



(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)



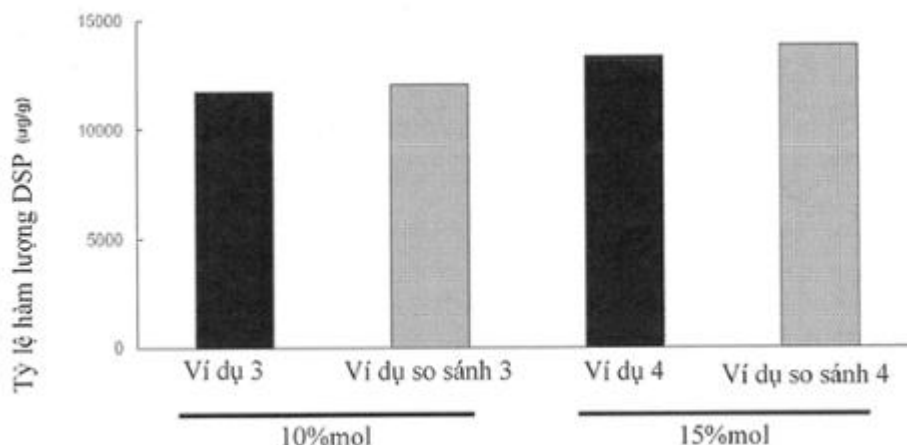
1-0034160

(51)^{2020.01} **G02C 7/04**; A61F 9/007; A61K 31/352; (13) **B**
A61K 31/661; A61L 27/52; A61L 27/54;
A61P 27/02; A61F 2/16; A61L 27/16

- (21) 1-2020-07103 (22) 25/06/2019
(86) PCT/JP2019/025070 25/06/2019 (87) WO 2020/004362 02/01/2020
(30) 2018-120663 26/06/2018 JP
(45) 25/11/2022 416 (43) 26/04/2021 397
(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 5410048 (JP)
(72) ITO, Yuki (JP); WATANABE, Yasuka (JP); KODA, Sho (JP); MATSUNAGA, Toru (JP); SATO, Takao (JP).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) THIẾT BỊ NHÃN KHOA CHỨA THUỐC DẠNG ANION

(57) Sáng chế đề cập đến gel nước có độ ổn định hình dạng tốt không chỉ sau khi giải phóng thuốc anion đã có mà còn trong quá trình giải phóng thuốc anion này khi được so sánh với các kỹ thuật thông thường; và thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion thu được bằng việc áp dụng gel nước. Sáng chế còn đề xuất thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion bao gồm: (1) thuốc dạng anion; và (2) copolyme mà chứa monome cation và monome có khả năng đồng trùng hợp với monome cation, trong đó monome cation bao gồm, làm thành phần cấu tạo, sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế, hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ; và tương tự.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phương pháp cho việc sử dụng trong mắt để điều trị các chứng rối loạn mắt được thể hiện như tăng nhãn áp, khô mắt, dị ứng phần hoa bao gồm thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, việc dùng bên trong, tiêm, và tương tự. Việc tiêm hướng đến điều trị các chứng rối loạn mắt là việc điều trị xâm lấn mà điều trị trực tiếp các mô mắt, như việc tiêm vào dịch kính của mắt. Do đó, việc tiêm có vấn đề là gây đau và cảm giác có vật lạ cho người bệnh. Hơn nữa, một số các phương pháp dùng trong mắt có thể gây ra vấn đề là không đạt được hiệu quả được định ra phụ thuộc vào liều dùng hoặc phương pháp dùng thuốc. Do đó, các thực nghiệm khác nhau đã được thực hiện để tìm kiếm việc dùng thuốc cho mắt giảm sự xâm lấn và thể hiện hiệu quả điều trị.

Ví dụ, khi dùng thuốc bằng việc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mắt được pha loãng một cách nhanh chóng bởi nước mắt và được thải ra bởi tuyến lệ. Do đó, để giữ nồng độ thuốc trong mắt ở mức hữu hiệu, có thể bổ sung liều dùng thuốc lớn vào thuốc nhỏ mắt, hoặc có thể dùng thường xuyên hơn thuốc nhỏ mắt. Khi dùng thuốc ở dạng thuốc mỡ tra mắt, người bệnh dùng thuốc mỡ tra mắt có thể trải qua khả năng nhìn thấy kém tạm thời. Do đó, việc dùng thuốc nhỏ mắt và thuốc mỡ tra mắt tạo áp lực đối với người bệnh.

Trong trường hợp khi thuốc được dùng cho người đeo kính áp tròng là thuốc nhỏ mắt, thì thuốc được dùng có thể có ảnh hưởng bất lợi kéo theo như độ méo về hình dạng và/hoặc sự giảm chất lượng của kính áp tròng. Trong trường hợp này, chất khử trùng mà thường có trong thuốc mắt có sẵn trên thị trường có nguy cơ làm tăng khả năng dị ứng cho người sử dụng do đưa chất khử trùng vào kính áp tròng. Do đó, việc điều trị y tế có sử dụng thuốc nhỏ mắt không được thích hợp đối với người sử dụng kính áp tròng.

Ở đây, có phương pháp dùng thuốc bằng cách đeo kính áp tròng mà được thực hiện để chứa thuốc chữa bệnh trước mục đích điều trị người bệnh mà đeo kính áp tròng một cách an toàn, đơn giản và dễ dàng. Phương pháp dùng thuốc này thực hiện việc sử dụng kỹ thuật mà chuyển thuốc vào các mô mắt, có nghĩa là hệ đưa thuốc (DDS - drug delivery system).

Như khả năng ứng dụng gel nước làm kính áp tròng chứa thuốc, đã được biết đến là gel nước mà hấp phụ và giữ thuốc dạng anion trên chuỗi bên có muối amoni bậc bốn (xem tài liệu sáng chế 1 được liệt kê dưới đây, mà được đưa vào bằng cách viện dẫn ở tài liệu này và toàn bộ nội dung của nó) và gel nước mà trong đó tỷ lệ mol giữa monome anion và monome cation, mà là các thành phần cấu tạo, không được cân bằng sao cho chất anion có thể được giữ trong monome cation dư bằng cách liên kết ion (xem tài liệu sáng chế 2 được liệt kê dưới đây, mà được đưa vào bằng cách viện dẫn ở tài liệu này và toàn bộ nội dung của nó).

Hơn nữa, như monome cation là thành phần cấu tạo, đã được biết đến là gel nước thu được bằng cách sử dụng sản phẩm ngưng tụ hoặc muối của nó của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn chứa alkyl có nhóm aralkyl được thế và không được thế (xem tài liệu sáng chế 3 được liệt kê dưới đây, mà được đưa vào bằng cách viện dẫn ở tài liệu này và toàn bộ nội dung của nó). Việc sử dụng gel nước làm tăng lượng thuốc được chứa và làm giảm hiệu quả tiêu cực về độ bền gel và hình dạng ổn định sau khi giải phóng thuốc.

Danh sách đối chứng

Các tài liệu sáng chế:

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

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

Tài liệu sáng chế 3: WO 2015/159942

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Các gel nước được mô tả trong các tài liệu sáng chế từ 1 đến 3 chứa monome cation có nhóm cation làm thành phần cấu tạo của gel nước. Chất anion được liên kết với monome cation có nhóm cation bằng cách liên kết ion. Do đó, để làm tăng lượng thuốc có trong gel nước, lượng monome cation có trong gel nước phải được làm tăng lên.

Tuy nhiên, các monome cation thường có tính ưa nước rất cao. Do đó, việc làm tăng lượng monome cation có trong gel nước gây ra việc tăng tỷ lệ hàm lượng nước của gel nước thu được. Độ bền của gel nước giảm xuống phụ thuộc vào việc làm tăng tỷ lệ hàm lượng nước. Kết quả là, việc làm tăng lượng monome cation có trong gel nước dẫn đến không chỉ làm tăng lượng thuốc có trong gel nước mà còn làm giảm độ bền của gel nước phụ thuộc vào việc làm tăng tỷ lệ hàm lượng nước. Trong trường hợp này, để giữ độ bền cơ học của gel nước, có vấn đề là lượng monome cation đã thêm vào được giới hạn.

Ngoài ra, khi gel nước chứa thuốc giải phóng thuốc mà nó chứa, thì hình dạng của gel nước có thể trở nên méo một cách dễ dàng thành kích thước không mong muốn. Ví dụ, gel nước được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 giữ việc thể hiện hình dạng mong muốn trước khi nó giải phóng thuốc do sự tương tác giữa gel nước và thuốc nhưng, sau khi giải phóng thuốc, hình dạng của gel nước bị giảm đến kích thước không mong muốn do sự tương tác trở nên không tồn tại lâu hơn. Sự phân giải hình dạng sau khi giải phóng thuốc có trong gel nước có thể thấy cụ thể khi tỷ lệ hỗn hợp của monome cation cao.

