



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035841

(51)⁸ A61K 31/46; A61K 47/10; A61K 9/08; (13) B
A61K 47/18; A61K 47/26; A61K 47/38;
A61K 47/02; A61K 47/12

(21) 1-2018-05798

(22) 24/05/2017

(86) PCT/JP2017/019423 24/05/2017

(87) WO 2017/204262 A1 30/11/2017

(30) 10201604200P 25/05/2016 SG

(45) 25/05/2023 422

(43) 27/05/2019 374A

(73) 1. SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE LTD (SG)

31 Third Hospital Avenue, #03-03 Bowyer Block C, Singapore 168753, Singapore

2. NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY (SG)

50 Nanyang Avenue, Singapore 639798, Singapore

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

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka533-8651, Japan

(72) TAN, Donald (SG); BEUERMAN, Roger (US); ASADA, Hiroyuki (JP);

TAKAHASHI, Kyohei (JP); SAKANAKA, Koji (JP); MORIMOTO, Takashi (JP);

FUJISAWA, Toyomi (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM DẠNG NƯỚC CHỨA ATROPIN, PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ
GIẢM ĐỘ NHỚT CỦA CHẾ PHẨM NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ỔN ĐỊNH
ATROPIN TRONG CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm (I), mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tetrat, dung dịch đệm borat, và trometamol. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm này và phương pháp ổn định atropin trong chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng nước chứa atropin hoặc muối của nó (sau đây còn được gọi đơn giản là "atropin").

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tật cận thị, một loại tật khúc xạ, là tình trạng mắt trong đó ánh sáng đi vào mắt từ một khoảng cách không hội tụ trên võng mạc, mà hội tụ trước võng mạc, gây ra hình ảnh của đối tượng xuất hiện bị nhòe. Đã biết đến rằng tật cận thị được gây ra do chiều dài trục nhãn cầu (chiều dài từ nhãn cầu đến võng mạc) dài hơn bình thường (cận thị trục) hoặc do công suất khúc xạ của nhãn cầu hoặc thấu kính tinh thể quá cao (cận thị khúc xạ).

Atropin được biết đến là có đặc tính ngăn ngừa sự giãn dài của chiều dài trục nhãn cầu. Ví dụ như, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng chế phẩm chứa ít hơn 0,025% atropin ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị.

Mặt khác, dung dịch nhãn khoa atropin được sử dụng là thuốc giãn đồng tử, và cũng làm giảm sự điều tiết. Dung dịch nhãn khoa atropin, khi được nhỏ vào mắt, làm giãn cơ thắt đồng tử của mống mắt và do đó gây ra tật giãn đồng tử mà dẫn đến lóa mắt, vẫn tồn tại trong khoảng thời gian dài mà tác dụng của dung dịch nhãn khoa atropin được duy trì, và còn làm giảm sự điều tiết của thấu kính tinh thể dẫn đến thị lực nhìn gần kém. Điều này có thể là cản trở khi thực hiện các hoạt động hàng ngày. Do đó rất mong đợi một loại thuốc ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị, nên làm cho độ giãn đồng tử và suy giảm điều tiết ít hơn để nâng cao chất lượng cuộc sống (QOL).

[Danh sách tài liệu trích dẫn]

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2012/161655

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là tìm ra chế phẩm dạng nước chứa atropin mà có tác dụng mạnh để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt và cải thiện tật khúc xạ. Mục tiêu quan trọng là tìm ra chế phẩm chứa atropin dạng nước mà làm cho độ giãn đồng tử ít hơn và cũng như suy giảm điều tiết ít hơn. Và, mục đích khác của sáng chế là tìm ra chế phẩm dạng nước chứa atropin mà độ nhót của nó không bị giảm đi theo thời gian và trong đó atropin hoặc muối của nó ổn định.

Giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết vấn đề nói trên và do đó, đã phát hiện thấy rằng chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm (I), mà nằm trong khoảng pH bằng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tetrat, dung dịch đệm borat, và trometamol, bất ngờ là có tác dụng mạnh để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt và cải thiện tật khúc xạ mà không làm trầm trọng tác dụng giãn đồng tử của atropin. Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn phát hiện thấy rằng chế phẩm dạng nước nêu trên, mà không chứa benzalkoni clorua hoặc lượng giới hạn của benzalkoni clorua, có tác dụng giãn đồng tử ít hơn. Ngoài ra, các tác giả sáng chế phát hiện thấy rằng, trong chế phẩm dạng nước chứa atropin hoặc muối của nó và polyme tan trong nước mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, thì sự bổ sung chất trương lực không ion có thể làm cho nó có khả năng ức chế sự giảm chất lượng độ nhót theo thời gian nhờ polyme tan trong nước và còn duy trì được độ ổn định của atropin hoặc muối của nó. Chế phẩm dạng nước theo sáng chế được mong đợi là ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị và dẫn đến độ giãn đồng tử ít hơn, và suy giảm điều tiết ít hơn để tối ưu khi xét đến chất lượng cuộc sống.

Tức là, sáng chế đề cập đến như sau.

(Mục 1)

Chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc

muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm (I), mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatrát, dung dịch đệm borat, và trometamol.

(Mục 2)

Chế phẩm dạng nước theo mục 1, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, và dung dịch đệm axetat.

(Mục 3)

Chế phẩm dạng nước theo mục 1 hoặc 2, trong đó dung dịch đệm (I) là dung dịch đệm phosphat.

(Mục 4)

Chế phẩm dạng nước theo mục 1 hoặc 2, trong đó dung dịch đệm aminocarboxylat là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm epsilon-aminocaproic axit, dung dịch đệm glutamat, và dung dịch đệm aspartat.

(Mục 5)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó dung dịch đệm phosphat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm natri phosphat dibazơ hydrat, natri dihydro phosphat, natri dihydro phosphat monohydrat, natri dihydro phosphat dihydrat, kali dihydro phosphat, natri monohydro phosphat heptahydrat, trinatri phosphat, và dikali phosphat, dung dịch đệm carbonat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit carbonat, natri bicarbonat, natri carbonat, amoni carbonat, kali carbonat, canxi carbonat, kali bicarbonat, và magie carbonat, dung dịch đệm axetat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit axetic, amoni axetat, kali axetat, canxi axetat, và natri axetat, dung dịch đệm tatrát được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm natri tatrát và kali tatrát,

dung dịch đệm borat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit boric, natri borat, kali borat, kali tetraborat, kali metaborat, amoni borat, và borac, dung dịch đệm glutamat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit glutamic, natri glutamat và kali glutamat, và/hoặc dung dịch đệm aspartat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit aspartic, natri aspartat và magie aspartat.

(Mục 6)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, còn chứa dung dịch đệm xitrat là dung dịch đệm (II).

(Mục 7)

Chế phẩm dạng nước theo mục 6 trong đó dung dịch đệm xitrat được dẫn xuất từ ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm axit xitric hydrat, natri xitrat, natri xitrat hydrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, và dinatri xitrat.

(Mục 8)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó polyme tan trong nước là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza, carboxyvinyl polyme và natri alginat.

(Mục 9)

Chế phẩm dạng nước theo mục 8, trong đó dẫn xuất xenluloza là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl methyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, hypromeloza axetat succinat, hypromeloza phtalat, carboxymetyletyl xenluloza, và xenluloza axetat phtalat.

(Mục 10)

Chế phẩm dạng nước theo mục 8 hoặc 9, trong đó dẫn xuất xenluloza là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropyl methylxenluloza.

(Mục 11)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 8 đến 10, trong đó dẫn xuất xenluloza là hydroxyetyl xenluloza.

(Mục 12)

Chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, hydroxyetyl xenluloza, và dung dịch đệm (I), mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là dung dịch đệm phosphat.

(Mục 13)

Chế phẩm dạng nước theo mục 12, còn chứa dung dịch đệm xitrat là dung dịch đệm (II).

(Mục 14)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, mà chứa ít hơn 50ppm benzalkoni clorua.

(Mục 15)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14, mà gần như không chứa benzalkoni clorua.

(Mục 16)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, còn chứa chất trương lực không ion.

(Mục 17)

Chế phẩm dạng nước theo mục 16, trong đó chất trương lực không ion là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm glyxerin, manitol, propylen glycol, polyetylen glycol, glucoza, sorbitol, xylitol và trehaloza.

(Mục 18)

Chế phẩm dạng nước theo mục 16 hoặc 17, trong đó chất trương lực không ion là ít nhất một hợp chất được chọn trong nhóm bao gồm glyxerin và manitol.

(Mục 19)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18, trong đó chất trương lực không ion là glyxerin.

(Mục 20)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 19, trong đó nồng độ của dung dịch đệm là 0,001 - 10% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 21)

Chế phẩm dạng nước theo theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 11 và 13 đến 20, trong đó nồng độ của dung dịch đệm xitrat là 0,001 - 1,0% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 22)

Chế phẩm dạng nước theo mục 21, trong đó nồng độ của dung dịch đệm xitrat là 0,01 - 0,05% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 23)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 22, trong đó nồng độ của polyme tan trong nước là 0,01 - 5% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 24)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 23, trong đó nồng độ của chất trương lực không ion là 0,01 đến 10% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 25)

Chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm, mà có độ pH nhỏ hơn 5.

(Mục 26)

Chế phẩm dạng nước theo mục 25, trong đó dung dịch đệm là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatarat, dung dịch đệm borat, và trometamol.

(Mục 27)

Chế phẩm dạng nước theo mục 25 hoặc 26, trong đó dung dịch đệm là dung

dịch đệm xitrat.

