



(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)



1-0036946

(51)^{2020.01} A61K 31/7072; A61K 47/34; A61P (13) B
27/02; A61K 47/42; A61K 9/08; A61K
9/10; A61K 47/32; A61K 47/36

(21) 1-2020-05374

(22) 27/02/2019

(86) PCT/JP2019/007542 27/02/2019

(87) WO 2019/168023 06/09/2019

(30) JP 2018-035578 28/02/2018 JP

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/11/2020 392A

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

4-20 Ofuka-cho, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 5308552, Japan

(72) Kyohei TAKAHASHI (JP); Hiroyuki ASADA (JP); Asuka KAMIMURA (JP); Kenji MORISHIMA (JP); Yusuke MOMOKAWA (JP); Kenichi ENDO (JP).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẾ PHẨM NHÃN KHOA CHỨA DIQUAFOSOL VÀ POLYME CATION

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation, polyme cation là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -metacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Diquafosol là chất chủ vận của thụ thể purinergic được gọi là P¹,P⁴-đi(uridin-5') tetraphosphat hoặc Up4U, có hoạt động thúc đẩy tiết nước mắt, và được sử dụng để điều trị bệnh khô mắt như dung dịch nhãn khoa chứa muối diquafosol tetranatri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) (tên sản phẩm: dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%) (PTL 1 và NPL 1). Muối diquafosol tetranatri rất dễ hòa tan trong nước, và dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3% là thuốc nước nhỏ mắt vô trùng không màu và trong (NPL 1).

Mặt khác, polyme cation là polyme chứa một hoặc nhiều phần tử thể mà chúng chuyển thành cation khi polyme được hòa tan trong nước. Polyme cation được dùng trong nhiều ứng dụng khác nhau. Ví dụ, công bố đơn yêu cầu đăng ký sáng chế Nhật bản số 2006-321757 (PTL 2) bộc lộ rằng polyme cation thể hiện tác dụng ngăn ngừa đối với cảm giác rít, cảm giác dính nhóp và vương rối tại thời điểm tóc ướt, tức là ở giai đoạn mà bắt đầu gội rửa bỏ chất tẩy rửa làm tóc, cho tay qua xử lý với dầu gội, v.v., và kết thúc bằng cách sấy tóc, và polyme cation cũng góp phần mang lại độ bóng, mềm, trơn, cảm giác ẩm, để tạo nếp tóc và giống như tóc đang được làm khô.

Polyvinylpyrrolidon, là một loại polyme cation, được sử dụng, ví dụ, làm tác nhân tạo huyền phù hoặc tác nhân hòa tan cho các hợp chất khó hòa tan trong lĩnh vực các chế phẩm nhãn khoa (PTL 3).

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: Patent Nhật bản số 3652707

PTL 2: công bố đơn yêu cầu đăng ký sáng chế Nhật bản số 2006-321757

PTL 3: công bố đơn yêu cầu đăng ký sáng chế Nhật bản số H01-294620

Tài liệu phi sáng chế

NPL 1: Tài liệu cài vào dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là tìm ra chế phẩm nhãn khoa mới chứa diquafosol hoặc muối của nó.

Giải pháp

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu sâu rộng, và kết quả là đã tìm ra chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation, polyme cation là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat, với các phát hiện rằng chế phẩm nhãn khoa có tác động tăng cao thể tích nước mắt và rằng polyme cation có tác dụng đối với diquafosol và muối của nó về tính ổn định trong quá trình chuyển hóa. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon mà là một loại polyme cation không thể hiện kích thích thần kinh, cho phép cải thiện tiếp xúc rót của dung dịch nhãn khoa, và có tác động tăng cao thể tích nước mắt. Trong bản mô tả này, từng chế phẩm còn được gọi là "chế phẩm theo sáng chế". Tức là, sáng chế đề xuất các chế phẩm dưới đây.

Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation, polyme cation là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu polyme cation là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit và polyvinylpyrrolidon.

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu polyme cation là polyvinylpyrrolidon.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 hoặc cao hơn.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 đến 90.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 30.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90.

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu polyme cation là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan.

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu nồng độ của polyme cation nằm trong khoảng từ 0,00001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nữa nếu nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích).

Trong chế phẩm theo sáng chế, còn tốt hơn nữa nếu nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích).

Trong chế phẩm theo sáng chế, còn tốt hơn nữa nếu nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó là 3% (trọng lượng/thể tích).

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là thuốc nhỏ mắt.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa nước.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm dạng huyền phù hoặc dạng dung dịch.

Tốt hơn, nếu độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 500mPa.s ở nhiệt độ 25°C.

Tốt hơn nữa, nếu độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 100mPa.s ở nhiệt độ 25°C.

Trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu muối của diquafosol là diquafosol natri.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế được nhỏ vào mắt 1 đến 6 lần mỗi ngày với liều 1 đến 5 giọt mỗi lần.

Tốt hơn nữa, nếu chế phẩm theo sáng chế được nhỏ vào mắt 2 đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 hoặc 2 giọt mỗi lần.

