-220 kDa, cụ thể hơn nữa là khoảng 140-200 kDa, cụ thể hơn nữa là khoảng 150-180 kDa, cụ thể hơn nữa là khoảng 159-175 kDa, hoặc khoảng 155 kDa, 156 kDa, 157 kDa, 158 kDa, 159 kDa, 160 kDa, 161 kDa, 162 kDa, 163 kDa, 164 kDa, 165 kDa, 166 kDa, 167 kDa, 168 kDa, 169 kDa, 170 kDa, 171 kDa, 172 kDa, 173 kDa, 174 kDa hoặc 175 kDa.

Trọng lượng phân tử trung bình của chitosan được sử dụng theo sáng chế có thể được xác định bằng phương pháp sắc ký rây phân tử (theo Nguyen et al., 2009, *Carbohydrate Polymer*, 75, 528-533).

Theo phương án thực hiện khác, chitosan được sử dụng theo sáng chế có mức độ khử axetyl hóa trên 60%, cụ thể là khoảng 60-90% (mol), cụ thể hơn là khoảng 60-80% (mol), cụ thể hơn nữa là khoảng 60-75% (mol), cụ thể hơn nữa là khoảng 65-70% (mol), hoặc khoảng 65% (mol), hoặc khoảng 70% (mol), tương ứng với mức độ axetyl hóa dưới 40%, cụ thể là khoảng 10-40% (mol), cụ thể hơn là khoảng 20-40% (mol), cụ thể hơn nữa là khoảng 25-40% (mol), cụ thể hơn nữa là khoảng 30-35% (mol), hoặc khoảng 30% (mol) hoặc 35% (mol).

Theo phương án thực hiện khác, chitosan có nguồn gốc từ động vật bao gồm các loài giáp xác như cua, tôm, mực xương, mực nang, và côn trùng.

Theo phương án thực hiện khác, chitosan có nguồn gốc từ nấm. Các sợi nấm của nhiều nhóm khác nhau bao gồm Ascomycetes, Zygomycetes, Basidiomycetes và Deuteromycetes là các nguồn kitin và chitosan khác nhau (theo Pochanavanich và Suntornsuk, 2002, *Lett trong Appl. Microbiol*, 35: 17-21). Cụ thể, chitosan có trong được phẩm theo sáng chế có thể được chiết xuất từ nấm bao gồm *Agaricus bisporus*, *Agaricus hortensis*, *Armillaria mellea*, *Aspergillus niger*, *Auricularia auriculajudae*, *Gongronella butleri*, *Lentinula edodes*, *Mucor rouxii*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus sajo-caju*, *Pleurotus eryngii*, *Trametes versicolor*, nhất là từ *Agaricus bisporus* (*A. Bisporus*) còn được gọi là “nấm trắng”, bằng phương pháp đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể như quy trình chiết xuất thông thường bao gồm ba bước: (1) xử lý kiềm để loại bỏ protein và polysaccarit hòa tan trong kiềm; (2) hồi lưu axit để tách kitin và chitosan; và (3) kết tủa chitosan trong điều kiện kiềm. Loại bỏ protein bằng cách xử lý kiềm thường được thực hiện với NaOH nồng độ 1 N ở 95°C trong 1-6 giờ hoặc ở 121°C trong 0,25-1 giờ. Tách chitosan bằng cách xử lý axit thường được thực hiện bằng axit axetic hoặc axit clohydric nồng độ 2-10% ở 95°C trong 3-14 giờ. Các phương pháp khác dùng để sản xuất chitosan bao gồm phương pháp enzym được mô tả trong Nwe và cộng sự, 2010, *Biopolymers*, Magdy Elnashar Editor, chương 7: 135-162.

Chế phẩm theo sáng chế chứa chitosan có nguồn gốc từ nấm thể hiện các đặc tính có lợi như không có protein động vật, độ biến thiên thấp về trọng lượng phân tử và mức độ khử axetyl hóa so với chitosan có nguồn gốc từ động vật.

Chế phẩm theo sáng chế còn có ưu điểm là thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, cụ thể là hoạt tính khử tĩnh điện và diệt khuẩn.

Chế phẩm theo sáng chế có ưu điểm là thể hiện hoạt tính ức chế lipaza.

Theo phương án thực hiện khác, dạng amin của chitosan (chitosan bao gồm nhóm amin tự do (-NH₂)) được sử dụng theo sáng chế.

Theo phương án thực hiện khác, bazơ chitosan được sử dụng theo sáng chế.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế có pH khoảng 6-7,5, cụ thể là khoảng 6-7, cụ thể hơn là 6,5-7, cụ thể là khoảng 6,5.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm theo sáng chế chứa chitosan có nồng độ khoảng 0,05-3% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm, cụ thể là khoảng 0,2-1% trọng lượng, cụ thể hơn là khoảng 0,5-0,75% trọng lượng, hoặc khoảng 0,5% trọng lượng.