(Mục 28)

Chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, và dung dịch đệm phosphat, mà có độ pH là 6 hoặc thấp hơn.

(Mục 29)

Chế phẩm dạng nước theo mục 28, còn bao gồm polyme tan trong nước.

(Mục 30)

Chế phẩm dạng nước theo mục 29, trong đó polyme tan trong nước là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza, polyme carboxyvinyl, hydroxypropyl metylxenluloza, và natri alginat.

(Mục 31)

Chế phẩm dạng nước theo mục 29 hoặc 30, trong đó polyme tan trong nước là hydroxyetyl xenluloza.

(Mục 32)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 24 và 28 đến 31, mà có độ pH nằm trong khoảng từ 4-6.

(Mục 33)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 32, trong đó nồng độ của dung dịch đệm phosphat là 0,01 - 1,0% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 34)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó nồng độ của atropin hoặc muối của nó là 0,001 đến 0,025% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 35)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34, trong đó nồng độ của atropin hoặc muối của nó là 0,001 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích).

(Mục 36)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 35, trong đó

the atropin hoặc muối của nó là atropin sulfat hoặc hydrat của nó.

(Mục 37)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 36, mà được chứa trong vật chứa liều lượng đơn vị.

(Mục 38)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 37, trong đó chế phẩm dạng nước là thuốc nhỏ mắt.

(Mục 39)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 38, để ức chế và/hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị.

(Mục 40)

Sử dụng chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 38 trong bào chế thuốc để ức chế và/hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị.

(Mục 41)

Phương pháp ức chế và/hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị bao gồm cho đối tượng dùng chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 38.

(Mục 42)

Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 38 để sử dụng trong ức chế và/hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị.

(Mục 43)

Phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó và polyme tan trong nước mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, bằng cách bổ sung chất trương lực không ion vào đó.

(Mục 44)

Phương pháp ổn định atropin hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó và polyme tan trong

nước mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, bằng cách bổ sung chất trương lực không ion vào đó.

Hiệu quả của sáng chế

Như đã thấy rõ từ các kết quả thử nghiệm sẽ được mô tả sau đây, nó thể hiện rằng chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm (I), mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatrát, dung dịch đệm borat, và trometamol, có tác dụng mạnh để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt và cải thiện tật khúc xạ mà không làm trầm trọng tác dụng giãn đồng tử của atropin. Ngoài ra, nó cũng thể hiện rằng chế phẩm dạng nước nêu trên, nhưng không chứa benzalkoni clorua hoặc lượng giới hạn của benzalkoni clorua, có tác dụng giãn đồng tử ít hơn. Ngoài ra, nó cũng thể hiện rằng, ở chế phẩm dạng nước chứa atropin hoặc muối của nó và polyme tan trong nước mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, sự bổ sung chất trương lực không ion có thể làm cho nó có khả năng ức chế sự giảm chất lượng qua thời gian của độ nhót được cho bởi polyme tan trong nước và còn duy trì độ ổn định của atropin hoặc muối của nó. Do đó, chế phẩm dạng nước được mong đợi là ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị và dẫn đến độ giãn đồng tử ít hơn, và suy giảm điều tiết ít hơn để tối ưu khi xét về chất lượng cuộc sống. Thuận lợi nữa đi kèm với các chế phẩm theo sáng chế, như là các chế phẩm còn chứa chất trương lực, là các chế phẩm có thể giữ lại độ nhót ban đầu của nó (hoặc tỷ lệ đáng kể của nó) trong thời gian kéo dài.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các kết quả của thử nghiệm xác định độ nhót ở thử nghiệm 5.

Fig.2 thể hiện các kết quả của thử nghiệm độ ổn định ở thử nghiệm 5.

Fig.3 thể hiện các kết quả của các ví dụ 23 đến 25 ở thử nghiệm xác định độ nhót ở thử nghiệm 6.

Fig.4 thể hiện các kết quả của các ví dụ 26 đến 28 ở thử nghiệm xác định độ nhót ở thử nghiệm 6.

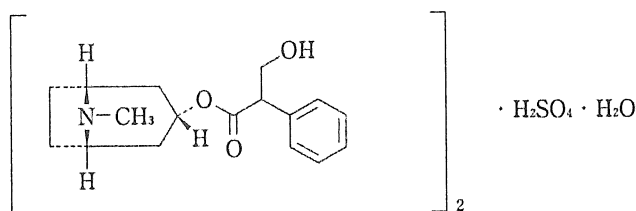
Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm dạng nước này bao gồm "atropin hoặc muối của nó," đóng vai trò là thành phần hoạt tính.

Theo sáng chế, thuật ngữ "atropin hoặc muối của nó" còn bao gồm (i) hydrat hoặc atropin hoặc muối của nó, (ii) dung môi hữu cơ của atropin hoặc muối của nó, và (iii) hỗn hợp của hydrat và dung môi hữu cơ.

Muối của atropin chứa atropin sulfat hoặc hydrat của nó, và tốt nhất là atropin sulfat hydrat.

Atropin sulfat hydrat là hợp chất có công thức cấu trúc như sau:



Trong trường hợp mà atropin hoặc muối của nó bao gồm đa hình tinh thể và nhóm các đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể), đa hình tinh thể và nhóm các đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) này cũng được bao trùm trong phạm vi của sáng chế. Ở đây, nhóm các đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) nghĩa là không chỉ các dạng tinh thể riêng rẽ thu được ở các giai đoạn tương ứng trong đó các tinh thể biến đổi thành các dạng khác nhau dựa trên các điều kiện và tình trạng trong khi sản xuất, sự kết tinh, lưu trữ, và tương tự của các tinh thể, mà còn là hỗn hợp của các dạng tinh thể thu được ở hai giai đoạn hoặc nhiều hơn.

Atropin hoặc muối của nó có thể được sản xuất tương ứng với phương pháp thường được dùng trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp hoặc ngoài ra có thể là sản phẩm có bán sẵn trên thị trường. Ví dụ như, atropin sulfat hydrat có thể là sản phẩm có bán sẵn trên thị trường do Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. sản xuất (mã sản phẩm: A0550).

Theo sáng chế, nồng độ của atropin hoặc muối của nó tốt nhất là từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,025% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt nhất là từ

0,001 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích). Cụ thể hơn, nồng độ này tốt nhất là 0,0010% (trọng lượng/thể tích), 0,0015% (trọng lượng/thể tích), 0,0020% (trọng lượng/thể tích), 0,0025% (trọng lượng/thể tích), 0,0030% (trọng lượng/thể tích), 0,0035% (trọng lượng/thể tích), 0,0040% (trọng lượng/thể tích), 0,0045% (trọng lượng/thể tích), 0,0050% (trọng lượng/thể tích), 0,0055% (trọng lượng/thể tích), 0,0060% (trọng lượng/thể tích), 0,0065% (trọng lượng/thể tích), 0,0070% (trọng lượng/thể tích), 0,0075% (trọng lượng/thể tích), 0,0080% (trọng lượng/thể tích), 0,0085% (trọng lượng/thể tích), 0,0090% (trọng lượng/thể tích), 0,0095% (trọng lượng/thể tích), hoặc 0,010% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm dạng nước" nghĩa là chế phẩm chứa nước đóng vai trò là dung môi.

Theo sáng chế, "polyme tan trong nước" có thể là polyme được dụng bất kỳ có khả năng hòa tan trong nước. Các ví dụ không giới hạn về polyme này bao gồm các xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ như, metyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat, carboxymetyletyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetylmetyl xenluloza, hypromeloza axetat succinat và hypromeloza phtalat); các polyme tổng hợp (ví dụ như, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, polyvinylaxetal diethylamino axetat, aminoalkyl metacrylat copolyme E, copolyme RS của aminoalkyl metacrylat, copolyme L của axit metacrylic, copolyme LD của axit metacrylic, copolyme S của axit metacrylic, và polyme carboxyvinyl); và các polyme và sacarit trong tự nhiên (ví dụ như, gôm arabic, natri alginat, propylen glycol este của axit alginic, aga, gelatin, nhựa tragacan, và gôm xanthan). Trong số này, được sử dụng theo sáng chế tốt nhất là polyme tan trong nước là xenluloza và dẫn xuất của nó, polyme carboxyvinyl và natri alginat. Trong số này, được sử dụng theo sáng chế tốt hơn nữa là polyme tan trong nước là hydroxyetyl xenluloza, polyme carboxyvinyl và hydroxypropyl metylxenluloza.

Chế phẩm dạng nước có thể chứa một hoặc nhiều loại polyme tan trong nước.

Theo sáng chế, nồng độ của polyme tan trong nước ở chế phẩm dạng nước này được thiết lập đến giá trị bằng cách điều chỉnh hàm lượng polyme tan trong nước thích hợp để phản ánh ảnh hưởng của polyme tan trong nước lên dược phẩm (thành phần hoạt tính), (các) chất phụ gia khác, độ pH, áp suất thẩm thấu, và/hoặc độ nhớt. Tuy nhiên, nồng độ của polyme tan trong nước ở chế phẩm dạng nước tốt nhất là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó polyme tan trong nước là xenluloza và dẫn xuất của nó, nồng độ của xenluloza và dẫn xuất của nó tốt nhất là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt nhất là từ 0,1 đến 0,6%.