Còn tốt hơn nữa, nếu chế phẩm theo sáng chế được nhỏ vào mắt 3 hoặc 4 lần mỗi ngày với liều 1 hoặc 2 giọt mỗi lần.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 hoặc cao hơn.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 đến 90.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 30.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90.

Sáng chế còn đề xuất tác nhân điều trị bệnh khô mắt, chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation. Trong bản mô tả này, polyme cation ít nhất là loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Sáng chế còn đề xuất tác nhân điều trị bệnh khô mắt, chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng bệnh hoặc điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc cho bệnh nhân dùng chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation. Trong bản mô tả này, polyme cation ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc cho bệnh nhân dùng chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm nhãn khoa để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation. Trong bản mô tả này, polyme cation ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni

bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm nhãn khoa để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chế phẩm nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyme cation. Trong bản mô tả này, polyme cation ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltri-amin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltri-amin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chế phẩm nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Các tác dụng có lợi của chế phẩm theo sáng chế

Như là rõ ràng từ các kết quả thử nghiệm được bộc lộ dưới đây, chế phẩm theo sáng chế có tác động tăng cao thể tích nước mắt. Ngoài ra, polyme cation chứa trong chế phẩm theo sáng chế có tác dụng đối với diquafosol hoặc muối của nó về tính ổn định trong quá trình chuyển hóa. Do vậy, kỳ vọng chế phẩm theo sáng chế thể hiện tác dụng điều trị hiệu nghiệm hơn đối với bệnh khô mắt so với trường hợp được nhỏ dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có vào mắt. Dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có cần được nhỏ vào mắt 6 lần mỗi ngày, và một số bệnh nhân không thể đạt được tác dụng kỳ vọng do mức tuân thủ kém đối với việc nhỏ thuốc. Chế phẩm theo sáng chế được kỳ vọng cải thiện mức độ tuân thủ việc nhỏ thuốc với tần suất nhỏ thuốc giảm trong khi thể hiện hiệu quả đủ để điều trị bệnh khô mắt. Ngoài ra, dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có chứa muối diquafosol tetranatri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), trong khi chế phẩm theo sáng chế kỳ vọng thể hiện tác dụng tương đương hoặc hiệu nghiệm hơn trong việc điều trị bệnh khô

mất ở nồng độ thấp hơn. Chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon mà là một loại polyme cation không thể hiện kích thích thần kinh, và do đó cho phép cải thiện tiếp xúc rót của dung dịch nhãn khoa.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là đồ thị thể hiện cường độ huỳnh quang tối đa (RFU_{max}) sau khi bổ sung diquafosol natri vào.

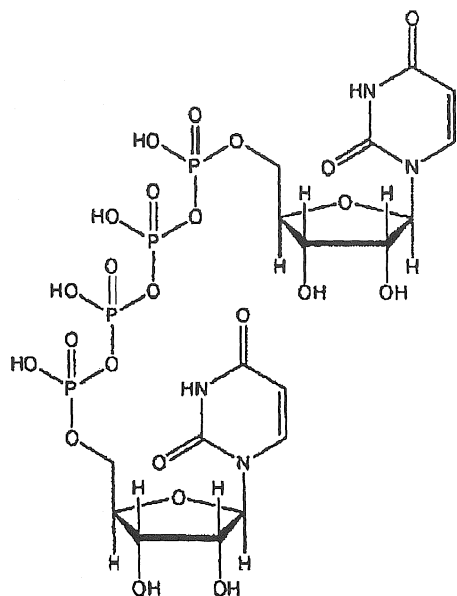
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được được bộc lộ một cách chi tiết hơn.

Thuật ngữ "(trọng lượng/thể tích) %" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là khối lượng (g) của thành phần dự định được chứa trong 100ml chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế.

"Diquafosol" là hợp chất có công thức cấu trúc hóa học dưới đây.

[Công thức 1]



"Muối của diquafosol" không bị giới hạn một cách cụ thể chừng nào nó là muối được dùng, và các ví dụ của chúng bao gồm các muối với các kim loại như lithi, natri, kali, canxi, magie và kẽm; các muối với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iđohydric, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric; các muối với các axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit tartric, axit adipic, axit gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit tereptalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hipuric, axit 1,2-etansisulfonic, axit isethionic, axit lactobionic, axit oleic, axit pamoic, axit polygalacturonic, axit stearic, axit tanic, axit triflometansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, lauryl sulfat, metyl sulfat, axit naphtalensulfonic và axit sulfosalixylic; các muối amoni bậc bốn với metyl bromua, metyl iđua và chất tương tự; các muối với các ion halogen như ion brom, ion clo và ion iot; các muối với amoniac; và các muối với các amin hữu cơ như trietylendiamin, 2-