Gel nước được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 chứa monome anion ngoài monome cation làm thành phần cấu tạo của nó. Gel nước như được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 không thể hiện sự giảm hình dạng có thể thấy bất kỳ sau khi giải phóng thuốc có trong gel nước do monome anion và monome cation được liên kết với nhau trong nó do sự tương tác tĩnh điện giữa chúng và tỷ lệ hỗn hợp giữa monome anion và monome cation không bị lệch một cách đáng kể. Tuy nhiên, khi tỷ lệ hỗn hợp giữa monome anion và monome cation bị lệch một cách đáng kể để làm tăng lượng thuốc có trong gel nước của tài liệu sáng chế 2, có xảy ra nguy cơ là hình dạng của gel nước bị thay đổi một cách đáng kể sau khi giải phóng thuốc có trong gel

nước. Kết quả là, lượng monome anion và monome cation có trong gel nước bị giới hạn. Do đó, gel nước được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 kèm theo vẫn đề là lượng thuốc có trong gel nước bị giới hạn.

Mặt khác, nền gel nước trong thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 sử dụng, làm thành phần cấu tạo của nó, monome cation bao gồm sản phẩm ngưng tụ và muối của nó của axit (met)acrylic có hợp chất amoni bậc bốn chứa alkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế. Nhóm aralkyl có tác dụng kỵ nước do vòng benzen trong phân tử. Ngay cả khi lượng monome cation có trong gel nước tăng lên do sử dụng monome cation này, làm hạn chế cả việc tăng tỷ lệ hàm lượng nước của nền gel nước và giảm độ bền của thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 do việc này. Kết quả là, thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 thể hiện hình dạng ưu việt một cách ổn định trước và sau khi thuốc này giải phóng. Hơn nữa, thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 có thể chứa lượng thuốc lớn hơn khi so với gel nước được mô tả trong tài liệu sáng chế 2.

Tuy nhiên, tính ổn định về hình dạng của thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 đã được đánh giá giữa việc trước khi giải phóng thuốc và sau khi giải phóng thuốc một cách đầy đủ. Do đó, tài liệu sáng chế 3 không đánh giá tính ổn định về hình dạng trong quá trình giải phóng thuốc.

Thông thường, việc méo hình dạng xảy ra trong khi dùng trông mắt kính thuốc như kính áp tròng và kính nội nhãn làm tổn thương mắt do sự kích thích cơ học và ảnh hưởng tiêu cực đối với các đặc điểm quang học. Việc méo hình dạng như vậy bao gồm sự biến thiên bán kính của đường cong. Trong các kính áp tròng, sự biến thiên bán kính của đường cong thay đổi chỉ số khúc xạ của thấu kính. Do đó, sự biến thiên bán kính của đường cong gây ra thị lực kém. Ngoài ra, sự biến thiên bán kính của đường cong gây ra sự hấp phụ của thấu kính vào giác mạc do hiệu ứng giác hút, và tổn thương mắt do sự tiếp xúc của phần trung tâm hoặc phần biên của thấu kính với giác mạc. Do đó, sự ổn định hình dạng của kính mắt xảy ra trong quá trình sử dụng nên được đánh giá không chỉ trước và sau khi giải phóng thuốc mà còn trong quá trình giải phóng thuốc.

Các tác giả sáng chế đã tạo ra thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3, và đánh giá sự ổn định hình dạng của thiết bị nhãn khoa trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion. Kết quả là, không có sự thay đổi về hình dạng của thiết bị nhãn khoa được quan sát khi so sánh trước và sau khi giải phóng thuốc dạng anion. Tuy nhiên, đã được xác nhận rằng đường kính và bán kính của đường cong của thiết bị nhãn khoa đã biến thiên trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion.

Hơn nữa, đã không biết đến thiết bị nhãn khoa có thể áp dụng đối với kính mắt thể hiện các đặc điểm sau đây ngay cả khi lượng monome cation đã có tăng lên làm thành phần cấu tạo: ngăn sự tăng lên về tỷ lệ hàm lượng nước của thiết bị nhãn khoa; ngăn sự giảm độ bền của nền do sự tăng lên về tỷ lệ hàm lượng nước; thể hiện độ ổn định hình dạng một cách thuận tiện trước và sau khi giải phóng thuốc dạng anion; và thể hiện độ ổn định hình dạng tốt trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion.

Theo các trường hợp nêu trên, các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế là để đề xuất gel nước có độ ổn định hình dạng tốt không chỉ sau khi giải phóng chất anion đã có mà còn trong quá trình giải phóng chất anion này khi được so sánh với thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3; và thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion thu được bằng việc áp dụng gel nước.

Các phương án giải quyết vấn đề

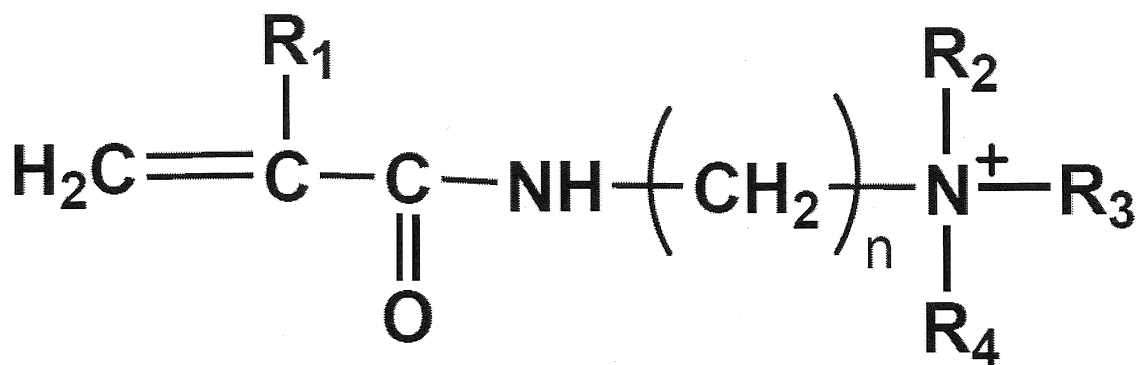
Các tác giả sáng chế đã thực hiện nguyên cứu chuyên sâu nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên và lưu ý kỹ đến sự liên quan giữa cấu tạo của monome cation và khả năng giữ nước và độ ổn định hình dạng của nền thiết bị. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sản phẩm ngưng tụ axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn chứa alkyl có nhóm aralkyl và nhóm amin.

Cuối cùng, các tác giả sáng chế đã chế tạo thành công thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo phương pháp sau đây: bước tạo gel nước bằng cách sử dụng chất ngưng tụ là monome cation mà trong đó axit (met)acrylic được ngưng tụ amit bằng hợp chất amoni bậc bốn có nhóm aralkyl và nhóm amin; và bước tạo thiết bị

nhãn khoa chứa thuốc dạng anion bằng cách đưa thuốc dạng anion vào gel nước. Sau đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng thiết bị nhãn khoa thu được đã thể hiện các đặc điểm sau đây: ngăn sự tăng lên về tỷ lệ hàm lượng nước; ngăn sự thay đổi hình dạng của thiết bị nhãn khoa trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion, mà là vấn đề đã được tìm ra trong thiết bị nhãn khoa được mô tả trong tài liệu sáng chế 3; và thể hiện độ bền hình dạng tốt trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion và cuối quá trình giải phóng thuốc dạng anion. Do đó, sáng chế đã được hoàn thành trên cơ sở của những phát hiện và ví dụ thành công mà đã được tìm thấy hoặc thu được bởi các tác giả sáng chế.

Do đó, theo sáng chế, có đề xuất thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion chứa (1) thuốc dạng anion; và (2) copolyme mà chứa monome cation và monome có khả năng đồng trùng hợp với monome cation, trong đó monome cation chứa, làm thành phần cấu tạo, sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế, hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ.

Theo sáng chế, tốt hơn là sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế được thể hiện bởi công thức chung (I) thể hiện dưới đây:



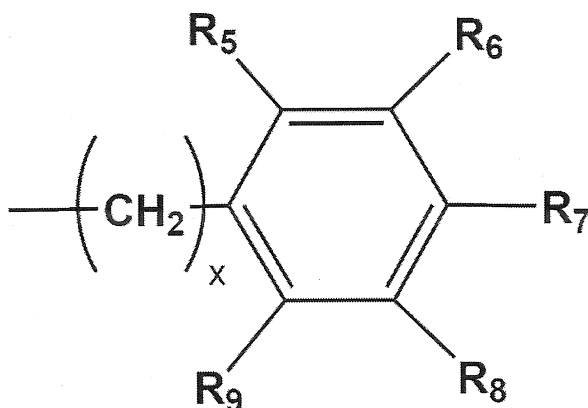
(I),

(trong đó

R_1 là nguyên tử hydro hoặc CH_3 ,

Một hoặc mỗi trong số hai hoặc ba nhóm từ R_2 đến R_4 biểu diễn độc lập nhóm

chức được thể hiện bởi công thức chung (II) thể hiện dưới đây:



(II),

(trong đó x là số nguyên nằm giữa 1 và 3 và mỗi nhóm trong số từ R₅ đến R₉ biểu diễn độc lập nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ C₁ đến C₆),

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

n là số nguyên nằm giữa 1 và 4.

Theo sáng chế, tốt hơn là copolyme ở (2) như được xác định trên còn chứa monome ưa nước làm thành phần cấu tạo, và thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion như được xác định trên là gel nước.

Theo sáng chế, tốt hơn là copolyme ở (2) như được xác định trên không chứa monome anion làm thành phần cấu tạo.

Theo sáng chế, tốt hơn là tỷ lệ hỗn hợp của monome cation như được xác định trên nằm giữa 0,5%mol và 20%mol so với 1 mol của monome ưa nước.