Về mục tiêu của sáng chế, nồng độ chitosan được điều chỉnh theo trọng lượng phân tử trung bình và mức độ khử axetyl hóa của chitosan được sử dụng theo độ nhớt mong muốn của chế phẩm.

Thông thường, chế phẩm theo sáng chế có độ nhớt khoảng 10-500 mPa.s, cụ thể là khoảng 10-100 mPa.s hoặc khoảng 20 mPa.s, cụ thể như 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 mPa.s.

Thông thường, chế phẩm theo sáng chế thể hiện đặc tính giả dẻo và nhớt đàn hồi.

Các đặc tính giả dẻo và nhớt đàn hồi làm cho chế phẩm theo sáng chế rất thích hợp để ứng dụng làm nước mắt nhân tạo trong thuốc chữa bệnh về mắt và ứng dụng để tiêm nội khớp đối với thuốc tái tạo.

Thông thường, chế phẩm theo sáng chế thể hiện đặc tính lưu biến phi Newton. Đặc tính lưu biến này làm cho chế phẩm theo sáng chế rất thích hợp để sử dụng trong các ứng dụng thuốc chữa bệnh về mắt, cụ thể là nước mắt nhân tạo dùng để điều trị hội chứng khô mắt.

Theo phương án thực hiện, nồng độ glyxerol trong chế phẩm theo sáng chế khoảng 0,2-2% trọng lượng, cụ thể là khoảng 0,4-1% trọng lượng, cụ thể hơn là khoảng 0,4-0,6% trọng lượng, hoặc khoảng 0,4% trọng lượng cụ thể là 0,36% trọng lượng, 0,37% trọng lượng, 0,38% trọng lượng, 0,39% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,41% trọng lượng, 0,42% trọng lượng, 0,43% trọng lượng, 0,44% trọng lượng hoặc 0,45% trọng lượng, hoặc khoảng 0,5% trọng lượng cụ thể là 0,46% trọng lượng, 0,47% trọng lượng, 0,48% trọng lượng, 0,49% trọng lượng, 0,50% trọng

lượng, 0,51% trọng lượng, 0,52% trọng lượng, 0,53% trọng lượng, 0,54% trọng lượng, 0,55% trọng lượng.

Trong chế phẩm theo sáng chế, glyxerol làm giảm độ dính của chế phẩm và có thể đóng vai trò là chất bảo vệ chitosan trong suốt quá trình khử trùng bằng hơi nước. Glyxerol cũng có thể hoạt động như là tác nhân thẩm thấu và đóng vai trò bảo vệ tính thẩm thấu của chế phẩm theo sáng chế.

Thông thường, độ thẩm thấu của chế phẩm theo sáng chế khoảng 150-350 mOsm/kg, cụ thể hơn là khoảng 240-340 mOsm/kg, cụ thể là khoảng 280 hoặc 300 mOsm/kg.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm theo sáng chế ổn định và trong ở pH gần pH trung tính 7, cụ thể là ở pH trên 6, trên 6,2, khoảng 6,5, trên 6,5, khoảng 7, hoặc khoảng 6,5-7.

Một trong những ưu điểm của chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm tạo thành dung dịch ổn định và trong sau khi được hấp khử trùng ở pH gần pH sinh lý 7,4 hoặc gần pH trung tính, mà không cần bổ sung bazơ vốn thường dẫn đến sự kết tủa của chitosan trong trường hợp đối với các chế phẩm và quy trình đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Theo phương án thực hiện, chế phẩm theo sáng chế tạo thành dung dịch ổn định, trong và nhớt ở pH nói trên sau khi được khử trùng bằng nhiệt bao gồm khử trùng bằng cách hấp, cụ thể là ở 121°C trong 15 phút. Cụ thể hơn, chế phẩm theo sáng chế tạo thành dung dịch ổn định, trong, không màu, và nhớt ở pH nói trên sau khi được khử trùng bằng nhiệt.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm, cụ thể là thuốc chữa bệnh về mắt như đã được mô tả dùng để điều trị hội chứng khô mắt, cụ thể là khô mắt với viêm mí mắt, kích ứng mắt do các điều kiện môi trường hoặc kính áp tròng, viêm kết - giác mạc khô, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước có liên quan gây ra bởi vi khuẩn mắc cảm với chitosan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm như đã được mô tả dùng để điều trị bệnh viêm khớp bao gồm bệnh thoái hóa khớp, và viêm khớp vảy nến.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị hội chứng khô mắt, cụ thể là khô mắt với viêm mí mắt, kích ứng mắt do các điều kiện môi trường hoặc kính áp tròng, viêm kết - giác mạc khô, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước có liên quan của mắt gây ra bởi vi khuẩn miễn cảm với chitosan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị bệnh viêm khớp, bệnh thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp vị thành niên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp phòng và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt bao gồm hội chứng khô mắt với viêm mí mắt, kích ứng mắt do các điều kiện môi trường hoặc kính áp tròng, viêm kết - giác mạc khô, hội chứng Sjogren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước có liên quan gây ra bởi vi khuẩn miễn cảm với chitosan, bao gồm việc sử dụng trên đối tượng khi cần thiết một lượng có hiệu quả trị liệu chế phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm khớp, bao gồm bệnh thoái hóa khớp, và viêm khớp vảy nến, bao gồm việc sử dụng trên đối tượng khi cần thiết một lượng có hiệu quả trị liệu chế phẩm theo sáng chế.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn, qua đường miệng, ngoài ra, dưới lưỡi, qua da, qua trực tràng, tại chỗ, trong mắt, hoặc tổ hợp của chúng.