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó polyme tan trong nước là hydroxyetyl xenluloza, nồng độ của hydroxyetyl xenluloza tốt nhất là từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,6% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó polyme tan trong nước là polyme carboxyvinyl, nồng độ của polyme carboxyvinyl tốt nhất là từ 0,04 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,08 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó polyme tan trong nước là hydroxypropyl metylxenluloza, nồng độ của hydroxypropyl metylxenluloza tốt nhất là từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,6% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó polyme tan trong nước là natri alginat, nồng độ của natri alginat tốt nhất là từ 0,1 đến 2% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, thuật ngữ “dung dịch đệm” không bị giới hạn chỉ cần là dung dịch đệm dược dụng, mà bao gồm, ví dụ như, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm borat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatarat, dung dịch đệm aminocarboxylat, và trometamol. Dung dịch đệm aminocarboxylat bao gồm, ví dụ như, dung dịch đệm aspartat, dung dịch đệm glutamat, và axit epsilon-aminocaproic. Các dung dịch đệm này có thể được sử dụng là thành phần riêng rẽ hoặc kết hợp hai thành phần hoặc nhiều hơn. Trong số các dung dịch

đệm này, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, và dung dịch đệm aminocarboxylat được ưa thích; dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm axetat, và dung dịch đệm aminocarboxylat được ưa thích hơn; dung dịch đệm phosphat và/hoặc dung dịch đệm xitrat còn được ưa thích hơn; và dung dịch đệm phosphat và dung dịch đệm xitrat được đặc biệt ưa thích.

Theo sáng chế, nồng độ của dung dịch đệm ở chế phẩm dạng nước được thiết lập đến giá trị bằng cách điều chỉnh hàm lượng của dung dịch đệm thích hợp để phản ánh ảnh hưởng của dung dịch đệm lên được phẩm (thành phần hoạt tính), (các) chất phụ gia, độ pH, áp suất thẩm thấu, và/hoặc độ nhớt. Tuy nhiên, nồng độ của dung dịch đệm ở chế phẩm dạng nước tốt nhất là từ 0,001 đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 3% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 1% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt nhất là từ 0,01 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), trong đó trọng lượng của dung dịch đệm là trọng lượng của chất đệm là nguyên liệu của nó.

Theo sáng chế, dung dịch đệm phosphat có thể được dẫn xuất từ chất đệm phosphat được dụng bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về chất đệm phosphat này bao gồm: axit phosphoric; các phosphat như các phosphat kim loại kiềm và các phosphat kim loại kiềm thổ; và các hydrat của nó. Cụ thể hơn, chất đệm phosphat bao gồm natri phosphat dibazơ hydrat (được đề cập đến là "natri phosphat dibazo" hoặc "natri phosphat"), natri dihydro phosphat (được đề cập đến là "mononatri phosphat"), natri dihydro phosphat monohydrat (được đề cập đến là "mononatri phosphat"), natri dihydro phosphat dihydrat (được đề cập đến là "mononatri phosphat"), kali dihydro phosphat (được đề cập đến là "monokali phosphat"), natri monohydro phosphat heptahydrat, trinatri phosphat, dikali phosphat, và tương tự.

Theo sáng chế, nồng độ của dung dịch đệm phosphat ở chế phẩm dạng nước được thiết lập đến giá trị bằng cách điều chỉnh hàm lượng của dung dịch đệm phosphat thích hợp để phản ánh ảnh hưởng của dung dịch đệm phosphat trên được phẩm (thành phần hoạt tính), (các) chất phụ gia khác, độ pH, áp suất thẩm thấu, và/hoặc độ nhớt.

Tuy nhiên, nồng độ của dung dịch đệm phosphat ở chế phẩm dạng nước tốt nhất là từ 0,01 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và còn tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), trong đó trọng lượng của dung dịch đệm phosphat là trọng lượng của chất đệm phosphat là nguyên liệu của nó.

Theo sáng chế, "dung dịch đệm xitrat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm xitrat mà không bị giới hạn chỉ cần là các chất đệm xitrat được dụng, bao gồm, ví dụ như, axit xitric; các xitrat như là các xitrat kim loại kiềm và các xitrat kim loại kiềm thổ; và các hydrat của nó. Cụ thể hơn, dung dịch đệm xitrat bao gồm axit xitric hydrat, natri xitrat, natri xitrat hydrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, và dinatri xitrat.

Theo sáng chế, nồng độ của dung dịch đệm xitrat ở chế phẩm dạng nước được thiết lập đến giá trị bằng cách điều chỉnh hàm lượng của dung dịch đệm xitrat thích hợp để phản ánh ảnh hưởng của dung dịch đệm xitrat trên dược phẩm (thành phần hoạt tính), (các) chất phụ gia khác, độ pH, áp suất thẩm thấu, và/hoặc độ nhớt. Tuy nhiên, nồng độ của dung dịch đệm xitrat ở chế phẩm dạng nước tốt nhất là từ 0,001 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), còn tốt nhiều hơn nữa là từ 0,01 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích) và đặc biệt tốt nhất là từ 0,02 đến 0,04% (trọng lượng/thể tích), trong đó trọng lượng của dung dịch đệm xitrat là trọng lượng của xitrat là nguyên liệu của nó.

Theo sáng chế, "dung dịch đệm borat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm borat mà bao gồm, ví dụ như, axit boric hoặc muối của nó, và borac. Cụ thể hơn, chất đệm borat bao gồm axit boric, natri borat, kali borat, kali tetraborat, kali metaborat, amoni borat, và borac. "Dung dịch đệm carbonat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm carbonat mà bao gồm, ví dụ như, axit cacbonic hoặc muối của nó. Cụ thể hơn, chất đệm carbonat bao gồm axit cacbonic, natri bicarbonat, natri carbonat, amoni carbonat, kali carbonat, canxi carbonat, kali bicarbonat, và magie carbonat. "Dung dịch đệm axetat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm axetat mà bao gồm, ví dụ như, axit axetic hoặc muối của nó. Cụ thể hơn, chất đệm axetat bao gồm axit axetic, amoni axetat, kali axetat, canxi axetat, và natri axetat. "Dung dịch đệm tatrat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm

tatrat mà bao gồm, ví dụ như, axit tatric hoặc muối của nó. Cụ thể hơn, chất đệm tatrat bao gồm natri tatrat và kali tatrat. "Dung dịch đệm aspartat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm aspartat mà bao gồm, ví dụ như, axit aspartic hoặc muối của nó. Cụ thể hơn, chất đệm aspartat bao gồm natri aspartat và magie aspartat. "Dung dịch đệm glutamat" có thể được dẫn xuất từ chất đệm mà bao gồm, ví dụ như, axit glutamic hoặc muối của nó. Cụ thể hơn, chất đệm glutamat bao gồm natri glutamat và kali glutamat.

Chế phẩm dạng nước theo sáng chế có thể chứa dung dịch đệm (I) là dung dịch đệm duy nhất, hoặc dung dịch đệm (I) và dung dịch đệm (II) là dung dịch đệm duy nhất. Và, chế phẩm dạng nước theo sáng chế có thể còn chứa các dung dịch đệm khác nhau ngoài dung dịch đệm (I) và dung dịch đệm (II).

Theo sáng chế, thuật ngữ "dung dịch đệm (I)" là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatrat, dung dịch đệm borat, và trometamol. Định nghĩa về từng dung dịch đệm và từng khoảng nồng độ ưu tiên được giải thích ở các phần trên về "dung dịch đệm".

Theo sáng chế, thuật ngữ "dung dịch đệm (II)" là dung dịch đệm xitrat. Định nghĩa về dung dịch đệm xitrat và khoảng nồng độ ưa thích này được giải thích ở các phần trên về "dung dịch đệm".

Độ nhớt của chế phẩm dạng nước được điều chỉnh để tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3 đến 500mPa·s, và tốt hơn nữa là khoảng từ 6 đến 70mPa·s, khi được đo bởi máy đo độ nhớt loại E (25°C; tốc độ cắt là 50 s⁻¹).

Chế phẩm dạng nước còn có thể chứa chất trương lực. Chất trương lực được sử dụng theo sáng chế có thể chất trương lực được dụng bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về chất trương lực này bao gồm các chất trương lực không ion như glycerin, manitol, propylen glycol, polyetylen glycol, glucoza, sorbitol, xylitol, và trehaloza. Theo sáng chế, chất trương lực không ion tốt hơn là chất trương lực. Với chất trương lực không ion, tốt hơn là glycerin, manitol, propylen glycol, polyetylen glycol, glucoza, sorbitol, xylitol, và trehaloza, tốt hơn nữa là glycerin và manitol, và đặc biệt tốt hơn là glycerin.

Với chất trương lực được sử dụng theo sáng chế, các chất trương lực này được liệt kê ở trên có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất.

Theo sáng chế, nồng độ của chất trương lực ở chế phẩm dạng nước được thiết lập đến giá trị bằng cách điều chỉnh hàm lượng của chất trương lực thích hợp để phản ánh ảnh hưởng của chất trương lực lên được phẩm (thành phần hoạt tính), (các) chất phụ gia khác, độ pH, áp suất thẩm thấu, và/hoặc độ nhớt. Tuy nhiên, nồng độ của chất trương lực ở chế phẩm dạng nước tốt nhất là từ 0,01 đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt nhiều hơn nữa là từ 0,5 đến 5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt nhất là từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó chất trương lực là glyxerin, nồng độ của glyxerin tốt nhất là từ 0,1 đến 5,0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3,0% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3,0% (trọng lượng/thể tích) và đặc biệt tốt nhất là từ 1,0 đến 3,0% (trọng lượng/thể tích).