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

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo một phương án của sáng chế

có thể ngăn sự tăng lên về tỷ lệ hàm lượng nước của thiết bị nhãn khoa, ngăn sự thay đổi hình dạng của thiết bị nhãn khoa không chỉ ở cuối quá trình giải phóng thuốc dạng anion đã có mà còn trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion đã có, và thể hiện độ bền hình dạng tốt, ngay cả khi thiết bị chứa tỷ lệ hỗn hợp monome cation cao và bao gồm nồng độ thuốc dạng anion cao.

Do đó, kỳ vọng là, bằng cách áp dụng thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo một phương án sáng chế, việc điều trị bệnh về mắt có thể được thực hiện hữu hiệu; và có thể ngăn cảm giác ngoài cơ thể đối với người sử dụng thiết bị nhãn khoa và các ảnh hưởng bất lợi mà có thể gây ra các đặc tính về mắt của thiết bị. Hơn nữa, kỳ vọng là do thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể không chứa monome anion làm thành phần cấu tạo của copolyme nền của thiết bị nhãn khoa, toàn bộ các nhóm cation trong copolyme có thể liên kết với thuốc dạng anion đã có.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa tỷ lệ thành phần của thuốc dạng anion trong mỗi ví dụ từ Ví dụ 1 đến Ví dụ 2 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 2, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Fig.2 là đồ thị minh họa tỷ lệ thành phần của thuốc dạng anion trong mỗi ví dụ từ ví dụ 3 đến ví dụ 4 và các ví dụ so sánh từ 3 đến 4, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Fig.3 là đồ thị minh họa trị số được đo của đường kính theo thời gian của mỗi ví dụ trong số các ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Fig.4 là đồ thị minh họa tốc độ thay đổi đường kính theo thời gian của mỗi ví dụ trong số các ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Fig.5 là đồ thị minh họa trị số được đo của bán kính đường cong theo thời gian của mỗi ví dụ trong số các ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Fig.6 là đồ thị minh họa tốc độ thay đổi bán kính đường cong theo thời gian của mỗi ví dụ trong số các ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù thiết bị nhãn khoa mà tạo ra theo một phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết ở đây, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn cụ thể chỉ bởi phần mô tả sau đây, và sáng chế có thể thực hiện các phương án khác nhau với việc mở rộng mà mục đích của nó có thể đạt được.

Thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế đề cập đến thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion có khả năng được đưa vào mắt, mà có thể chứa và giải phóng thuốc dạng anion. Thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế chứa ở ít nhất (1) thuốc dạng anion và (2) copolyme. Copolyme ở (2) chứa ít nhất monome cation làm các thành phần cấu tạo chứa sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ, và monome có khả năng đồng trùng hợp với monome cation.

Thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế khác biệt ở chỗ có chức năng làm chất mang của thuốc dạng anion, và chứa vật liệu nền của thiết bị nhãn khoa, làm thành phần cấu tạo của copolyme, mà là monome cation chứa sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và nhóm amin.

Sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và nhóm amin (sau đây được gọi đơn giản là "sản phẩm ngưng tụ") là chất ưa nước. Hoạt tính kỵ nước của vòng benzen trong phân tử của sản phẩm ngưng tụ ngăn sự tăng lên đáng kể về tỷ lệ hàm lượng nước của copolyme ngay cả khi sản phẩm ngưng tụ được chứa trong copolyme ở tỷ lệ cao. Mặc dù phạm vi sáng chế không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết hoặc sự nghiên cứu nào, thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể

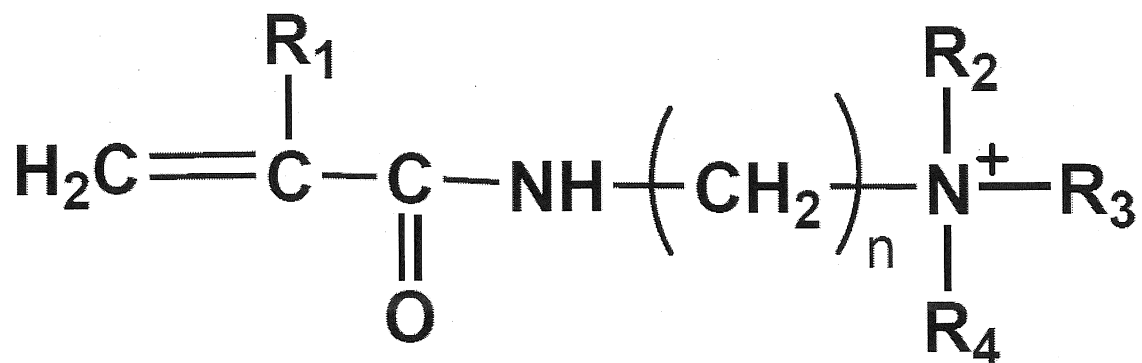
đạt được để làm tăng lượng thuốc được chứa trong thiết bị nhãn khoa và để ngăn sự tăng lên về tỷ lệ hàm lượng nước của thiết bị nhãn khoa bằng cách chứa monome cation ở tỷ lệ cao làm thành phần cấu tạo của copolyme. Kết quả là, thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể ngăn sự giảm xuống không mong muốn về độ bền của chính thiết bị nhãn khoa và sự giải phóng thuốc dạng anion đã có ở nồng độ cao trong thiết bị nhãn khoa ở giai đoạn đầu. Hơn nữa, ngay cả khi thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế chứa sản phẩm ngưng tụ làm monome cation ở tỷ lệ cao, độ bền hình dạng của thiết bị nhãn khoa có thể được giữ do các tác động do vòng benzen và liên kết amit trong phân tử của sản phẩm ngưng tụ. Vì vậy, thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế ngăn sự thay đổi về hình dạng và thể hiện độ bền hình dạng tốt ngay cả trong quá trình giải phóng thuốc đã có ở nồng độ cao.

Monome cation đã sử dụng trong thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế chứa ít nhất sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và nhóm amin, hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ. Sản phẩm ngưng tụ không bị giới hạn cụ thể miễn là sản phẩm ngưng tụ được tạo ra có cấu tạo của chất ngưng tụ amit xuất hiện giữa nhóm carboxyl của axit (met) acrylic và nhóm aminoalkyl của hợp chất amoni bậc bốn có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế và nhóm amin, mà là các thành phần cấu tạo.

Phương pháp sản xuất sản phẩm ngưng tụ không bị giới hạn cụ thể miễn là phương pháp này bao gồm bước đưa axit (met)acrylic và hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế vào sự ngưng tụ amit. Các ví dụ cụ thể của sản phẩm ngưng tụ và muối bao gồm 3-(metacrylamit) propyldimethylbenzylamoni clorua (MAPBAC). MAPBAC có sẵn trên thị trường, ví dụ, từ MRC UNITEC.

Monome cation có thể là hỗn hợp của sản phẩm ngưng tụ hoặc muối và monome có nhóm cation khác.

Theo phương thức cụ thể, ví dụ, sản phẩm ngưng tụ có thể là hợp chất có cấu tạo được thể hiện bởi công thức chung (I) thể hiện dưới đây:

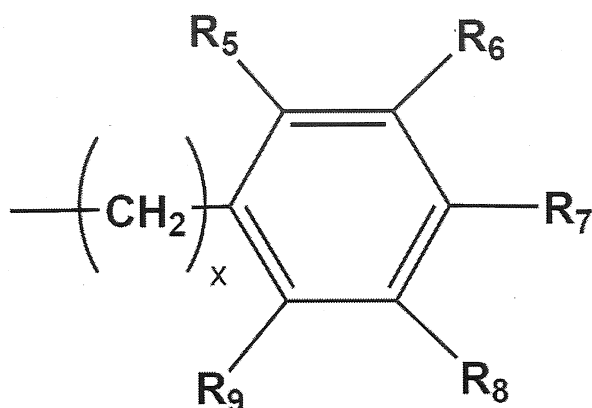


(I),

(trong đó

R_1 là nguyên tử hydro hoặc CH_3 ,

một hoặc mỗi trong số hai hoặc ba nhóm từ R_2 đến R_4 biểu diễn độc lập nhóm chức được thể hiện bởi công thức chung (II) thể hiện dưới đây:



(II),

(trong đó x là số nguyên nằm giữa 1 và 3 và mỗi nhóm trong số từ R_5 đến R_9 biểu diễn độc lập nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ C_1 đến C_6),

mỗi trong số hai, một hoặc không nhóm từ R_2 đến R_4 là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ C_1 đến C_3 và

n là số nguyên nằm giữa 1 và 4.

Trong số các hợp chất mà được thể hiện bởi công thức chung (I), các hợp

chất mà có thể được sử dụng một cách thích hợp nhằm mục đích theo sáng chế là, ví dụ, các hợp chất trong đó R_1 là nguyên tử hydro hoặc CH_3 và một trong số từ R_2 đến R_4 là nhóm benzyl, trong khi mỗi nhóm trong số hai nhóm còn lại là CH_3 hoặc C_2H_5 và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Trong số các hợp chất này mà được thể hiện bởi công thức chung (I), hợp chất mà có thể được sử dụng thích hợp nhằm mục đích theo sáng chế là 3-((meh) acrylamit) propyldimetylbenzylamoni clorua.