Đối với ứng dụng làm thuốc chữa bệnh về mắt, chế độ sử dụng thích hợp chế phẩm theo sáng chế là sử dụng tại chỗ, cụ thể là nước mắt nhân tạo hoặc sử dụng trong dịch kính và dưới kết mạc.

Đối với ứng dụng trị liệu trong điều trị bệnh viêm khớp, tiêm nội khớp cấu thành chế độ sử dụng thích hợp chế phẩm theo sáng chế.

Theo phương án thực hiện cụ thể, chế phẩm của các ví dụ có thể được đóng gói hoặc ở dạng liều đơn hoặc ở dạng hộp đựng không chứa chất bảo quản nhiều liều thích hợp. Cụ thể, đối với ứng dụng thuốc chữa bệnh về mắt, chế phẩm trong các ví dụ có thể được sử dụng tại chỗ bằng cách nhỏ vào mắt ở dạng nhỏ giọt thuận tiện.

Theo sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với chất đồng hữu ích trong phòng và/hoặc điều trị bệnh.

Cụ thể, để điều trị hội chứng khô mắt với viêm mí mắt, chế phẩm theo sáng chế chứa chitosan và glyxerol có thể còn được sử dụng cùng với chất kháng sinh, thuốc chống viêm, và sản phẩm chống tăng nhãn áp (prostaglandin, thuốc chẹn beta giao cảm (beta-adrenergic)), sản phẩm chống dị ứng.

Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa chitosan và glyxerol còn có thể được sử dụng cùng với chất tạo gel như alginat hoặc pullulan.

Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm chứa chitosan và glyxerol theo sáng chế, trong đó chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân trước, đồng thời hoặc theo tuần tự với các phác đồ điều trị khác hoặc chất đồng hữu ích trong phòng và/hoặc điều trị bệnh với một lượng có hiệu quả trị liệu. Chế phẩm chứa chitosan và glyxerol theo sáng chế được sử dụng đồng thời với chất đồng hữu ích có thể được sử dụng trong cùng chế phẩm hoặc khác chế phẩm và trong cùng con đường hoặc khác con đường sử dụng.

Các tài liệu tham khảo được trích dẫn theo cách tham khảo toàn bộ. Sáng chế không bị giới hạn bởi phạm vi của các phương án thực hiện cụ thể được mô tả (vốn chỉ nhằm mục đích minh họa các khía cạnh của sáng chế), các phương pháp và thành phần có chức năng tương đương nằm trong phạm vi của sáng chế. Thực tế, những sửa đổi khác nhau của sáng chế sẽ được làm rõ hơn ngoài phần mô tả và hình vẽ kèm theo đã đề cập ở trên để những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu và làm theo. Những sửa đổi vẫn thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Sáng chế sẽ được mô tả rõ hơn thông qua các ví dụ sau đây, các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,5%) và glyxerol theo sáng chế

0,500 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 173 kDa và mức độ axetyl hóa 35% (mol) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,194 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625 g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 0,5% chitosan, 0,175% trọng lượng axit lactic, 1,4% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 18 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 304 mOsm/kg.

Ví dụ 2: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,5%) và glyxerol theo sáng chế

0,500 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 172 kDa và mức độ axetyl hóa 32% (mol) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,2045 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625 g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Biên dạng lưu biến của dung dịch được nghiên cứu trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt. Dung dịch thu được bao gồm 0,5% chitosan, 0,184% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 20 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 318 mOsm/kg trước khi được khử trùng bằng nhiệt. Sau khi hấp khử trùng, dung dịch thu được trong, nhớt và có độ nhớt 18 mPas.s, pH 6,4, và độ thẩm thấu 322 mOsm/kg. Như được minh họa trên Fig.1, biên dạng lưu biến của chế phẩm theo sáng chế bao gồm 0,5% chitosan trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt cho thấy

glyxerol bảo vệ chế phẩm khỏi sự suy giảm độ nhớt động trong suốt quá trình khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 3: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,4%), glyxerol, và pullulan theo sáng chế

1,00 g pullulan (10 kDa) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,194 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn pullulan, 0,400 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 159 kDa và mức độ axetyl hóa 31 mol (%) được hòa tan. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 0,4% chitosan, 1,0% pullulan, 0,175% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 44 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 320 mOsm/kg.