Chế phẩm dạng nước có thể chứa (các) chất phụ gia được dụng khi cần. (Các) chất phụ gia có thể được kết hợp với các thành phần khác của chế phẩm dạng nước bởi kỹ thuật được sử dụng rộng rãi. (Các) chất phụ gia có thể được chọn từ, ví dụ như, các chất hoạt động bề mặt như polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyl 40 stearat, và polyoxyetylen hydro hóa dầu thầu dầu; các chất ổn định như dinatri edetat; các chất bảo quản như benzalkoni clorua và axit boric; các chất điều chỉnh độ pH như axit clohydric và natri hydroxit; và tương tự khi cần.

Nhìn chung, benzalkoni clorua được sử dụng là chất bảo quản. Theo sáng chế, đề xuất rằng chế phẩm dạng nước của atropin mà không chứa benzalkoni clorua có tác dụng giãn đồng tử ít hơn chế phẩm dạng nước của atropin khác mà chứa benzalkoni clorua, như được thể hiện sau đây. Do đó, tốt hơn là chế phẩm dạng nước không chứa benzalkoni clorua hoặc lượng giới hạn của benzalkoni clorua. "Lượng giới hạn" được sử dụng ở đây nghĩa là lượng benzalkoni clorua được sử dụng ở chế phẩm dạng nước của atropin không làm trầm trọng tác dụng giãn đồng tử. Cụ thể là, nồng độ của benzalkoni clorua tốt nhất là nhỏ hơn 100ppm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 50ppm, và thậm chí tốt hơn nữa là chế phẩm dạng nước gần như không chứa benzalkoni clorua.

Thuật ngữ "vật chứa đơn vị liều lượng" được sử dụng ở đây nghĩa là vật chứa thuốc nhỏ mắt trong đó nắp gắn chặt vào miệng lọ bằng cách nung chảy, mà được mở

ra bằng cách làm đứt phần hợp nhất giữa nắp và miệng lọ khi sử dụng. Vật chứa đơn vị liều lượng có thể chỉ chứa một liều chế phẩm dạng nước cho một lần, hoặc nhiều liều chế phẩm dạng nước này sử dụng cho vài lần trong một ngày.

Thuật ngữ "vật chứa đa liều" được sử dụng ở đây nghĩa là vật chứa thuốc nhỏ mắt được trang bị thân lọ và nắp mà có thể được cố định vào thân lọ, nắp nêu trên có thể đóng và mở tự do. Vật chứa đa liều thường chứa nhiều liều chất lỏng nhỏ mắt để sử dụng trong thời gian nhất định.

Chế phẩm dạng nước của sáng chế có thể được chứa trong vật chứa đơn vị liều lượng hoặc vật chứa đa liều. Trừ khi chế phẩm dạng nước gần như không chứa chất bảo quản như benzalkoni clorua, thì tốt hơn là vật chứa đơn vị liều lượng.

Độ pH của chế phẩm dạng nước không bị giới hạn ở giá trị cụ thể, đề xuất nằm trong khoảng chấp nhận được đối với thuốc. Tuy nhiên, độ pH của chế phẩm dạng nước tốt nhất là trong khoảng từ 6 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là 4 đến 6, còn tốt hơn nữa là trong khoảng từ 4 đến 5, và đặc biệt tốt nhất là lân cận 4 hoặc 5. Cụ thể hơn, ví dụ như, tốt hơn là độ pH là 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, và 6,0, và tốt hơn nữa là độ pH là 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, và 5,4.

Ngoài ra, áp suất thẩm thấu của chế phẩm dạng nước theo sáng chế không bị giới hạn ở giá trị cụ thể, đề xuất nằm trong khoảng chấp nhận được đối với cơ thể sống. Áp suất thẩm thấu của chế phẩm dạng nước theo sáng chế là, ví dụ như, từ 100 đến 1000mOsm, tốt nhất là từ 200 đến 500mOsm, và tốt hơn nữa là từ 250 đến 350mOsm. Nhìn chung, áp suất thẩm thấu của chế phẩm dạng nước lớn hơn một chút bị ảnh hưởng bởi lượng dược chất và chất phụ gia trong chế phẩm dạng nước. Theo sáng chế, áp suất thẩm thấu có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng được mô tả ở trên bằng cách điều chỉnh thích hợp lượng các chất đó mà có thể ảnh hưởng đến áp suất thẩm thấu. Lưu ý rằng, áp suất thẩm thấu của chế phẩm dạng nước theo sáng chế có thể được đo theo phương pháp thông thường. Ví dụ như, áp suất thẩm thấu của chế phẩm dạng nước theo sáng chế có thể được đo tương ứng với phương pháp được mô tả ở "Osmometry (Osmolarity Determination)" phần Dược điển Nhật Bản, tái bản lần thứ

15.

Các ví dụ về dạng bào chế của chế phẩm dạng nước bao gồm thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch nhãn khoa dạng nước.

Liều lượng và cách dùng của chế phẩm dạng nước được dùng theo sáng chế không bị giới hạn chỉ cần nó có thể mang lại đủ hiệu quả mong muốn, mà có thể được dùng trong thuốc nhỏ mắt, tốt nhất là với tần suất 1 - 5 lần một ngày với lượng 1 - 3 giọt một lần, tốt hơn nữa là với tần suất 2 - 4 lần một ngày với lượng 1 - 2 giọt một lần, và tốt nhất là một lần một ngày, trước khi ngủ với lượng 1 giọt.

Chế phẩm dạng nước tốt nhất là được sử dụng để ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị, để ngăn ngừa tật cận thị, và/hoặc xử lý tật cận thị, và tốt hơn nữa là được sử dụng để ức chế hoặc ngăn chặn sự tiến triển của tật cận thị khi còn bé.

Thuật ngữ "ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị" được sử dụng ở đây có thể có nghĩa là làm chậm sự tiến triển của tật cận thị hoặc làm giảm sự tiến triển của tật cận thị. Thuật ngữ "ngăn ngừa tật cận thị" được sử dụng ở đây có thể có nghĩa là ngăn ngừa sự khởi phát của tật cận thị hoặc trì hoãn sự khởi phát của tật cận thị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các kết quả thử nghiệm và các ví dụ bào chế thể hiện dưới đây được đưa ra để hiểu sáng chế tốt hơn, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đây.

Ý nghĩa của các từ viết tắt như sau.

BAK: Benzalkoni clorua

CVP: Polyme carboxyvinyl

HEC: Hydroxyetyl xenluloza

HPMC: Hydroxypropyl metylxenluloza

Thử nghiệm 1

Một số chế phẩm dạng nước được đánh giá trên tác dụng giãn đồng tử của chúng.

Phương pháp bào chế mẫu

Ví dụ 1

Chế phẩm dạng nước ở ví dụ 1 được bào chế tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 1. Cụ thể là, hòa tan 0,01g atropin sulfat hydrat, 0,32g hydroxyetyl xenluloza, 0,1g natri dihydro phosphat, và 2,4g glycerin đậm đặc trong nước tinh khiết. Bổ sung vào dung dịch vừa thu được axit clohydric và natri hydroxit thích hợp, như vậy dung dịch được điều chỉnh đến độ pH là 5 và tổng thể tích là 100ml.

Các ví dụ 2 và 3 và các ví dụ so sánh 1 đến 3

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 2 và 3 và ở các ví dụ so sánh 1 đến 3 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1 (Đơn vị: g/100ml)						
	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Atropin sulfat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,004	0,01
Hydroxyetyl xenluloza	0,32	0,32	-	0,32	0,32	-
Natri dihydro phosphat	0,1	-	-	0,1	0,1	0,1
Natri xitrat hydrat	-	0,1	-	-	-	-
Glycerin đậm đặc	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	7	5	5	5	5	5
Độ nhớt (mPa·s)	31,77	30,42	*	31,30	33,94	*
*: không đo được						

Phương pháp thử nghiệm

Liều đơn của mỗi chế phẩm dạng nước (50µl thể tích) được nhỏ vào một mắt của con thỏ (bốn mắt của bốn con thỏ hoặc sáu mắt của sáu con thỏ cho mỗi chế phẩm dạng nước). Hình ảnh các con ngươi của con thỏ trước khi nhỏ và sau khi nhỏ 1 giờ được chụp bằng cách chụp cắt lớp quang học (OCT) và sau đó được phân tích bằng phần mềm phân tích hình ảnh để tính diện tích đồng tử của con thỏ và tỷ lệ giãn đồng tử. Tỷ lệ giãn đồng tử được tính theo phương trình sau:

$$\text{Tỷ lệ giãn đồng tử (\%)} = ((b - a)/a) \times 100,$$

trong đó a là giá trị trung bình (mm^2) của diện tích đồng tử trước khi nhỏ trong mỗi ví dụ so sánh 1 đến 3 và các ví dụ 1 đến 3, a bằng 16,8 (mm^2) và b là giá trị diện tích đồng tử sau khi nhỏ 1 giờ.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả ở các ví dụ 1 đến 3 và ở các ví dụ so sánh 1 đến 3 được thể hiện ở bảng 2. Ở bảng 2, mỗi giá trị là giá trị trung bình của dữ liệu từ bốn hoặc sáu trường hợp.

Tác dụng giãn đồng tử của từng chế phẩm dạng nước được đánh giá theo tiêu chí sau đây.

A: trong trường hợp diện tích đồng tử nhỏ hơn $30,0\text{mm}^2$ sau khi nhỏ một giờ.

B: trong trường hợp diện tích đồng tử là $30,0\text{ mm}^2$ cho đến nhỏ hơn $35,0\text{mm}^2$ sau khi nhỏ một giờ.