Lượng monome cation đã có không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là thiết bị có thể giữ hình dạng được đưa ra. Ví dụ, lượng monome cation đã có có thể khoảng vài%mol và vài chục%mol so với lượng monome ưa nước đã có, mà là thành phần polyme hóa thứ hai sẽ được mô tả sau đây. Như ví dụ cụ thể của lượng monome cation đã có, đó là, so với khối lượng mol của monome ưa nước, tốt hơn là nằm trong khoảng không vượt quá 30%mol, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng giữa 0,5%mol và 20%mol (giữa 0,005 mol và 0,2 mol), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng giữa 0,5%mol và 10%mol (giữa 0,005 mol và 0,1 mol). Khi lượng monome cation đã có ít hơn 0,5%mol so với khối lượng mol của monome ưa nước, thì số lượng thuốc dạng anion cần chứa trong thiết bị nhãn khoa bị giảm. Sau đó, có thể khó tạo ra thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion mà có thể tạo ra tác dụng điều trị vừa ý. Mặt khác, khi lượng monome cation đã có vượt quá 30%mol so với khối lượng mol của monome ưa nước, thiết bị nhãn khoa thu được có độ dẻo được giảm và, hơn nữa, thiết bị nhãn khoa không thể giữ mức độ bền vừa ý. Sau đó, thiết bị nhãn khoa thu được có thể tạo ra cảm giác sử dụng không thoải mái cho người sử dụng khi nó được sử dụng thực sự bởi người sử dụng.

Thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể là gel nước khi monome ưa nước được tạo hợp chất làm thành phần polyme hóa thứ hai ngoài monome cation. Monome ưa nước được sử dụng nhằm mục đích theo sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, miễn là nó có ít nhất nhóm ưa nước và nhóm (met)acryloyl hoặc nhóm vinyl trong phân tử và có thể được sử dụng cho quá trình polyme hóa một cách khả thi. Các ví dụ về các monome ưa nước mà có thể được sử dụng nhằm mục đích theo 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-polypropyleneglycol (met)acrylat, N,N-dimetyl (met)acrylamit, N,N-dietyl (met)acrylamit và N-vinyl pyrrolidon. Theo mục đích sáng chế, monome ưa nước có thể được sử dụng hoặc là ở dạng đơn hoặc là tổ hợp của hai hoặc nhiều monome ưa nước.

Lượng monome ưa nước đã có không được đưa vào các giới hạn cụ thể, miễn là copolyme được tạo ra bởi quá trình đồng trùng hợp với monome ưa nước có thể tạo dạng gel nước. Ví dụ, lượng này, so với tổng trọng lượng của tất cả các thành phần polyme hóa, thường nằm giữa 50% theo trọng lượng và 90% theo trọng lượng, tốt hơn là between 60% theo trọng lượng và 80% theo trọng lượng. Khi lượng monome ưa nước đã có ít hơn 50% theo trọng lượng, do đó độ mềm dẻo của thiết bị nhãn khoa thu được có thể thấp tạo ra cảm giác sử dụng không thoải mái. Mặt khác, khi lượng monome ưa nước đã có vượt quá 90% theo trọng lượng, thì monome cation có thể không có lượng đủ.

Monome kỵ nước có thể được chứa trong thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo một phương án sáng chế làm thành phần polyme hóa. Monome kỵ nước có thể điều chỉnh tốc độ dòng ra của thuốc dạng anion vào nước mắt trong mắt của người sử dụng thiết bị. Monome kỵ nước bất kỳ có thể được sử dụng nhằm mục đích sáng chế với điều kiện là nó có khả năng hòa tan trong nước kém, và có một hoặc nhiều nhóm (met)acryloyl group hoặc nhóm vinyl trong phân tử và có thể được sử dụng cho quá trình polyme hóa một cách khả thi. Các ví dụ về các monome kỵ nước mà có thể được sử dụng nhằm mục đích sáng chế bao gồm các monome gốc (met)acryl như trifloetyl metacrylat, metacryl amit, metyl metacrylat, n-butyl metacrylat, tert-butyl metacrylat, benzyl metacrylat, etylhexyl metacrylat và lauryl (met)acrylat; monome chứa silic như syloxanyl metacrylat, α -mono(metacryloyloxymetyl)polydimetyl siloxan, α,ω -di(metacryloyloxymetyl)polydimetyl siloxan, α -mono(3-metacryloyloxypropyl)polydimetyl siloxan, α,ω -di(3-metacryloyloxypropyl)polydimetyl siloxan, α -mono(3-metacryloyloxybutyl)polydimetyl siloxan, α,ω -di(3-metacryloyloxybutyl)polydimetyl siloxan, α -monovinylpolydimetyl siloxan, α,ω -

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-methyldimethoxysilylpropyl (met)acrylat. Nhằm mục đích sáng chế, một trong số các monome kỵ nước bất kỳ có thể được sử dụng đơn hoặc hai hoặc nhiều monome kỵ nước có thể được sử dụng kết hợp.

Mặc dù lượng monome kỵ nước đã có không được đưa vào giới hạn cụ thể bất kỳ, ví dụ, nó nằm giữa 0% theo trọng lượng và 30% theo trọng lượng, tốt hơn là nằm giữa 0% theo trọng lượng và 20% theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của toàn bộ các thành phần phân cực. Khi lượng monome kỵ nước đã có vượt quá 30% theo trọng lượng, do đó độ mềm dẻo của thiết bị nhãn khoa thu được có thể thấp tạo ra cảm giác sử dụng không thoải mái.

Monome liên kết ngang có thể được kết hợp ngoài các thành phần nêu trên của thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế. Monome liên kết ngang có thể tạo ra cấu tạo lưới trong gel nước và điều chỉnh độ bền cơ học của gel nước. Không có giới hạn cụ thể đối với monome liên kết ngang được sử dụng cho mục đích này miễn là nó là hợp chất có hai hoặc nhiều nhóm (met)acryl group hoặc nhóm vinyl trong phân tử. Các ví dụ về các monome liên kết ngang mà có thể được sử dụng nhằm mục đích sáng chế bao gồm etylenglycol di(met)acrylat, metylen bis(met)acrylamit, 2-hydroxy-1,3-di(met)acryloxypropan và trimethylolpropan tri(met)acrylat. Một trong số các monome liên kết ngang bất kỳ có thể được sử dụng đơn hoặc hai hoặc nhiều monome liên kết ngang này có thể được kết hợp để sử dụng.

Mặc dù lượng monome liên kết ngang đã có không được đưa vào giới hạn cụ thể bất kỳ, ví dụ, nó nằm giữa 0,3%mol và 10%mol, tốt hơn là nằm giữa 0,7%mol và 3%mol, so với tổng trọng lượng của toàn bộ các thành phần phân cực. Khi lượng monome liên kết ngang đã có vượt quá 10%mol, do đó độ mềm dẻo của thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion thu được có thể thấp để tạo ra cảm giác sử dụng không thoải mái.

Copolymer trong thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể thu

được bằng cách đưa các thành phần monome như monome cation, monome ưa nước, monome kỵ nước và monome liên kết ngang vào phản ứng đồng trùng hợp. Trong thiết bị nhả khoa theo một phương án sáng chế, chất anion có thể được giữ ở bên trong và trên bề mặt của thiết bị nhả khoa bằng cách liên kết monome cation với chất anion bằng liên kết ion. Khi có monome anion có nhóm anion trong chuỗi phụ làm thành phần monome của copolyme, liên kết ion có thể bị ngăn. Do đó, ưu tiên là copolyme trong thiết bị nhả khoa theo một phương án sáng chế không chứa monome anion làm thành phần monome được chọn từ nhóm bao gồm axit (met) acrylic, axit (met) acryloyloxyetyl succinic, (met) acryloyloxyetyl phosphat, (met) acryloyloxymetyl phosphat và (met) acryloyloxypropyl phosphat. Ngoài ra, ngay cả khi copolyme chứa monome anion bất kỳ, copolyme tốt hơn là chứa monome anion với lượng ở mức độ mà không ảnh hưởng đến việc giải quyết các vấn đề theo sáng chế.

Thiết bị nhả khoa theo một phương án sáng chế có thể được sản xuất bằng cách kết hợp số bước sản xuất mà đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Mặc dù phương pháp sản xuất thiết bị nhả khoa theo một phương án sáng chế không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ, thường bao gồm các bước sau đây: khuấy và hòa tan dung dịch được điều chế bằng cách bổ sung chất khởi tạo polyme hóa vào hỗn hợp các thành phần monome cấu tạo nên copolyme là vật liệu nền của thiết bị nhả khoa chứa thuốc dạng anion để thu được dung dịch hỗn hợp monome; cho dung dịch hỗn hợp monome thu được vào khuôn có hình dạng mong muốn và đưa khuôn vào phản ứng đồng trùng hợp để thu được copolyme; làm mát khuôn và tháo copolyme khỏi khuôn, và, nếu cần thiết, cắt và/hoặc đánh bóng copolyme, và sau đó đưa copolyme vào hydrat hóa kiểu trương nở để thu được gel nước; và nhúng gel nước thu được vào dung dịch chứa thuốc dạng anion được hòa tan để thu được thiết bị nhả khoa chứa thuốc dạng anion mà giữ thuốc dạng anion bên trong gel nước.