Ví dụ 4: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,3%), glyxerol, và pullulan theo sáng chế

1,00 g pullulan được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,194 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn pullulan, 0,300 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 159 kDa và mức độ axetyl hóa 31 mol (%) được hòa tan. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 0,3% chitosan, 1,0% pullulan, 0,175% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 27 mPas.s, pH 6,6, và độ thẩm thấu 318 mOsm/kg.

Ví dụ 5: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,4%), glyxerol, và pullulan theo sáng chế

0,50 g pullulan (10 kDa) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,194 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn pullulan,

0,400 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 159 kDa và mức độ axetyl hóa 31 mol (%) được hòa tan. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 0,4% chitosan, 0,5% pullulan, 0,175% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 33 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 325 mOsm/kg.

Ví dụ 6: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (1%) và glyxerol theo sáng chế

1,0 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 159 kDa và mức độ axetyl hóa 31% (mol) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,414 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ (thời gian hòa tan 5-9 giờ). Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625 g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 1,0% chitosan, 0,372% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 73 mPas.s, pH 6,4, và độ thẩm thấu 307 mOsm/kg. Như được minh họa trên Fig.2, biên dạng lưu biến của chế phẩm theo sáng chế bao gồm 1,0% chitosan trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt cho thấy glyxerol bảo vệ chế phẩm khỏi sự suy giảm độ nhớt trong suốt quá trình khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 7: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (2%) và glyxerol theo sáng chế

2,0 g chitosan có nguồn gốc từ nấm với trọng lượng phân tử trung bình 159 kDa và mức độ axetyl hóa 31% (mol) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,828 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ (thời gian hòa tan 5-9 giờ). Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625 g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và

độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch thu được bao gồm 2,0% chitosan, 0,744% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 802 mPas.s, pH 6,1, và độ thẩm thấu 310 mOsm/kg. Như được minh họa trên Fig.4, biên dạng lưu biến của chế phẩm theo sáng chế bao gồm 2,0% chitosan trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt cho thấy glyxerol bảo vệ chế phẩm khỏi sự suy giảm độ nhớt trong suốt quá trình khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 8: Đặc tính keo nhầy

Đặc tính keo nhầy được đánh giá trong ống nghiệm (*in vitro*) bằng cách sử dụng hai phương pháp, phân tích kích thước hạt và phân tích độ đục và được so sánh với dung dịch nhỏ mắt axit hyaluronic 0,18% chuẩn. Phân tích kích thước hạt đã chỉ ra sự hình thành các hạt kết tụ kích thước 1 μm giữa chitosan có nguồn gốc từ nấm và chất nhầy, chỉ thị cho keo nhầy, trong khi đó không có hạt kết tụ được hình thành giữa chất nhầy và axit hyaluronic. Kết quả tương tự cũng nhận được bằng cách sử dụng phân tích độ đục, kết quả cho thấy sự gia tăng đáng kể độ đục dung dịch khi chế phẩm chitosan được trộn với chất nhầy, trong khi đó không có dấu hiệu gia tăng độ đục khi axit hyaluronic được trộn với chất nhầy (Fig.3).

Ví dụ 9: Hoạt tính ức chế lipaza

Hoạt tính ức chế lipaza được đánh giá bằng cách sử dụng bộ kit phân tích hoạt tính lipaza II của BioVision. Cơ chất của lipaza được thêm vào chế phẩm chứa chitosan (0,5%) và glyxerol (0,625%) với sự có mặt của que thử (DTNB), que thử sẽ thay đổi từ không màu sang màu vàng tùy thuộc vào hoạt tính của lipaza. Với sự có mặt của chế phẩm chứa chitosan có nguồn gốc từ nấm và glyxerol, que thử vẫn không có màu hoặc màu hơi vàng chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế có hoạt tính ức chế lipaza. Hoạt tính ức chế lipaza của chế phẩm theo sáng chế có thể là một ưu điểm nữa đối với việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

Ví dụ 10: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,5%) và glyxerol theo sáng chế