C: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng $35,0\text{mm}^2$ cho đến nhỏ hơn $40,0\text{mm}^2$ sau khi nhỏ một giờ.

D: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng $40,0\text{mm}^2$ hoặc lớn hơn sau khi nhỏ một giờ.

Bảng 2			
	Giá trị diện tích đồng tử sau khi nhỏ 1 giờ (mm^2)	Tỷ lệ giãn đồng tử (%)	Đánh giá
Ví dụ so sánh 1	40,8	143	D
Ví dụ so sánh 2	40,1	139	D
Ví dụ so sánh 3	43,4	158	D
Ví dụ 1	35,3	110	C
Ví dụ 2	31,9	90	B
Ví dụ 3	35,1	109	C

Thảo luận

Như đã thấy rõ ở bảng 2 rằng chế phẩm dạng nước (i) chứa atropin hoặc muối của nó, (ii) có độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc nhỏ hơn, và (iii) còn chứa dung dịch đệm phosphat, làm độ giãn đồng tử ít hơn chế phẩm không chứa dung dịch đệm

phosphat.

Thử nghiệm 2

Một số chế phẩm dạng nước theo sáng chế được đánh giá trên tác dụng giãn đồng tử của chúng.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ từ 4 đến 11

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 4 đến 11 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 3.

Phương pháp thử nghiệm

Liều đơn của mỗi chế phẩm dạng nước (50 μ l thể tích) được nhỏ vào một mắt của con thỏ (bốn mắt của bốn con thỏ hoặc sáu mắt của sáu con thỏ cho mỗi chế phẩm dạng nước). Hình ảnh các con ngươi của con thỏ sau khi nhỏ 1 giờ được chụp bằng cách chụp cắt lớp quang học (OCT) và sau đó được phân tích bằng phần mềm phân tích hình ảnh để tính diện tích đồng tử của con thỏ.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả ở các ví dụ 4 đến 11 được thể hiện ở bảng 3. Ở bảng 3, mỗi giá trị là giá trị trung bình của dữ liệu từ bốn hoặc sáu trường hợp.

Tác dụng giãn đồng tử của từng chế phẩm dạng nước được đánh giá theo tiêu chí sau đây.

- A: trong trường hợp diện tích đồng tử nhỏ hơn 30,0mm² sau khi nhỏ một giờ.
- B: trong trường hợp diện tích đồng tử là 30,0 mm² cho đến nhỏ hơn 35,0mm² sau khi nhỏ một giờ.
- C: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng 35,0mm² cho đến nhỏ hơn 40,0mm² sau khi nhỏ một giờ.
- D: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng 40,0mm² hoặc lớn hơn sau khi nhỏ một giờ.

Bảng 3 (đơn vị: g/100ml)								
Ví dụ thực hiện sáng chế	4	5	6	7	8	9	10	11
Atropin sulfat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Hydroxyetyl xenluloza	0,32	0,32	0,32	0,45	0,45	0,32	0,32	0,32
Natri dihydro phosphat	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Natri xitrat hydrat	-	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	-	-
Epsilon-aminocaproic axit	-	-	-	-	-	-	0,04	-
Axit axetic	-	-	-	-	-	-	-	0,04
Glyxerin đậm đặc	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Giá trị diện tích đồng tử sau khi nhỏ 1 giờ (mm ²)	30,8	35,4	24,1	27,1	28,0	33,4	30,4	39,0
Đánh giá	B	C	A	A	A	B	B	C

Thảo luận

Khi chế phẩm dạng nước chứa dung dịch đệm phosphat là dung dịch đệm (I), thì tác dụng giãn đồng tử thấp (ví dụ 4). Ngoài ra, khi chế phẩm dạng nước còn chứa dung dịch đệm xitrat là dung dịch đệm (II) ngoài dung dịch đệm phosphat, thì tác dụng giãn đồng tử thấp hơn (các ví dụ 6 đến 8).

Thử nghiệm 3

Một số chế phẩm dạng nước theo sáng chế được đánh giá trên tác dụng giãn đồng tử của chúng.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ từ 12 đến 14

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 12 đến 14 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 4.

Phương pháp thử nghiệm

Liều đơn của mỗi chế phẩm dạng nước (50 μ l thể tích) được nhỏ vào một mắt của con thỏ (bốn mắt của bốn con thỏ cho mỗi chế phẩm dạng nước). Hình ảnh các con ngươi của con thỏ sau khi nhỏ 1 giờ được chụp bằng cách chụp cắt lớp quang học (OCT) và sau đó được phân tích bằng phần mềm phân tích hình ảnh để tính diện tích đồng tử của con thỏ.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả ở các ví dụ 12 đến 14 được thể hiện ở bảng 4. Ở bảng 4, mỗi giá trị là giá trị trung bình của dữ liệu từ bốn trường hợp.

Tác dụng giãn đồng tử của từng chế phẩm dạng nước được đánh giá theo tiêu chí sau đây.

A: trong trường hợp diện tích đồng tử sau khi nhỏ mắt 1 giờ nhỏ hơn 30,0mm².

B: trong trường hợp diện tích đồng tử sau khi nhỏ mắt 1 giờ bằng 30,0mm² cho đến nhỏ hơn 35,0mm².

C: trong trường hợp diện tích đồng tử sau khi nhỏ mắt 1 giờ bằng 35,0mm² cho đến nhỏ hơn 40,0mm².

D: trong trường hợp diện tích đồng tử sau khi nhỏ mắt 1 giờ bằng 40,0mm² hoặc lớn hơn.

Bảng 4 (đơn vị: g/100ml)			
Ví dụ	12	13	14
Atropin sulfat hydrat	0,005	0,005	0,005
Hydroxyetyl xenluloza	0,45	0,45	0,45
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1
Natri xitrat hydrat	-	0,03	0,04
Glyxerin đậm đặc	2,4	2,4	2,4
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	4,3	4,3	4,3
Giá trị diện tích đồng tử sau khi nhỏ 1 giờ (mm ²)	25,0	24,2	20,8
Đánh giá	A	A	A

Thảo luận

Mặc dù chế phẩm dạng nước chứa 0,005% (trọng lượng/thể tích) atropin, thì tác dụng giãn đồng tử vẫn thấp khi chế phẩm dạng nước chứa dung dịch đệm phosphat là dung dịch đệm (I) (ví dụ 12). Ngoài ra, khi chế phẩm dạng nước còn chứa dung dịch đệm xitrat là dung dịch đệm (II) ngoài dung dịch đệm phosphat, thì tác dụng giãn đồng tử thấp hơn (các ví dụ 13 và 14).

Thử nghiệm 4

Tác dụng của benzalkoni clorua thường được sử dụng là chất bảo quản đối với tác dụng giãn đồng tử của chế phẩm dạng nước đã được nghiên cứu.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ từ 15 đến 17

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 15 đến 17 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 5.

Phương pháp thử nghiệm

Liều đơn của mỗi chế phẩm dạng nước (50 μ l thể tích) được nhỏ vào một mắt của con thỏ (bốn mắt của bốn con thỏ cho mỗi chế phẩm dạng nước). Hình ảnh các con ngươi của con thỏ sau khi nhỏ 1 giờ được chụp bằng cách chụp cắt lớp quang học (OCT) và sau đó được phân tích bằng phần mềm phân tích hình ảnh để tính diện tích đồng tử của con thỏ.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả ở các ví dụ 15 đến 17 được thể hiện ở bảng 5. Ở bảng 5, mỗi giá trị là giá trị trung bình của dữ liệu từ bốn trường hợp.

Tác dụng giãn đồng tử của từng chế phẩm dạng nước được đánh giá theo tiêu chí sau đây.

A: trong trường hợp diện tích đồng tử nhỏ hơn 30,0mm² sau khi nhỏ một giờ.

B: trong trường hợp diện tích đồng tử là 30,0 mm² cho đến nhỏ hơn 35,0mm² sau khi nhỏ một giờ.

C: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng 35,0mm² cho đến nhỏ hơn 40,0mm² sau khi nhỏ một giờ.

D: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng 40,0mm² cho đến nhỏ hơn 45,0mm² một giờ sau khi nhỏ.

E: trong trường hợp diện tích đồng tử bằng 45,0mm² hoặc lớn hơn sau khi nhỏ một giờ.

Bảng 5 (đơn vị: g/100ml)			
Ví dụ	15	16	17
Atropin sulfat hydrat	0,01	0,01	0,01
Hydroxyetyl xenluloza	0,53	0,53	0,53
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1
Glyxerin đậm đặc	2,4	2,4	2,4
BAK (đơn vị: ppm)	-	50	100
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	5	5	5
Giá trị diện tích đồng tử sau khi nhỏ 1 giờ (mm ²)	35,1	44,8	45,1
Đánh giá	C	D	E

Thảo luận

Như rõ ràng ở bảng 5, chế phẩm dạng nước không chứa benzalkoni clorua (ví dụ 15) thể hiện tác dụng giãn đồng tử ít hơn chế phẩm dạng nước chứa benzalkoni clorua (các ví dụ 16 và 17).

Thử nghiệm 5

Thử nghiệm xác định độ nhớt 1 và thử nghiệm độ ổn định 1

Các tác dụng của chất trương lực đối với độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và polyme tan trong nước và độ ổn định của atropin trong đó đã được nghiên cứu.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ từ 18 đến 22

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 18 đến 22 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 6. Đặt từng mẫu bào chế (5mL) vào trong vật chứa thuốc nhỏ mắt polyetylen, nút bên trong được gắn vào miệng lọ, và vật chứa được đóng kín bằng nắp. Các vật chứa được lưu trữ trong bóng tối ở 60°C trong

vòng 4 tuần.