Phương pháp giữ thuốc dạng anion ở bên trong gel nước có thể bao gồm, ví dụ, phương pháp bao gồm các bước sau đây:

(1) bước đưa dung dịch hỗn hợp monome thu được bằng cách bổ sung chất khởi tạo

polyme hóa và thuốc dạng anion vào hỗn hợp các thành phần monome và sau đó bằng cách pha trộn chúng vào phản ứng đồng trùng hợp tiếp theo bước trương nở copolyme thu được, và chuyển copolyme thích hợp thành dung dịch được xác định trước, trong đó dung dịch được xác định trước có thể là dung dịch chứa thuốc dạng anion hoặc dung dịch không chứa thuốc dạng anion;

(2) bước thực hiện, sử dụng copolyme đã thu mà thu được bởi bước thu copolyme được mô tả trên trong dung dịch chứa thuốc dạng anion, cả bước giữ thuốc dạng anion và bước trương nở copolyme là bước đơn lẻ, và chuyển copolyme thích hợp thành dung dịch được xác định trước, trong đó dung dịch được xác định trước có thể là dung dịch chứa thuốc dạng anion hoặc dung dịch không chứa thuốc dạng anion;

(3) bước nhúng gel nước đã thu mà thu được bởi bước thu gel nước được mô tả trên trong dung dịch chứa thuốc dạng anion và bước giữ thuốc dạng anion trong gel nước tiếp theo bước chuyển gel nước thành dung dịch được xác định trước khác, trong đó dung dịch được xác định trước có thể là dung dịch chứa thuốc dạng anion hoặc dung dịch không chứa thuốc dạng anion; hoặc

(4) bước kết hợp một cách thích hợp các bước được chọn từ nhóm bao gồm các bước nêu trên từ (1) đến (3).

Khi chất anion được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp monome trước bước thu dung dịch hỗn hợp monome, có thể thu được copolyme mà giữ chất anion bên trong phân tử trong bước thu copolyme này. Trong trường hợp này, thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion mà trong đó thuốc dạng anion được giữ có thể thu được bằng cách hoàn thành bước thu gel nước. Hơn nữa, khi copolyme được nhúng trong dung dịch chứa nước mà trong đó chất anion được hòa tan trong các bước thu gel nước, việc hydrat hóa và bước làm trương nở và bước giữ chất anion bên trong có thể đạt được đồng thời. Trong trường hợp này, kết quả là, có thể bỏ qua một bước thực hiện.

Chất khởi tạo trùng hợp mà có thể được sử dụng nhằm mục đích sáng chế bao gồm chất khởi tạo trùng hợp gốc phổ biến, mà bao gồm chất khởi tạo trùng hợp có gốc peroxit như lauroyl peroxit, cumen hydro peroxit và benzoyl peroxit; và chất khởi tạo trùng hợp có gốc azo như azo bis dimethylvarelonitril và azo bis isobutylonitril. Chất bất kỳ trong số các chất khởi tạo trùng hợp này có thể được dùng

riêng lẻ hoặc hai hoặc nhiều hơn trong số chúng có thể được kết hợp để sử dụng. Lượng chất khởi tạo trùng hợp đã có không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là đủ để làm tăng sự đồng trùng hợp của các monome. Ví dụ, lượng này có thể tốt hơn là nằm trong khoảng giữa 10 ppm và 7,000 ppm so với tổng trọng lượng của tổng các thành phần trùng hợp.

Bước thu copolyme có thể được thực hiện một cách thành công, ví dụ, bằng cách cho dung dịch hỗn hợp monome vào khuôn thường làm bằng kim loại, thủy tinh hoặc chất dẻo, và làm kín mít khuôn; đưa các monome vào phản ứng đồng trùng hợp theo cách là để khuôn được làm kín trong bể điều nhiệt hoặc tương tự, nâng nhiệt độ từng bước hoặc liên tục đến giữa khoảng 25°C và 120°C và hoàn thành quá trình trùng hợp trong khoảng thời gian giữa 5 giờ và 120 giờ. Các tia cực tím, tia điện tử, tia gamma hoặc tương tự có thể được sử dụng cho phản ứng đồng trùng hợp. Việc trùng hợp dung dịch có thể được áp dụng bằng cách bổ sung nước hoặc dung môi hữu cơ vào dung dịch hỗn hợp monome.

Trong bước thu gel nước, gel nước có thể thu được sau khi kết thúc phản ứng đồng trùng hợp bằng cách làm mát khuôn đến nhiệt độ phòng, tháo copolyme khỏi khuôn và làm cho copolyme thu được được hydrat và trương nở, nếu cần thiết, sau khi thực hiện thao tác cắt và/hoặc đánh bóng. Chất lỏng để làm cho copolyme được hydrat và trương nở (dung dịch trương nở copolyme) bao gồm nước, nước muối và dung dịch đệm isotonic và v.v.. Copolyme đạt đến trạng thái trương nở bằng việc xử lý trương nở mà trong đó dung dịch trương nở copolyme chứa copolyme được làm nóng đến khoảng nhiệt độ giữa 60°C và 100°C và copolyme được nhúng trong dung dịch trương nở copolyme trong khoảng thời gian được xác định trước. Việc xử lý trương nở tốt hơn là được thực hiện để loại bỏ các monome không được trùng hợp đã có trong copolyme. Việc bổ sung thuốc dạng anion vào dung dịch trương nở copolyme và trộn chúng cho phép đạt được sự hydrat và trương nở copolyme và đồng thời là việc giữ chất anion bên trong.

Bước thu thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion có thể được thực hiện bằng các phương thức áp dụng đã biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật như bổ sung chất anion vào dung dịch hỗn hợp monome trước và

trộn chúng; bổ sung chất anion vào dung dịch trương nở copolyme và trộn chúng; nhúng gel nước vào dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion được hòa tan để giữ thuốc dạng anion bên trong gel nước.

Các phương thức giữ thuốc dạng anion bên trong copolyme hoặc gel nước có thể được sử dụng hoặc là riêng lẻ hoặc là kết hợp thích hợp của hai hoặc nhiều các phương thức này như được mô tả trên. Trong bước thu thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion, sau khi gel nước được nhúng trong dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion được hòa tan để giữ thuốc dạng anion bên trong, thiết bị nhãn khoa thu được có thể được chuyển trong chất lỏng khác như nước muối sinh lý. Hơn nữa, nếu thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion thu được bằng cách áp dụng một hoặc nhiều phương thức để giữ thuốc dạng anion bên trong copolyme hoặc gel nước được nhúng lại một lần nữa trong dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion được hòa tan, được thực hiện để cải thiện lượng thuốc dạng anion đã giữ bên trong. Thuốc dạng anion được giữ trong gel nước bằng cách liên kết ionic với nhóm cation có nguồn gốc từ monome cation mà là thành phần cấu tạo của gel nước.

Gel nước có thể được đưa vào xử lý vô trùng theo các phương pháp đã biết. Gel nước được đưa vào xử lý vô trùng có thể là gel nước mà giữ thuốc dạng anion (có nghĩa là, thiết bị nhãn khoa) hoặc gel nước trước khi giữ thuốc dạng anion. Dung dịch để nhúng gel nước được đưa vào xử lý vô trùng có thể là dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion được hòa tan hoặc dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion không được hòa tan.

Thuốc dạng anion không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ miễn là nó là thuốc mà có nhóm anionic như nhóm sulfo, nhóm carboxyl và nhóm axit phosphoric. Các ví dụ ưu tiên của thuốc mà có nhóm sulfo bao gồm natri azulen sulfonat, natri dexametason metasulfobenzoat và natri chondroitin sulfat. Các ví dụ ưu tiên của thuốc mà có nhóm carboxyl bao gồm natri cromoglicat, kali cromoglicat, natri bromfenac, natri diclofenac, valsartan, natri phosphat dexametason, natri betametason phosphat, moxifloxacin, amlexanox, pranoprofen, norfloxacin, ofloxacin, natri hyaluronat và natri chondroitin sulfat. Các ví dụ ưu tiên của thuốc mà có nhóm axit phosphoric bao gồm natri phosphat dexametason và natri

betametason phosphat. Nhằm mục đích sáng chế, một thuốc bất kỳ trong số các thuốc dạng anion này có thể được sử dụng đơn hoặc hai hoặc nhiều thuốc dạng anion có thể được sử dụng kết hợp. Trong số chúng, các ví dụ tốt hơn nữa về thuốc dạng anion bao gồm natri dexametason phosphat và natri cromoglicat.

Dung môi được sử dụng để hòa tan thuốc dạng anion bao gồm, ví dụ, nước, các dung môi ưa nước và hỗn hợp dung môi gồm nước và dung môi ưa nước. Dung môi ưa nước bao gồm, ví dụ, rượu như etanol, metanol, isopropanol và n-butanol, dimetyl sulfoxit và các dung dịch đậm.

Nồng độ của thuốc dạng anion đã có trong dung dịch mà trong đó thuốc dạng anion được hòa tan không được đưa vào các giới hạn cụ thể bất kỳ. Mặt khác, nồng độ có thể được chọn một cách thích hợp bằng cách xem xét độ tan của thuốc dạng anion, nồng độ ảnh hưởng thấp nhất cần thiết để biểu hiện tác dụng điều trị của thuốc dạng anion, nồng độ tối đa an toàn và v.v..

Thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế có thể tìm thấy các ứng dụng khác nhau bằng cách điều chỉnh hình dạng bằng tay. Các ví dụ cụ thể của thiết bị nhãn khoa bao gồm kính mắt như kính áp tròng mà có bán kính đường cong được đưa ra và chỉ số khúc xạ được đưa ra. Các ví dụ cụ thể của thiết bị nhãn khoa bao gồm kính mắt có hình dạng có khả năng che phủ phần màng cứng. Hình dạng của kính mắt này cho phép thuốc dạng anion được chuyển một cách hữu hiệu từ bề mặt màng cứng đến mô của mô phân đoạn sau của mắt. Các ví dụ phát triển hơn nữa của thiết bị nhãn khoa theo một phương án sáng chế bao gồm các thiết bị y tế tạo ra để thể hiện profil dạng tằm, như băng vết thương và thuốc đắp.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, lưu ý rằng, sáng chế không giới hạn bởi các ví dụ này và có thể nhận thấy trong các phương thức khác nhau miễn là các phương thức này có thể giải quyết các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[Tạo ra thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion trong các ví dụ từ (1) đến (4)]

Trong mỗi ví dụ này, bổ sung lần lượt 0,5% (bên ngoài) và bằng 2,500 ppm (bên ngoài) so với tổng trọng lượng của tổng số các monome trùng hợp vào hỗn hợp chứa 2-hydroxyethylmetacrylat (HEMA) và 3-(metacrylamit) propyldimethylbenzylamoni clorua (MAPBAC) có tỷ lệ hỗn hợp so với 1 mol HEMA được liệt kê trên Bảng 1, etylenglycol dimetacrylat (EDMA) và azo bis isobutyronitril (AIBN), 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 dùng cho kính áp tròng và nhiệt độ của hỗn hợp dung dịch được nâng lên đến nhiệt độ nằm trong khoảng giữa 30°C và 110°C trong thời gian 17 giờ để gây ra phản ứng đồng trùng hợp. Sau phản ứng đồng trùng hợp, khuôn được làm mát đến nhiệt độ phòng và copolyme được tháo khỏi khuôn. Sau đó, copolyme được nhúng lần lượt vào dung dịch đệm axit phosphoric ẩm ở nhiệt độ 60°C chứa etanol trong thời gian 1 giờ và vào dung dịch đệm axit phosphoric ở nhiệt độ 60°C cũng trong thời gian 1 giờ và sau đó được nhúng vào nước tinh khiết ở nhiệt độ phòng qua thời gian 2 giờ để thu được gel nước được hydrat và trương nở. Trong mỗi ví dụ trong số các ví dụ (1) và (2), gel nước thu được được nhúng vào 1,0% theo trọng lượng (% theo trọng lượng) dung dịch chứa nước natri cromoglicat (DSCG), và trong mỗi ví dụ (3) và (4), gel nước thu được được nhúng vào 0,2% theo trọng lượng dung dịch chứa nước natri phosphat dexametason (DSP). Sau đó, các gel nước được vô trùng bằng hơi nước ở nhiệt độ 121°C dưới áp suất cao trong thời gian 30 phút để thu được các thiết bị được tạo kiểu trong các ví dụ từ (1) đến (4).

[Tạo ra thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion trong các ví dụ so sánh từ (1) đến (4)]

Trong mỗi ví dụ trong số các ví dụ so sánh từ (1) đến (4), gel nước được hydrat và trương nở được điều chế theo cách giống như trong các ví dụ từ (1) đến (4) loại trừ là 2-(metacryloyloxy) etyldimethylbenzyl amoni clorua (MOEBAC) được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 được sử dụng ở tỷ lệ được liệt kê trên Bảng 1 thay vì MAPBAC. Trong mỗi ví dụ trong số các ví dụ so sánh (1) và (2), gel nước thu được được nhúng vào 1,0% theo trọng lượng dung dịch chứa nước DSCG và, trong mỗi ví

dụ trong số các ví dụ so sánh (3) và (4), gel nước thu được được nhúng vào 0,2% theo trọng lượng dung dịch chứa nước DSP. Sau đó, các gel nước được vô trùng bằng hơi nước ở nhiệt độ 121°C dưới áp suất cao trong thời gian 30 phút để thu được thiết bị được tạo kiểu trong các ví dụ so sánh từ (1) đến (4).

[Phương pháp đánh giá thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion]

(1) Việc đo tỷ lệ hàm lượng nước

Sau sự vô trùng bằng hơi nước ở áp suất cao, thiết bị được tạo kiểu trong mỗi ví dụ từ (1) đến (4) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (4) được thực hiện từ dung dịch thuốc và độ ẩm quá mức được loại bỏ. Sau đó, trọng lượng (W_1) của thiết bị chứa nước được đo. Sau đó, thiết bị được làm khô bằng các phương pháp của máy làm khô ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ và sau đó trọng lượng (W_2) của thiết bị được làm khô được đo. Tỷ lệ hàm lượng nước được xác định dựa trên các trọng lượng được đo bằng cách sử dụng công thức toán học được thể hiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện trên bảng 1.

$$\text{tỷ lệ hàm lượng nước (\% theo trọng lượng)} = [(W_1 - W_2) / W_1] \times 100$$

(2) Đánh giá cảm giác sử dụng đối với người sử dụng mà sử dụng kính trong thời gian 8 giờ

Sau việc vô trùng bằng hơi nước ở áp suất cao, thiết bị được tạo kiểu trong mỗi ví dụ (1) và (2) và các ví dụ so sánh (1) và (2) được đánh giá về cảm giác có vật lạ đối với người sử dụng khi người sử dụng mà là 10 người tham gia dùng thiết bị trong thời gian 8 giờ. Thiết bị được tạo kiểu khi từ 0 đến 2 người sử dụng đã trả lời cảm thấy cảm giác có vật lạ được đánh giá là "++", thiết bị được tạo kiểu khi từ 3 đến 5 người sử dụng đã trả lời cảm thấy cảm giác có vật lạ được đánh giá là "+", và thiết bị được tạo kiểu khi 6 hoặc nhiều người sử dụng hơn đã trả lời cảm thấy cảm giác có vật lạ được đánh giá là "x". Các kết quả được thể hiện trên bảng 1.

(3) Việc đo tỷ lệ hàm lượng thuốc dạng anion

Sau sự vô trùng bằng hơi nước dưới áp suất cao, thiết bị được tạo kiểu trong mỗi ví dụ từ (1) đến (4) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (4) được nhúng trong nước muối ở nhiệt độ phòng để làm cho thiết bị tháo (tháo từ từ) thuốc dạng anion đã có bên trong vào nước muối. Thuốc dạng anion trong nước muối đã được định lượng

theo thời gian bằng các phương thức là phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, có sẵn từ JASCO Corporation) kết hợp với phương pháp đã biết. Tỷ lệ hàm lượng thuốc dạng anion ($\mu\text{g/g}$) trên mỗi thiết bị được tính toán sử dụng các trị số thu được.

(4) Tính ổn định hình dạng

Đối với thiết bị được tạo kiểu trong mỗi ví dụ (1) và (2) và các ví dụ so sánh (1) và (2) sau khi đo tỷ lệ hàm lượng thuốc dạng anion, đường kính (mm) và bán kính của đường cong (mm) được đo theo thời gian sử dụng Optimec Analyzer (is830, có sẵn từ Optimic Inc.). Ngoài ra, theo công thức sau sử dụng các trị số được đo, tỷ lệ sự thay đổi về đường kính hoặc bán kính đường cong của thiết bị được tính ở thời điểm khi thuốc dạng anion được giải phóng từ từ trong thời gian t phút. Các kết quả của trị số đo thực tế của đường kính được thể hiện trên Bảng 2 và Fig.3, và các kết quả của tỷ lệ về sự thay đổi đường kính được thể hiện trên Bảng 2 và Fig.4. Các kết quả của trị số đo thực tế của bán kính đường cong được thể hiện trên Bảng 3 và Fig.5, và các kết quả của tỷ lệ về sự thay đổi bán kính đường cong được thể hiện trên Bảng 3 và Fig.6.

Tỷ lệ thay đổi (%) = $\frac{[\text{trị số ở thời gian giải phóng liên tục (0 phút)}]}{[\text{trị số ở thời gian giải phóng liên tục (t phút)}]} \times 100$

Bảng 1

Thành phần	10 %mol				15 %mol				10 %mol				15 %mol			
	Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 1		Ví dụ 2		Ví dụ so sánh 2		Ví dụ 3		Ví dụ so sánh 3		Ví dụ 4		Ví dụ so sánh 4	
	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%	Tỷ lệ mol	wt%
HEMA	90	79,8	90	80,5	85	71,3	85	72,2	90	79,8	90	80,5	85	71,3	85	72,2
MAPBAC	10	20,2	-	-	15	28,7	-	-	10	20,2	-	-	15	28,7	-	-
MOEBAC	-	-	10	19,5	-	-	15	27,8	-	-	10	19,5	-	-	15	27,8
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ED	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5
AIBN	-	0,25	-	0,25	-	0,25	-	0,25	-	0,25	-	0,25	-	0,25	-	0,25
Thuốc dạng anion	DSCG		DSCG		DSCG		DSCG		DSP		DSP		DSP		DSP	

Tỷ lệ hàm lượng nước (%)	37,5	35,8	37,0	35,3	37,3	36,1	37,4	35,1
Cảm giác khi dùng	++	+	++	+	-	-	-	-