0,500 g chitosan có nguồn gốc từ động vật (từ Heppe Medical Chitosan, Deutschland) với trọng lượng phân tử trung bình khoảng 100-250 kDa và mức độ axetyl hóa 28 mol (%) được hòa tan trong 55 g dung dịch chứa 0,219 g axit lactic (90%) ở nhiệt độ phòng bằng khuấy từ. Sau khi hòa tan hoàn toàn chitosan, 0,625 g glyxerol 85% và 42,3 g dung dịch chứa 1,4 g natri succinat được thêm vào dung dịch chitosan để nâng pH lên khoảng 6,5 và độ thẩm thấu lên xấp xỉ 300 mOsm/kg. Nước được bổ sung đến trọng lượng cuối cùng là 100 g. Tiếp đó dung dịch được hấp khử trùng ở 121°C trong 15 phút. Biên dạng lưu biến của dung dịch được nghiên cứu trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt. Dung dịch thu được bao gồm 0,5% chitosan, 0,197% trọng lượng axit lactic, 1,40% trọng lượng natri succinat, 0,531% trọng lượng glyxerol có độ nhớt 18 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 318 mOsm/kg trước khi được khử trùng bằng nhiệt. Sau khi hấp khử trùng, dung dịch thu được trong, nhớt và có độ nhớt 17 mPas.s, pH 6,5, và độ thẩm thấu 315 mOsm/kg. Như được minh họa trên Fig.5, biên dạng lưu biến của chế phẩm theo sáng chế bao gồm 0,5% chitosan trước và sau khi được khử trùng bằng nhiệt cho thấy glyxerol bảo vệ chế phẩm khỏi sự suy giảm độ nhớt động trong suốt quá trình khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 11: Sản xuất chế phẩm chứa chitosan (0,5%) theo quy trình theo sáng chế so với các quy trình khác

Chế phẩm chứa 0,5% chitosan có nguồn gốc từ nấm được sản xuất bằng các quá trình khác nhau, cụ thể là: quy trình so sánh a) tất cả các tá dược (axit lactic, natri succinat, glyxerol) đều được trộn lẫn, dung dịch thu được được vô trùng bằng cách khử trùng bằng nhiệt và sau đó chitosan được thêm vào; quy trình theo sáng chế b) chitosan được hòa tan trong axit lactic; tiếp đó natri succinat và glyxerol được thêm vào và dung dịch cuối cùng được vô trùng bằng cách khử trùng bằng nhiệt; quy trình so sánh c) chitosan được thêm vào dung dịch natri succinat và glyxerol, dịch huyền phù thu được được vô trùng bằng cách khử trùng bằng nhiệt, và sau đó axit lactic được bổ sung để hòa tan chitosan. Độ pH, độ thẩm thấu được đo và kết quả được trình bày trên bảng 1.

Bảng 1

	Hình thức của dung dịch cuối cùng	pH	Độ thẩm thấu (mOsm/kg)
Quy trình a	Kết tụ lớn	6,5	349
Quy trình b	Trong, không có hạt nhìn thấy được	6,5	298
Quy trình c	Kết tụ lớn	6,5	326

Kết quả trên đây chỉ ra rằng chỉ quy trình theo sáng chế b mới tạo ra chế phẩm cuối cùng không có hạt nhìn thấy được và do đó phù hợp để sản xuất chế phẩm dùng chữa bệnh về mắt.

Ví dụ 12: Chế phẩm chứa chitosan (1%) theo sáng chế so sánh với các chế phẩm so sánh

Một số chế phẩm với hai tỷ lệ chitosan khác nhau được hòa tan trong các axit khác nhau như được trình bày trên bảng 2. Thêm đủ lượng axit để hòa tan hoàn toàn chitosan có nguồn gốc từ nấm. Sau đó, các bazơ khác nhau được thêm vào để nâng pH lên 6,5. Độ đục cũng như độ thẩm thấu của mỗi dung dịch đã được đánh giá. Kết quả được trình bày trên bảng 2.

Bảng 2

	Tỷ lệ chitosan (%)	Axit	Bazơ	Độ đục	Độ thẩm thấu (mOsm/kg)
Ví dụ 8	1,0	Axit lactic	Natri lactat	Thấp	786
Ví dụ 9	1,0	Axit lactic	Kali gluconat	Thấp	402
Ví dụ 10	1,0	Axit lactic	Natri succinat	Thấp	147
Ví dụ 11	1,0	Axit lactic	Kali sorbat	Thấp	246
Ví dụ so sánh 1	1,0	Axit lactic	NaOH	Cao	148
Ví dụ so sánh 2	1,0	Axit lactic	NaOH	Cao	172
Ví dụ 12	1,0	Axit galactic	Natri lactat	Thấp	1223

	Tỷ lệ chitosan (%)	Axit	Bazơ	Độ đục	Độ thẩm thấu (mOsm/kg)
Ví dụ 13	1,0	Axit galactic	Kali gluconat	Thấp	1588
Ví dụ 14	1,0	Axit galactic	Natri succinat	Thấp	1102
Ví dụ so sánh 3	0,5	HCl (1M)	NaOH	Kết tủa	ND
Ví dụ so sánh 4	0,5	HCl (1M)	Succinat	Cao	311