Bảng 6 (đơn vị: g/100ml)					
Ví dụ	18	19	20	21	22
Atropin sulfat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Hydroxyetyl xenluloza	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Natri clorua	-	0,9	-	-	-
Axit boric	-	-	1,9	-	-
Glyxerin đậm đặc	-	-	-	2,4	-
Manitol	-	-	-	-	5
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	5	5	5	5	5

Phương pháp thử nghiệm

(1) Thử nghiệm xác định độ nhớt 1

Theo "phương pháp II, đo độ nhớt bằng máy đo độ nhớt quay" trong Dược điển Nhật Bản phiên bản thứ 16, từng độ nhớt của các chế phẩm dạng nước vừa mới bào chế và các chế phẩm dạng nước được lưu trữ trong 1, 2 và 4 tuần sau khi sản xuất được đo bằng máy đo độ nhớt quay loại hình nón tấm phẳng (cone-flat plate-type rotational viscometer). Các điều kiện đo được thể hiện dưới đây.

- Thiết bị: Máy đo lưu tốc quay (Kinexus pro+)
- Tốc độ quay (S^{-1}): 50/giây
- Nhiệt độ đo: 25°C

(2) Thử nghiệm độ ổn định 1

Axit tropic có thể được hình thành từ sự phân hủy atropin. Để đánh giá độ ổn định của atropin trong thử nghiệm này, hàm lượng của axit tropic trong các chế phẩm dạng nước mới được bào chế và các chế phẩm dạng nước đã lưu trữ trong 1, 2 và 4 tuần sau khi sản xuất được xác định bởi máy sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả của thử nghiệm xác định độ nhớt 1 được thể hiện ở Fig.1. Các kết quả của thử nghiệm độ ổn định 1 được thể hiện ở Fig.2.

Thảo luận

(1) Thử nghiệm xác định độ nhớt 1

Như được thể hiện ở Fig.1, mỗi độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxyetyl xenluloza, nhưng không chứa chất trương lực (ví dụ 18 tương ứng với "không có" ở Fig.1), chế phẩm dạng nước còn chứa natri clorua là chất trương lực (ví dụ 19 tương ứng với "NaCl" ở Fig.1), và chế phẩm dạng nước còn chứa axit boric là chất trương lực (ví dụ 20 tương ứng với "axit boric" ở Fig.1), giảm đi theo thời gian. Mặt khác, mỗi độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxyetyl xenluloza, và còn chứa glyxerin là chất trương lực (ví dụ 21 tương ứng với "glyxerin" ở Fig.1) và chế phẩm dạng nước còn chứa manitol là chất trương lực (ví dụ 22 tương ứng với "Manitol" ở Fig.1) được duy trì, tức là, sự giảm độ nhớt qua thời gian bị ức chế.

(2) Thử nghiệm độ ổn định 1

Như được thể hiện ở Fig.2, nhiều axit tropic được sản xuất từ chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxyetyl xenluloza hơn, và còn chứa manitol hoặc axit boric là chất trương lực hơn từ các chế phẩm dạng nước khác. Kết quả này đề xuất rằng tốt hơn là không bổ sung manitol hoặc axit boric là chất trương lực vào chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxyetyl xenluloza trên quan điểm về độ ổn định của atropin.

Ngoài ra, các kết quả trên của thử nghiệm xác định độ nhớt 1 và thử nghiệm độ ổn định 1 đề xuất rằng tốt hơn là bổ sung glyxerin là chất trương lực vào chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxyetyl xenluloza để ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian và duy trì độ ổn định của atropin.

Thử nghiệm 6

Thử nghiệm xác định độ nhớt 2

Tác dụng của chất trương lực đối với độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và polyme tan trong nước đã được nghiên cứu.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ từ 23 đến 28

Các chế phẩm dạng nước ở các ví dụ 23 đến 28 được bào chế như ở ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 7. Đặt từng mẫu bào chế (5mL) vào trong vật chứa thuốc nhỏ mắt polyetylen, nút bên trong được gắn vào miệng lọ, và vật chứa được đóng kín với nắp. Các vật chứa được lưu trữ trong bóng tối ở 60°C trong vòng 4 tuần.

Bảng 7 (đơn vị: g/100ml)						
Ví dụ	23	24	25	26	27	28
Atropin sulfat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
HPMC:	0,6	0,6	0,6	-	-	-
CVP:	-	-	-	0,14	0,14	0,14
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glyxerin đậm đặc	-	2,4	-	-	2,4	-
Manitol	-	-	5	-	-	5
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	5	5	5	5	5	5

Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm xác định độ nhớt 2

Theo "phương pháp II, đo độ nhớt bằng máy đo độ nhớt quay" trong Dược điển Nhật Bản phiên bản thứ 16, từng độ nhớt của các chế phẩm dạng nước vừa mới bào chế và các chế phẩm dạng nước được lưu trữ trong 1, 2 và 4 tuần sau khi sản xuất được đo bằng máy đo độ nhớt quay loại hình nón tấm phẳng (cone-flat plate-type rotational viscometer). Các điều kiện đo được thể hiện dưới đây.

- Thiết bị: Máy đo lưu tốc quay (Kinexus pro+)
- Tốc độ quay (S^{-1}): 50/giây
- Nhiệt độ đo: 25°C

Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả ở các ví dụ 23 đến 25 trong thử nghiệm xác định độ nhớt được thể hiện ở Fig.3. Các kết quả ở các ví dụ 26 đến 28 trong thử nghiệm xác định độ nhớt được thể hiện ở Fig.4.

Thảo luận

Thử nghiệm xác định độ nhớt 2

Như được thể hiện ở Fig.3, độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và hydroxypropyl methylxenluloza, nhưng không chứa chất trương lực (ví dụ 23 tương ứng với "không có" ở Fig.3) giảm dần theo thời gian. Mặt khác, độ nhớt của chế phẩm dạng nước còn chứa glycerin hoặc manitol là chất trương lực (ví dụ 24 hoặc 25 tương ứng với "glycerin" hoặc "manitol" ở Fig.3) được duy trì, tức là, sự giảm độ nhớt theo thời gian được ức chế.

Ngoài ra, như được thể hiện ở Fig.4, độ nhớt của chế phẩm dạng nước chứa atropin và polyme carboxyvinyl, nhưng không chứa chất trương lực (ví dụ 26 tương ứng với "không có" ở Fig.4) giảm dần theo thời gian. Mặt khác, độ nhớt của chế phẩm dạng nước còn chứa glycerin hoặc manitol là chất trương lực (ví dụ 27 hoặc 28 tương ứng với "glycerin" hoặc "manitol" ở Fig.4) được duy trì, tức là, sự giảm độ nhớt theo thời gian được ức chế.

Thử nghiệm 7

Các tác dụng của polyme tan trong nước đối với tác dụng ức chế sự giãn dài chiều dài trục mắt và cải thiện tật khúc xạ được nghiên cứu trên các mô hình chuột mắc tật cận thị.

Phương pháp bào chế mẫu

Các ví dụ A đến D

Các chế phẩm dạng nước trong các ví dụ A đến D được bào chế như trong ví dụ 1 tương ứng với chế phẩm được thể hiện ở bảng 8.

Bảng 8 (đơn vị: g/100ml)				
Ví dụ	A	B	C	D
Atropin sulfat hydrat	-	-	0,01	0,01
Hydroxyetyl xenluloza	-	0,45	-	0,45
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1
Glycerin đậm đặc	2,4	2,4	2,4	2,4
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	4,5	4,5	4,5	4,5

Phương pháp thử nghiệm

Mô hình chuột Murine của tật cận thị thực nghiệm: Mô hình cận thị do thấu

kính gây ra được thiết lập bằng cách đặt thấu kính -10D trên mắt phải của con chuột (C57BL/6J), đóng vai trò mắt thử nghiệm, vào ngày 24 sau khi sinh. Tóm tắt, thấu kính -10D (thấu kính đeo PMMA màu xanh, bán kính cong ngoài là 8,5mm, cong trong là 8mm, độ dày thấu kính là 0,5mm) được dán vào vành (với đường cong cơ sở là 8mm) của khóa Velcro. Mảnh ăn khớp này được gắn vào khóa Velcro mà đã được dán vào lông xung quanh mắt thử nghiệm bằng xyanoacrylat. Qua sự thiết lập này, chúng ta đảm bảo được khe hở không khí 1,5mm tồn tại giữa phần sau của thấu kính và bề mặt trước của giác mạc.

Các phương pháp sinh trắc mắt: Sinh trắc mắt như là chiều dài trục và các phép đo tật khúc xạ được tiến hành bằng cách sử dụng lần lượt giao thoa kết hợp quang thấp in vivo (OLCI-AcMaster) và khúc xạ kế lệch tâm tự động. Chiều dài trục được đo vào ngày 38 và 66 sau khi sinh, trong khi đó mắt động vật bị khúc xạ vào ngày 53 và 66.

Thuốc điều trị: Atropin sulfat (nồng độ 0,01%) có và không có hydroxyetyl xenluloza được dùng một lần một ngày vào ngày 39 cho đến ngày 66 sau khi sinh trong mô hình tật cận thị do thấu kính gây ra. 7µL mỗi thuốc được dùng tại chỗ vào mắt phải trong ánh sáng đỏ mờ mỗi ngày.