Bảng 2

Thời gian (phút)	Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 1	
	Các trị số đo thực tế DIA (mm)	Tỷ lệ thay đổi (%)	Các trị số đo thực tế DIA (mm)	Tỷ lệ thay đổi (%)
0	14,00	100,00	14,00	100,00
5	13,95	99,64	13,90	99,29
10	14,00	100,00	14,00	100,00
30	14,10	100,71	14,20	101,43
60	14,20	101,43	14,40	102,86
90	14,20	101,43	14,55	103,93
120	14,25	101,79	14,80	105,71
180	14,30	102,14	14,90	106,43
240	14,30	102,14	14,80	105,71
300	14,30	102,14	14,65	104,64
360	14,20	101,43	14,55	103,93
420	14,20	101,43	14,30	102,14
480	14,10	100,71	14,20	101,43
Tối đa	14,30	102,14	14,90	106,43
Tối đa	13,95	99,64	13,90	99,29

Bảng 3

Thời gian (phút)	Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 1	
	BC		BC	
	Trị số đo thực tế B.C. (mm)	Tỷ lệ thay đổi (%)	Trị số đo thực tế B.C. (mm)	Tỷ lệ thay đổi (%)
0	8,80	100,00	8,80	100,00
5	8,80	100,00	8,90	101,14
10	8,75	99,43	8,80	100,00
30	8,75	99,43	8,55	97,16
60	8,70	98,86	8,50	96,59
90	8,70	98,86	8,50	96,59
120	8,70	98,86	8,55	97,16
180	8,75	99,43	8,55	97,16
240	8,80	100,00	8,95	101,70
300	8,85	100,57	9,00	102,27
360	8,85	100,57	9,10	103,41
420	8,85	100,57	9,10	103,41
480	8,85	100,57	9,20	104,55
Tối đa	8,85	100,57	9,20	104,55
Tối đa	8,70	98,86	8,50	96,59

Các chữ viết tắt trên các Bảng được giải thích dưới đây.

HEMA: 2-hydroxyetyl metacrylat

MOEBAC: metacryloxyetyl dimetylbenzyl amoni clorua

MAPBAC: 3-(metacrylamit) propyldimetylbenzylamoni clorua

EDMA: etylenglycol dimetacrylat

AIBN: azo bis isobutyronitril

DSCG: natri cromoglicat

DSP: natri phosphat dexametason

DIA: đường kính

B.C.: bán kính đường cong

[Các kết quả đánh giá]

Fig.1 và Fig.2 là đồ thị thể hiện tỷ lệ hàm lượng thuốc dạng anion so với thiết bị nhãn khoa trong các ví dụ từ (1) đến (4) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (4). Như được thể hiện trên Fig.1, không tìm thấy bất kỳ sự khác nhau nào giữa tỷ lệ hàm lượng của DSCG làm thuốc dạng anion so với các ví dụ từ (1) đến (2) và các ví dụ so sánh từ (1) đến (2), với điều kiện là tỷ lệ mol của monome cation là đồng nhất. Ngoài ra, mặc dù các ví dụ (1) và (2) sử dụng MAPBAC mà là sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thể hoặc không được thể, các ví dụ so sánh (1) và (2) sử dụng MOEBAC mà là sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn chứa alkyl có nhóm aralkyl được thể hoặc không được thể và nhóm carboxyl.

Hơn nữa, cũng không tìm thấy sự khác nhau bất kỳ nào giữa tỷ lệ hàm lượng của DSP làm thuốc dạng anion đối với các ví dụ từ (3) đến (4) sử dụng MAPBAC và các ví dụ so sánh từ (3) đến (4) sử dụng MOEBAC. Đã được chứng minh rằng các ví dụ từ (1) đến (4) có tỷ lệ hàm lượng của thuốc dạng anion như nhau với các ví dụ so sánh từ (1) đến (4).

Fig.3 và Fig.4 là đồ thị thể hiện các kết quả của trị số được đo thực tế của đường kính và tỷ lệ thay đổi của đường kính theo thời gian trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion so với các thiết bị nhãn khoa của ví dụ (1) và ví dụ so sánh (1). Như được thể hiện trên Fig.3 và Fig.4, cả ví dụ (1) và ví dụ so sánh (1) hầu như đều không thể hiện sự thay đổi về hình dạng giữa trước (0 phút) và sau (480 phút) giải phóng thuốc dạng anion.

Tuy nhiên, trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion, ví dụ so sánh (1) được mở rộng đáng kể (đường kính tối đa 14,90 mm; tỷ lệ tối đa về sự thay đổi 106,43%) trong thời gian từ 10 phút đến 180 phút sau khi giải phóng thuốc, và sau

đó rút ngắn từ 180 phút đến 480 phút sau khi giải phóng thuốc. Cuối cùng, hình dạng đã tiếp cận đến là ở thời gian 0 phút.

Mặt khác, như được thể hiện trên Fig.3 và Fig. 4, ví dụ (1) đã mở rộng trong thời gian giữa 10 phút và 180 phút, và sau đó rút ngắn. Tuy nhiên, mức độ thay đổi về hình dạng của ví dụ (1) nhỏ hơn là của ví dụ so sánh (1), và hầu như không có sự thay đổi về hình dạng so với thiết bị được tạo kiểu.

Fig.5 và Fig.6 là đồ thị thể hiện các kết quả của trị số được đo thực tế của bán kính đường cong và tỷ lệ thay đổi của bán kính đường cong theo thời gian trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion so với các thiết bị nhãn khoa của ví dụ (1) và ví dụ so sánh (1). Đã được xác nhận khi viện dẫn đến các đồ thị Fig.5 và Fig.6 rằng mặc dù ví dụ (1) hầu như không có thay đổi về bán kính đường cong từ 0 phút không kể thời gian tháo thuốc, ví dụ so sánh (1) có sự thay đổi đáng kể về bán kính đường cong trong quá trình giải phóng thuốc.

Ngoài ra, bảng 1 thể hiện các kết quả đánh giá cảm giác dùng đối với người sử dụng mà sử dụng thiết bị được tạo kiểu trong thời gian 8 giờ. Mặc dù không có người sử dụng nào mà đã trả lời cảm thấy cảm giác có vật lạ trong số những người mà sử dụng các thiết bị nhãn khoa trong các ví dụ (1) và (2) sử dụng MAPBAC làm monome cation, có người sử dụng mà đã trả lời cảm thấy cảm giác có vật lạ trong số những người mà sử dụng các thiết bị nhãn khoa trong các ví dụ so sánh (1) và (2) sử dụng MOEBAC làm monome cation.

Như được mô tả trên, theo một phương án sáng chế, bằng cách chứa làm thành phần cấu tạo của copolyme mà dùng cho chất mang của thuốc dạng anion sản phẩm ngưng tụ của axit (met)acrylic với hợp chất amoni bậc bốn aminoalkyl có nhóm aralkyl được thế hoặc không được thế hoặc muối của sản phẩm ngưng tụ được sử dụng là ít nhất một monome cation, được cấu thành có thể là thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion thể hiện độ bền hình dạng tốt trong quá trình giải phóng thuốc dạng anion.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Thiết bị nhân khoa theo một phương án sáng chế có thể được thực hiện để tạo lượng thuốc dạng anion mong muốn theo cách kiểm soát được và thể hiện độ bền gel ưu việt và độ ổn định về hình dạng đáng kể cả sau và trong khi giải phóng thuốc dạng anion đã có để nó an toàn cao đối với người sử dụng thiết bị và có thể tạo ra tác dụng điều trị ưu việt. Có thể góp phần vào sức khỏe và phúc lợi con người.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion bao gồm:

(1) thuốc dạng anion; và

(2) copolyme của hỗn hợp monome mà bao gồm monome cation là 3-(metacrylamit) propyldimethylbenzylamoni clorua và monome có khả năng đồng trùng hợp với monome cation, trong đó

monome có khả năng đồng trùng hợp với monome cation bao gồm các monome khác với monome cation;

hỗn hợp monome không bao gồm các monome cation bất kỳ trừ 3-(metacrylamit) propyldimethylbenzylamoni clorua; và

thiết bị nhãn khoa có khả năng đưa vào mắt.

2. Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo điểm 1, trong đó copolyme còn bao gồm monome ưa nước làm thành phần cấu tạo, và thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion là gel nước.

3. Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo điểm 1, trong đó copolyme không bao gồm monome anion làm thành phần cấu tạo, và thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion là gel nước.

4. Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo điểm 2, trong đó tỷ lệ hỗn hợp của monome cation nằm trong khoảng giữa 0,5%mol và 20%mol so với 1 mol monome ưa nước.

5. Thiết bị nhãn khoa chứa thuốc dạng anion theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thuốc dạng anion hoặc là natri phosphat dexametason hoặc là natri cromoglicat.