Các dữ liệu này củng cố cho thực tế rằng việc sử dụng axit yếu và bazơ yếu là cần thiết theo quy trình theo sáng chế vì axit mạnh hoặc bazơ mạnh không phù hợp do dung dịch quá đục (ví dụ so sánh 1-4). Hơn nữa, các kết quả về độ thẩm thấu chỉ ra rằng axit lactic (axit yếu) và succinat hoặc sorbat (bazơ yếu) rất phù hợp dùng để bào chế dung dịch dùng chữa bệnh về mắt vì chúng cho phép đạt được độ thẩm thấu mục tiêu là 300 mOsm/kg, thích hợp cho điều trị bệnh về mắt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, trong đó chế phẩm này là dung dịch trong và nhớt, ở độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:

(i) hòa tan chitosan có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 10 kDa đến khoảng 250 kDa và mức độ khử axetyl hóa cao hơn 60% trong dung dịch chứa nước của axit yếu chứa nhóm cacboxyl, trong đó tỷ lệ phân tử giữa nhóm cacboxyl (-COOH) của axit yếu và nhóm amin (-NH_2) của chitosan từ 1:0,9 đến 1:1,1, cụ thể là khoảng 1:1,1 hoặc 1:1,05,

(ii) bổ sung glyxerol;

(iii) điều chỉnh pH đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5 bằng cách bổ sung dung dịch chứa nước của bazơ yếu; và

(iv) khử trùng bằng hơi nước;

qua đó tạo thành chế phẩm được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol, chế phẩm là dung dịch trong và nhớt ở pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó axit yếu là axit lactic.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bazơ yếu được chọn từ nhóm bao gồm natri succinat và kali sorbat.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

- trong bước (i), chitosan có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3% trọng lượng, và axit yếu là axit lactic có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,12 đến 0,22% trọng lượng.

- trong bước (ii), glyxerol có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,4 đến 1% trọng lượng, và

- trong bước (iii), bazơ yếu là natri succinat có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 1,7% trọng lượng.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chitosan ở bước (i) có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 150 kDa đến khoảng 180 kDa và mức độ khử axetyl hóa nằm trong khoảng từ 60% (mol) đến 75% (mol).

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chitosan ở bước (i) là chitosan ở dạng amin.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chitosan ở bước (i) là chitosan có nguồn gốc từ nấm, cụ thể là từ nấm *Agaricus bisporus*.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chitosan được hòa tan trong bước (i) trong dung dịch chứa nước của axit yếu chứa pullulan hòa tan.

9. Chế phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan hòa tan và glyxerol thu được nhờ quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.

10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó chế phẩm có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10 mPa.s đến 500 mPa.s.

11. Chế phẩm theo điểm 9 hoặc 10, trong đó chế phẩm này có độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 150 mOsm/kg đến 350 mOsm/kg.

12. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11 và ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng của nó.

13. Dược phẩm chứa nước được khử trùng bằng nhiệt chứa chitosan không tan trong nước được hòa tan trong axit yếu chứa nhóm cacboxyl và glyxerol, trong đó chitosan này có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 150 kDa đến khoảng 180 kDa và mức độ khử axetyl hóa nằm trong khoảng từ 60% (mol) đến 75% (mol).

14. Dược phẩm chứa nước theo điểm 13, trong đó axit yếu là axit lactic, glyxerol có nồng độ từ khoảng 0,2% đến khoảng 1% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm, và dược phẩm là dược phẩm dùng cho mắt.

15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó dược phẩm này có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10 mPa.s đến 500 mPa.s, độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 150 mOsm/kg đến 350 mOsm/kg, và thể hiện đặc tính lưu biến phi Newton, hoạt tính kháng khuẩn và/hoặc hoạt tính ức chế lipaza.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 15, trong đó dược phẩm này còn chứa bazơ yếu được chọn từ nhóm bao gồm natri succinat và kali sorbat.

17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16, trong đó dược phẩm này còn chứa pullulan.

18. Dược phẩm để sử dụng trong phòng và/hoặc điều trị hội chứng khô mắt, cụ thể là khô mắt với viêm mí mắt, kích ứng mắt do các điều kiện môi trường hoặc kính áp tròng, viêm kết - giác mạc khô, hội chứng Sjögren, nhiễm khuẩn trên bề mặt của mắt hoặc các cấu trúc phía trước của mắt có liên quan, trong đó dược phẩm này chứa chitosan không tan trong nước được hòa tan trong axit yếu chứa nhóm cacboxyl và glyxerol, trong đó chitosan này có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 150 kDa đến khoảng 180 kDa và mức độ khử axetyl hóa nằm trong khoảng từ 60% (mol) đến 75% (mol) và dược phẩm này có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10 mPa.s đến 500 mPa.s, độ thẩm thấu nằm trong khoảng từ 150 mOsm/kg đến 350 mOsm/kg, và thể hiện đặc tính lưu biến phi Newton, hoạt tính kháng khuẩn và/hoặc hoạt tính ức chế lipaza.