Các kết quả thử nghiệm

(1) Tác dụng ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt

Các kết quả ở các ví dụ B đến D được thể hiện ở bảng 9.

Tỷ lệ để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt ở từng ví dụ được tính theo phương trình sau:

Chênh lệch chiều dài trục mắt (mm) = [chiều dài trục mắt ngày 66] - [chiều dài trục mắt ngày 38]

Tỷ lệ (%) để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt ở ví dụ B =

$$\left(1 - \frac{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ B}]}{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ A}]}\right) \times 100$$

Tỷ lệ (%) để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt ở ví dụ C =

$$\left(1 - \frac{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ C}]}{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ A}]}\right) \times 100$$

Tỷ lệ (%) để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt ở ví dụ D =

$$\left(1 - \frac{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ D}]}{[\text{Chênh lệch chiều dài trục mắt nhóm dùng ở ví dụ A}]}\right) \times 100$$

Bảng 9	
Ví dụ thực hiện sáng chế	Tỷ lệ (%) ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt
B	0
C	5,81
D	24,65

(2) Tác dụng cải thiện tật khúc xạ

Các kết quả ở các ví dụ A đến D được thể hiện ở bảng 10.

Biến thiên tật khúc xạ (đi-ốp) = [độ khúc xạ (đi-ốp) ngày 66] - [độ khúc xạ (đi-ốp) ngày 52]

Bảng 10	
Ví dụ	Biến thiên tật khúc xạ (đi-ốp)
A	-1,9
B	-2,7
C	-0,6
D	+0,7

Thảo luận

Chế phẩm dạng nước chứa polyme tan trong nước, mà không chứa atropin (ví dụ B) không có tác dụng ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt. Mặt khác, phát hiện thấy rằng chế phẩm dạng nước chứa atropin và còn chứa polyme tan trong nước (ví dụ D) có tác dụng ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt mạnh hơn chế phẩm dạng nước chứa atropin, nhưng không chứa polyme tan trong nước (ví dụ C).

Ngoài ra, như trường hợp có tác dụng ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt, phát hiện thấy rằng chế phẩm dạng nước chứa atropin và còn chứa polyme tan trong nước (ví dụ D) có tác dụng cải thiện tật khúc xạ mạnh hơn chế phẩm dạng nước chứa atropin, mà không chứa polyme tan trong nước (ví dụ C).

Rõ ràng từ các kết quả ở các ví dụ 1 và 3 trong các bảng 1 và 2, thể hiện rằng sự bổ sung polyme tan trong nước không tạo ra các tác động bất lợi lên tác dụng giãn đồng tử của atropin. Do đó, chế phẩm dạng nước chứa atropin và polyme tan trong nước được mong đợi trở thành chất ức chế sự tiến triển của tật cận thị mà có tác dụng giãn đồng tử ít hơn.

Ví dụ bào chế 4

Các thuốc theo sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bởi các ví dụ bào chế; tuy nhiên, lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ bào chế này.

Ví dụ bào chế 1: Thuốc nhỏ mắt (0,01% (trọng lượng/thể tích))

Trong 100ml,	
Atropin sulfat hydrat	0,01g
Hydroxyetyl xenluloza	0,32g
Natri dihydro phosphat	0,1g
Glyxerin đậm đặc	2,4g
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.
Nước tinh khiết vô trùng	q.s.

Bổ sung nước tinh khiết vô trùng vào atropin sulfat hydrat và các thành phần khác như liệt kê ở trên. Các thành phần này được trộn đều để bào chế thuốc nhỏ mắt mô tả ở trên.

Ví dụ bào chế 2: Thuốc nhỏ mắt (0,004% (trọng lượng/thể tích))

Trong 100ml,	
Atropin sulfat hydrat	0,004g
Hydroxyetyl xenluloza	0,32g
Natri dihydro phosphat	0,1g
Glyxerin đậm đặc	2,4g
Chất điều chỉnh độ pH	q.s.
Nước tinh khiết vô trùng	q.s.

Bổ sung nước tinh khiết vô trùng vào atropin sulfat hydrat và các thành phần khác như liệt kê ở trên. Các thành phần này được trộn đều để bào chế thuốc nhỏ mắt

mô tả ở trên.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Đã thấy rằng chế phẩm dạng nước chứa 0,001 - 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó, polyme tan trong nước, và dung dịch đệm (I), mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm aminocarboxylat, dung dịch đệm carbonat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm tatrát, dung dịch đệm borat, và trometamol, có tác dụng mạnh để ức chế sự giãn dài của chiều dài trục mắt và cải thiện tật khúc xạ mà không làm trầm trọng tác dụng giãn đồng tử của atropin. Ngoài ra, cũng thấy rằng chế phẩm dạng nước nêu trên, nhưng không chứa benzalkoni clorua hoặc lượng giới hạn của benzalkoni clorua, có tác dụng giãn đồng tử ít hơn. Ngoài ra, nó cũng thể hiện rằng, ở chế phẩm dạng nước chứa atropin hoặc muối của nó và polyme tan trong nước mà độ pH nằm trong khoảng 6 hoặc thấp hơn, sự bổ sung chất trương lực không ion có thể làm cho nó có khả năng ức chế sự giảm chất lượng qua thời gian của độ nhớt được cho bởi polyme tan trong nước và còn duy trì độ ổn định của atropin hoặc muối của nó. Chế phẩm dạng nước này được mong đợi là ức chế hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tật cận thị và dẫn đến độ giãn đồng tử ít hơn, và suy giảm điều tiết ít hơn để tối ưu chất lượng cuộc sống.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) atropin hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, và polyme tan trong nước và dung dịch đệm (I) làm chất phụ gia, mà có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6, trong đó dung dịch đệm (I) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch phosphat đệm và axit epsilon-aminocaproic, và polyme tan trong nước là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza và polyme carboxyvinyl.
2. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 1, trong đó dung dịch đệm (I) là dung dịch đệm phosphat.
3. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung dịch đệm phosphat có nguồn gốc từ ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm diaxit natri phosphat hydrat, natri dihydro phosphat, natri dihydro phosphat monohydrat, natri dihydro phosphat dihydrat, kali dihydro phosphat, natri monohydro phosphat heptahydrat, trinatri phosphat, và dikali phosphat.
4. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm nhỏ mắt này còn chứa dung dịch đệm xitrat làm dung dịch đệm (II).
5. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 4, trong đó dung dịch đệm xitrat có nguồn gốc từ ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit xitric hydrat, natri xitrat, natri xitrat hydrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, và dinatri xitrat.
6. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó polyme tan trong nước là dẫn xuất xenluloza.
7. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 6, trong đó dẫn xuất xenluloza là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl methyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, hypromeloza axetat succinat, hypromeloza phtalat, carboxymetyletyl xenluloza, và xenluloza axetat phtalat.
8. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 6 hoặc 7, trong đó dẫn xuất xenluloza là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza và

hydroxypropyl metylxenluloza.

9. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó dẫn xuất xenluloza là hydroxyetyl xenluloza.

10. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, chế phẩm nhỏ mắt này chứa benzalkoni clorua với lượng nhỏ hơn 50 ppm.

11. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, chế phẩm nhỏ mắt này gần như không chứa benzalkoni clorua.

12. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, chế phẩm nhỏ mắt này còn chứa tác nhân trương lực không ion.

13. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 12, trong đó tác nhân trương lực không ion là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, manitol, propylen glycol, polyetylen glycol, glucoza, sorbitol, xylitol và trehaloza.

14. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 12 hoặc 13, trong đó tác nhân trương lực không ion là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin và manitol.

15. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó tác nhân trương lực không ion là glyxerin.

16. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó nồng độ của dung dịch đậm là từ 0,001 đến 10% (trọng lượng/thể tích).

17. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 16, trong đó nồng độ của xitrat dung dịch đậm là từ 0,001 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích).

18. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 17, trong đó nồng độ của dung dịch đậm xitrat là từ 0,01 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích).

19. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó nồng độ của polyme tan trong nước là từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích).

20. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 19, trong đó nồng độ của tác nhân trương lực không ion là từ 0,01 đến 10% (trọng lượng/thể tích).

21. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20,

trong đó độ pH là nhỏ hơn 5.

22. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6.

23. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó nồng độ của dung dịch đệm phosphat là từ 0,01 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích).

24. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó nồng độ của atropin hoặc muối của nó là từ 0,001 đến 0,025% (trọng lượng/thể tích).