Fig.1

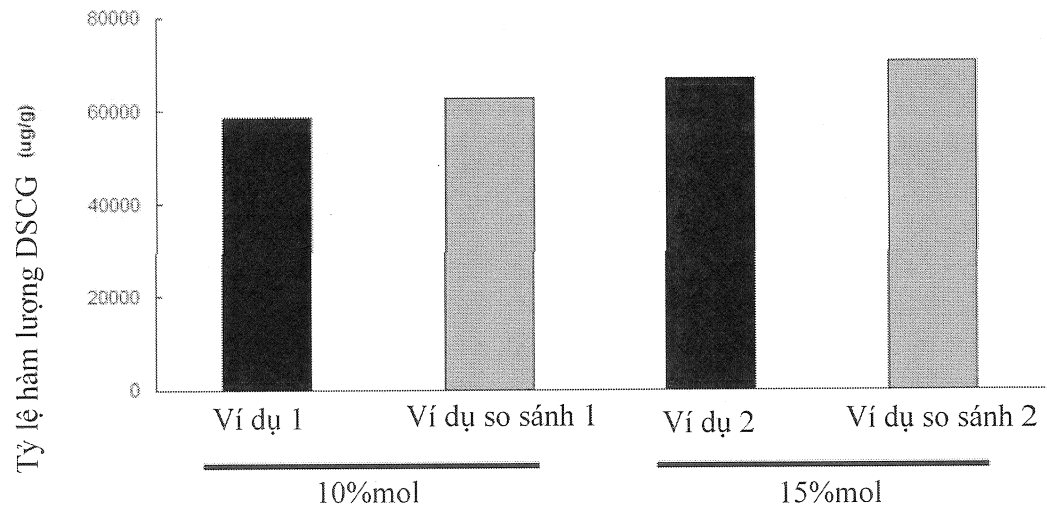


Fig.2

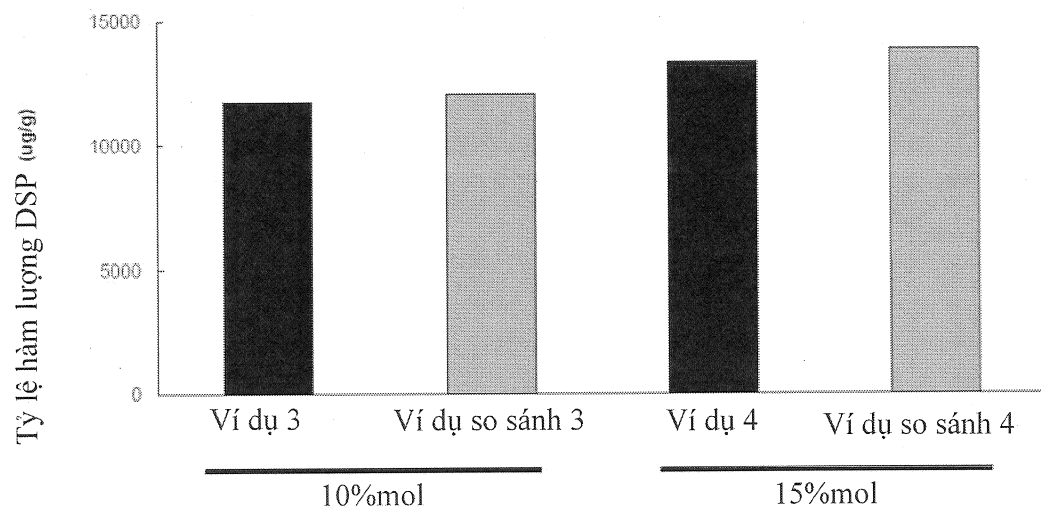


Fig.3

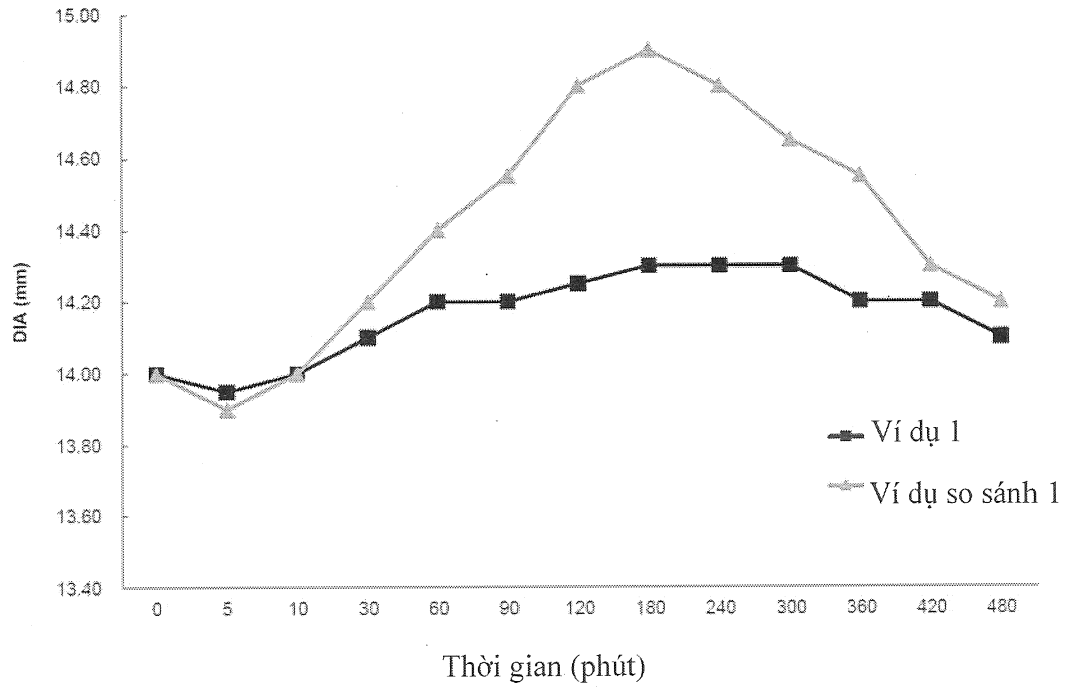


Fig.4

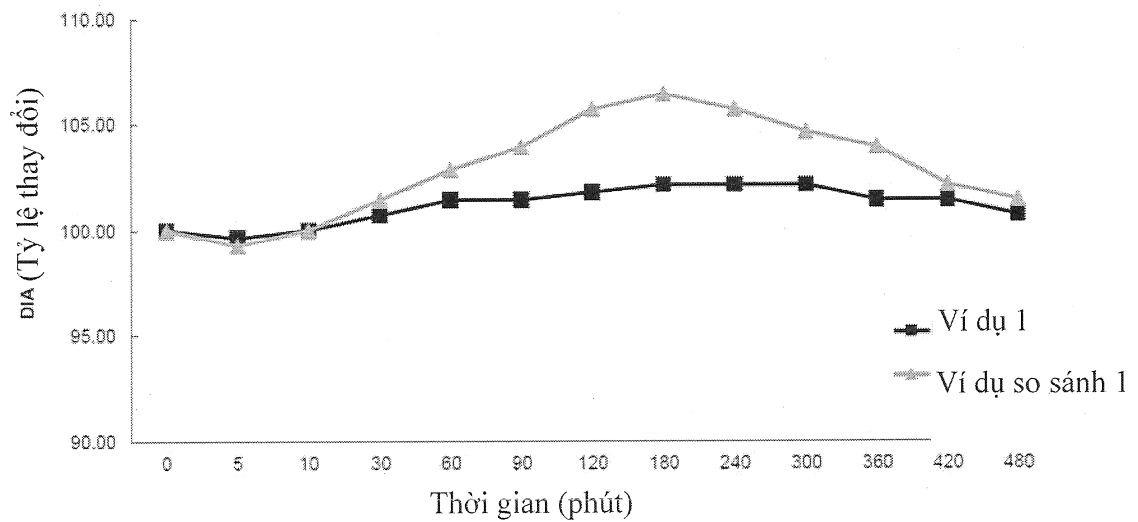


Fig.5

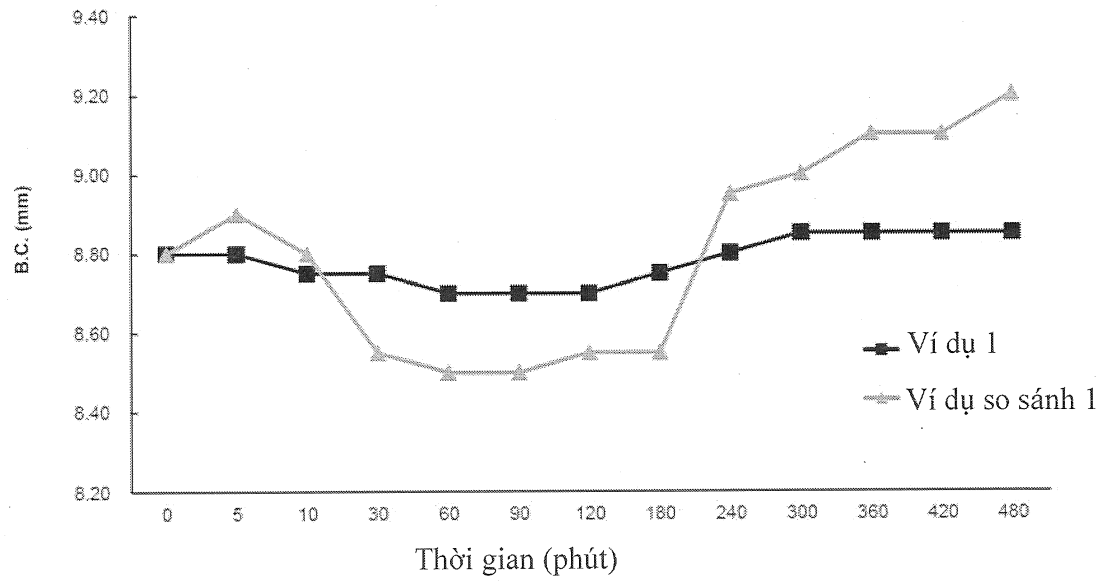


Fig.6