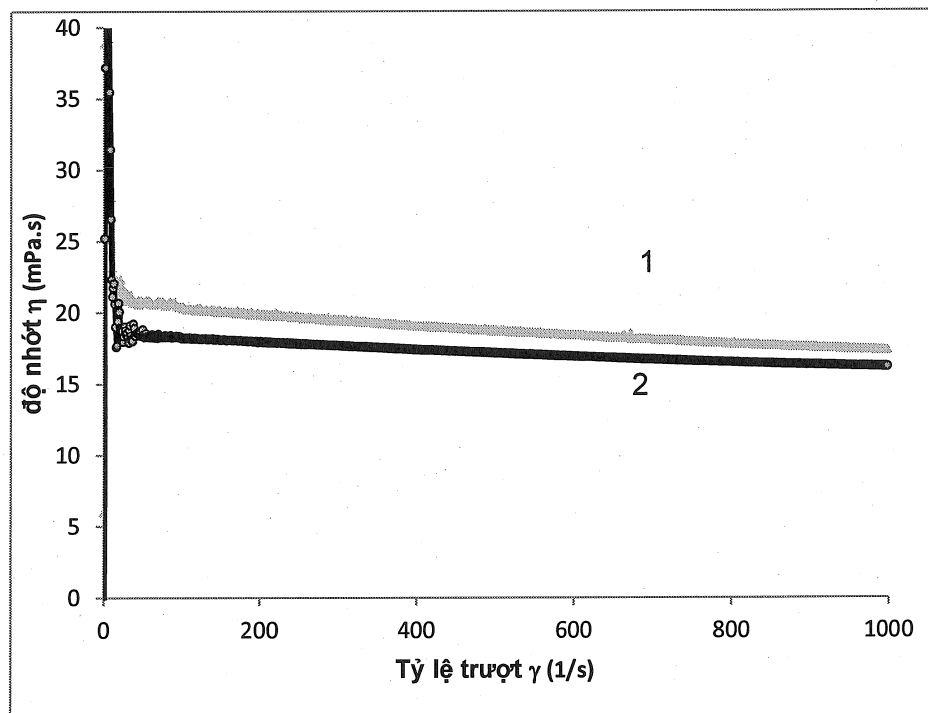


Fig.1

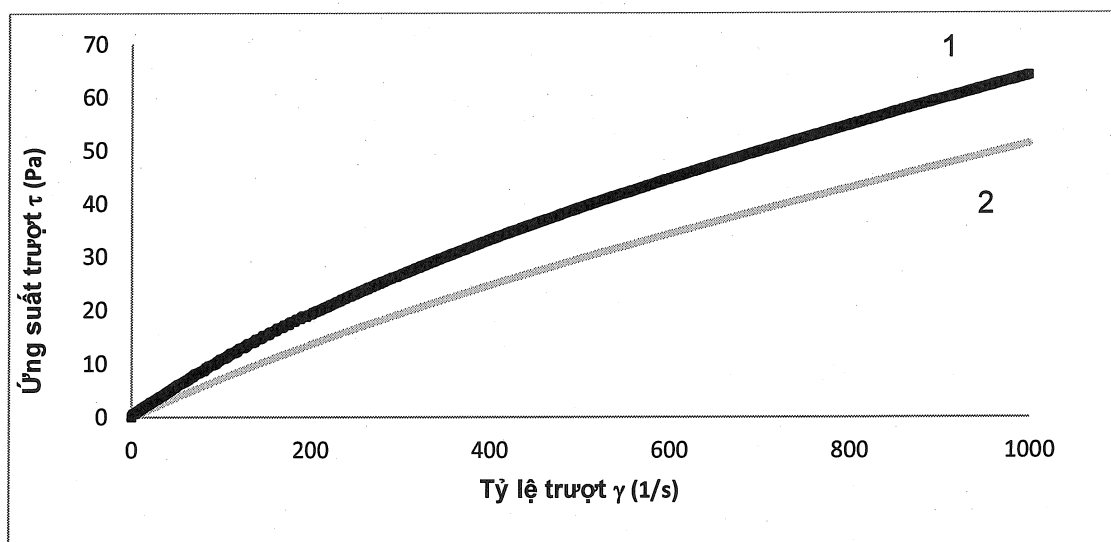


Fig.2

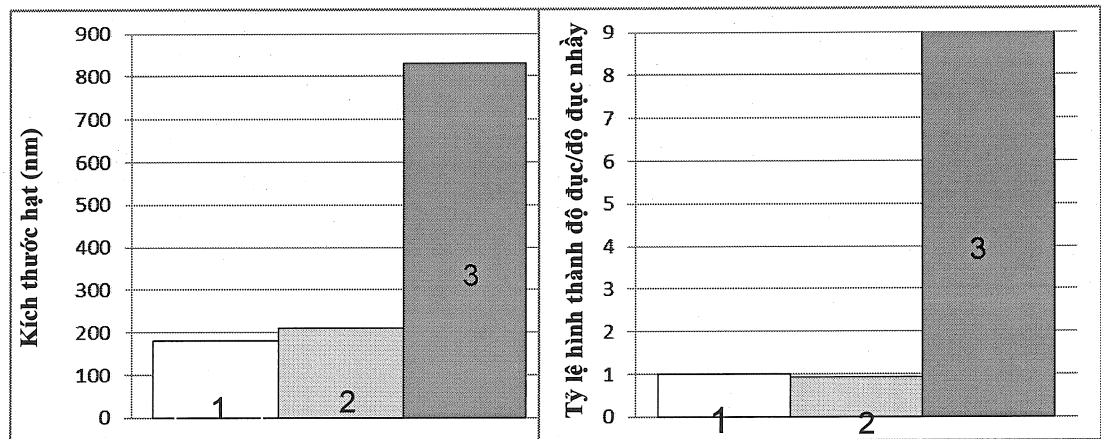