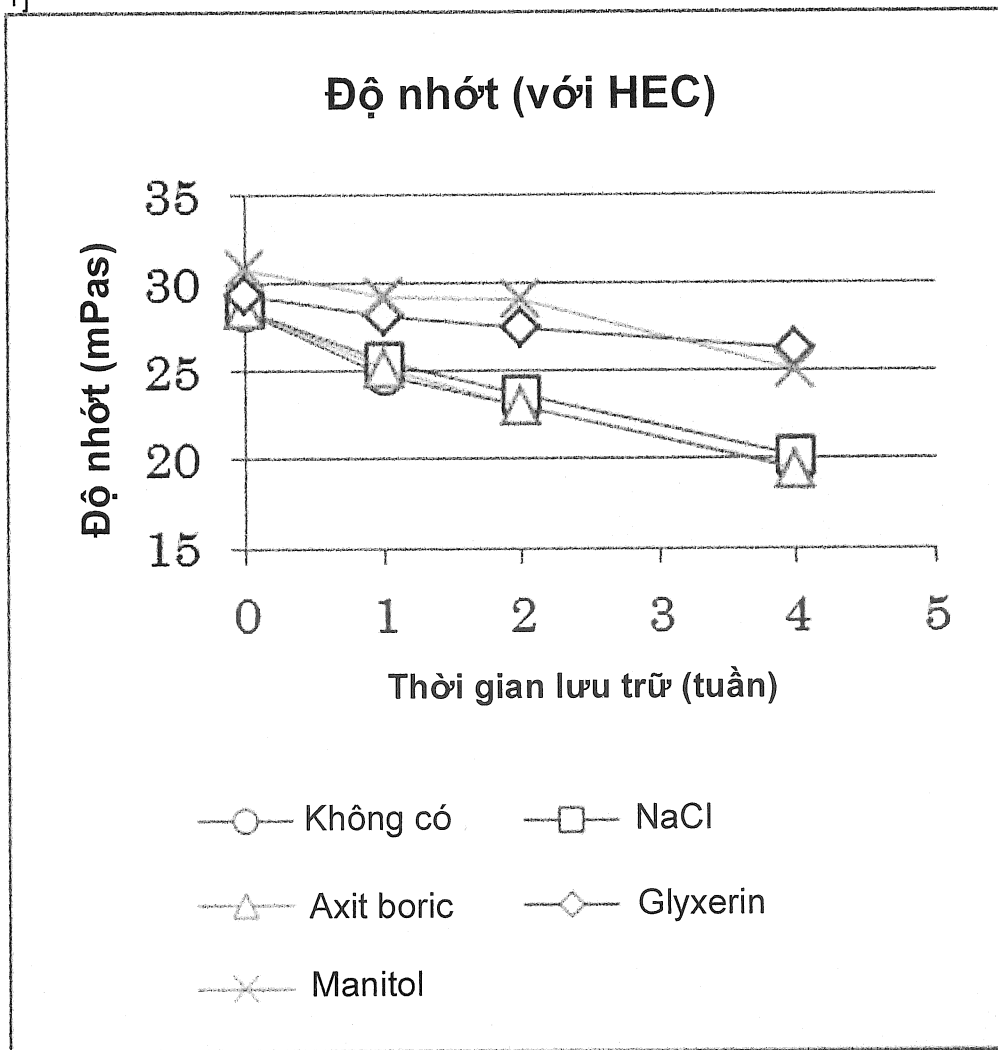
25. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó nồng độ của atropin hoặc muối của nó là từ 0,001 đến 0,01% (trọng lượng/thể tích).

26. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó atropin hoặc muối của nó là atropin sulfat hoặc hydrat của nó.

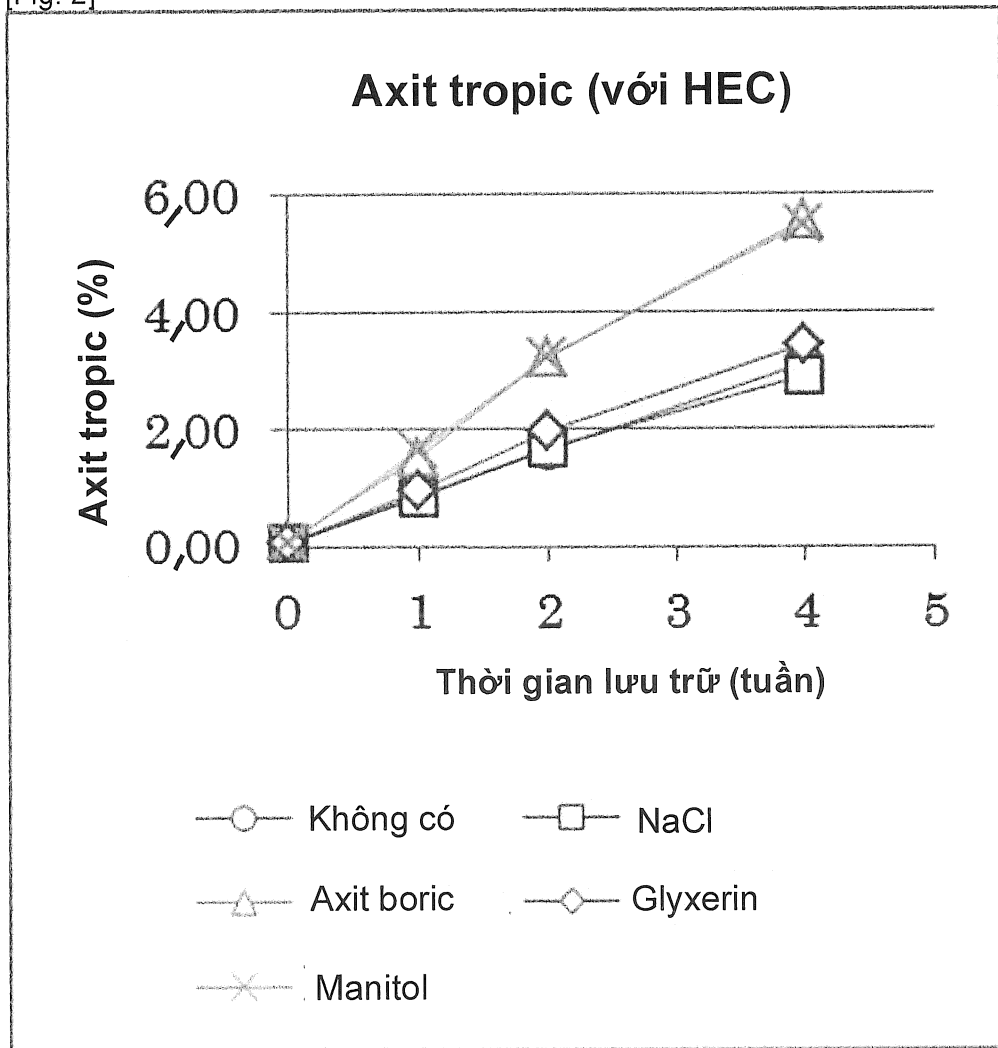
27. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, chế phẩm nhỏ mắt này được chứa trong vật chứa đơn vị liều lượng.

28. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là thuốc nhỏ mắt.

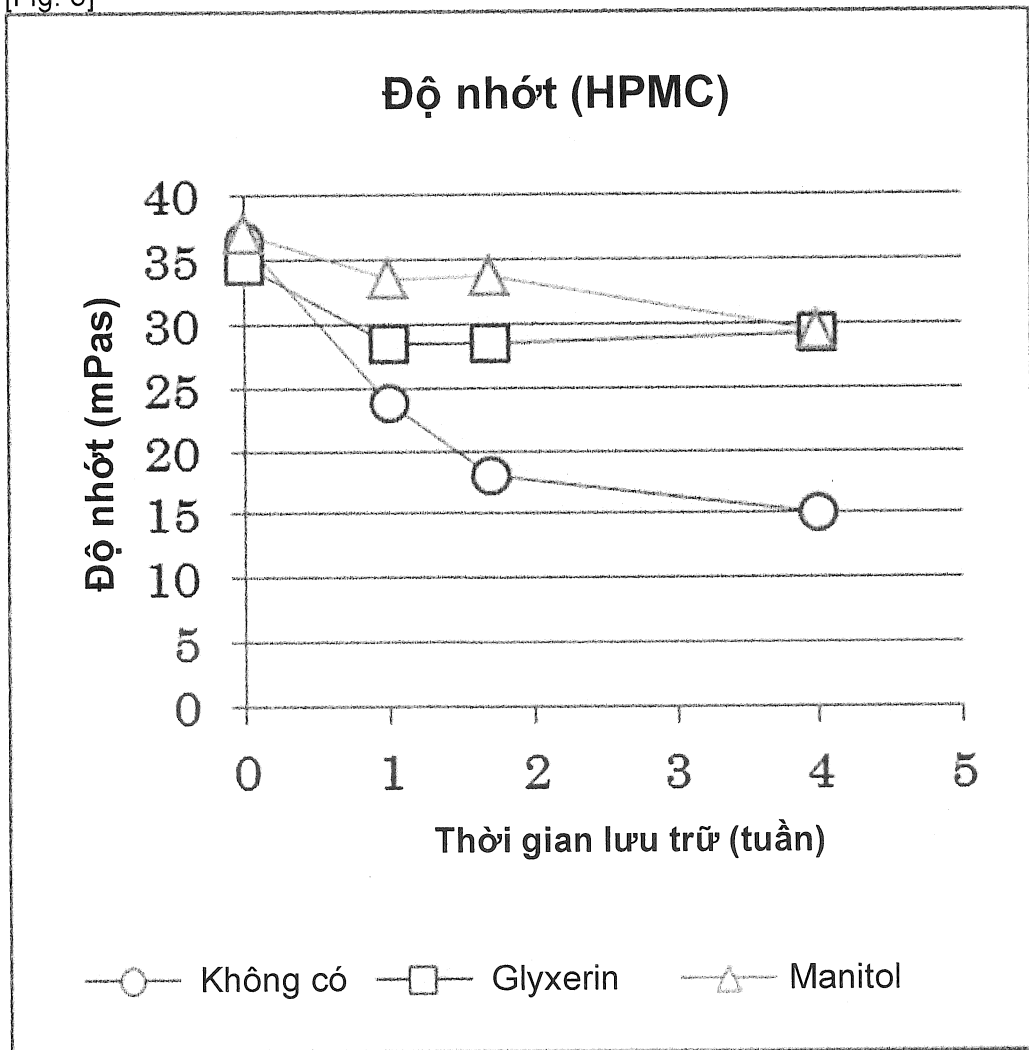
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