Fig.3

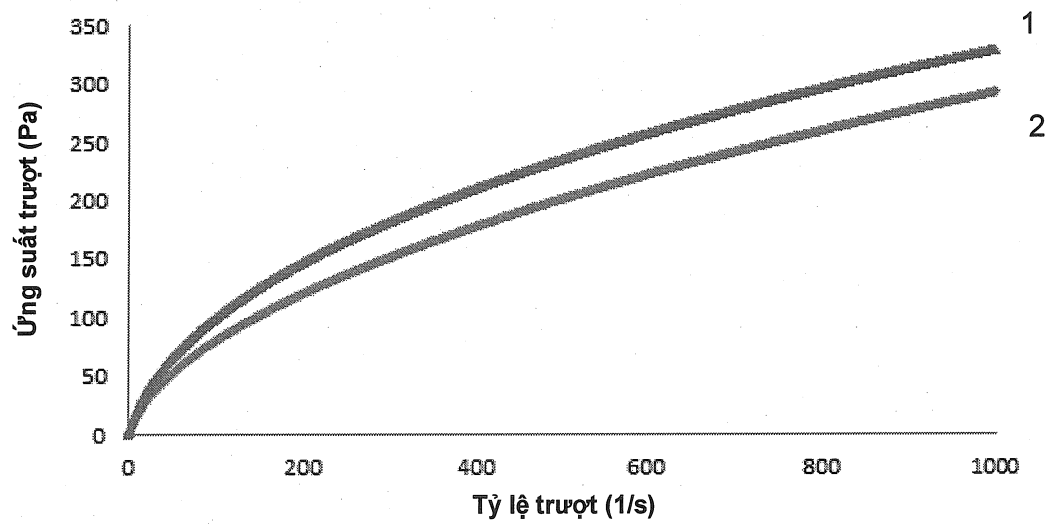


Fig.4

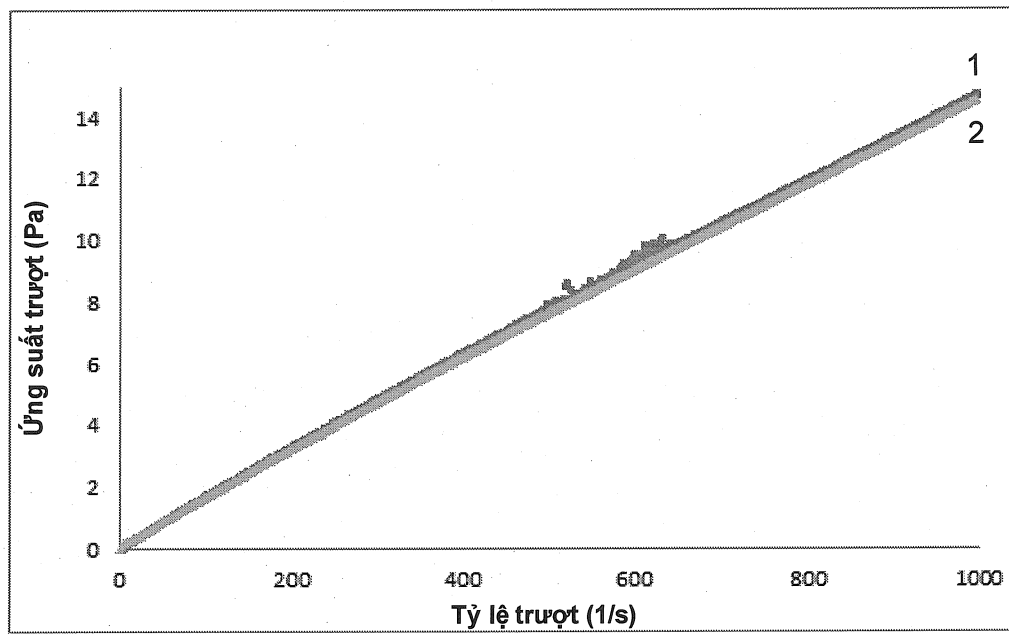


Fig.5