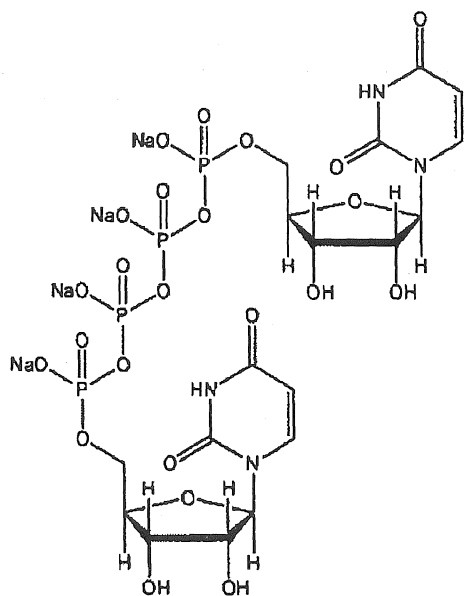
aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-đeoxy-1-(metylamin)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandi-ol, procain và N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin.

Theo sáng chế, "diquafosol hoặc các muối của chúng" bao gồm các hydrat và các solvat hữu cơ của diquafosol (thể tự do) hoặc các muối của chúng.

Khi "diquafosol hoặc các muối của chúng" có các chất đa hình tinh thể và các nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể), thì các chất đa hình tinh thể và các nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trong bản mô tả này, nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) có nghĩa là từng dạng tinh thể ở các giai đoạn khác nhau khi các dạng tinh thể bị thay đổi theo các điều kiện và tình trạng sản xuất, kết tinh và bảo quản tinh thể, và tất cả các giai đoạn của toàn bộ quy trình.

Về "diquafosol hoặc muối của nó" theo sáng chế, muối natri của diquafosol được ưu tiên, và muối diquafosol tetranatri có công thức cấu trúc hóa học dưới đây (trong bản mô tả này còn được gọi đơn giản là "diquafosol natri") được đặc biệt ưu tiên.

[Công thức 2]



Diquafosol hoặc muối của nó có thể được tạo ra, ví dụ, theo phương pháp đã bộc lộ trong công bố patent Nhật bản số 2001-510484.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các hoạt chất ngoài diquafosol hoặc muối của nó, hoặc có thể chứa diquafosol hoặc muối của nó làm hoạt chất duy nhất.

Nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó trong chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, và ví dụ tốt hơn là nằm trong khoảng 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,001% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,1% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 3% (trọng lượng/thể tích). Cụ thể hơn,

nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó trong chế phẩm theo sáng chế là 0,001% (trọng lượng/thể tích), 0,002% (trọng lượng/thể tích), 0,003% (trọng lượng/thể tích), 0,004% (trọng lượng/thể tích), 0,005% (trọng lượng/thể tích), 0,006% (trọng lượng/thể tích), 0,007% (trọng lượng/thể tích), 0,008% (trọng lượng/thể tích), 0,009% (trọng lượng/thể tích), 0,01% (trọng lượng/thể tích), 0,02% (trọng lượng/thể tích), 0,03% (trọng lượng/thể tích), 0,04% (trọng lượng/thể tích), 0,05% (trọng lượng/thể tích), 0,06% (trọng lượng/thể tích), 0,07% (trọng lượng/thể tích), 0,08% (trọng lượng/thể tích), 0,09% (trọng lượng/thể tích), 0,1% (trọng lượng/thể tích), 0,2% (trọng lượng/thể tích), 0,3% (trọng lượng/thể tích), 0,4% (trọng lượng/thể tích), 0,5% (trọng lượng/thể tích), 0,6% (trọng lượng/thể tích), 0,7% (trọng lượng/thể tích), 0,8% (trọng lượng/thể tích), 0,9% (trọng lượng/thể tích), 1% (trọng lượng/thể tích), 1,5% (trọng lượng/thể tích), 2% (trọng lượng/thể tích), 2,5% (trọng lượng/thể tích), 3% (trọng lượng/thể tích), 3,5% (trọng lượng/thể tích), 4% (trọng lượng/thể tích), 4,5% (trọng lượng/thể tích) hoặc 5% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, thuật ngữ "polyme cation" được dùng để chỉ polyme chứa một hoặc nhiều phân tử thể mà chúng chuyển thành cation khi polyme được hòa tan trong nước.

Các phân tử thể trong polyme cation, mà chuyển thành cation khi polyme được hòa tan trong nước, không bị hạn chế một cách cụ thể, và các ví dụ của chúng bao gồm nhóm amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba, nhóm imino, nhóm imit, nhóm amit và nhóm amoni bậc bốn.

Polyme cation không bị giới hạn một cách cụ thể, và ví dụ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme (meth)acrylat cation, polyme silicon cation, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit, keratin đã được thủy phân cation, lụa đã được thủy phân cation, collagen đã được thủy phân cation, casein đã được thủy phân cation, protein của đậu nành đã được thủy phân cation, copolyme vinylpyrrolidon cation, polyvinylpyrrolidon, homopolyme dimetyldiacrylamoni clorua, copolyme axit adipic-dimetylaminohydroxypropyldietyltriethylamin, copolyme axit adipic-epoxypropyldietyltriethylamin và copolyme acrylamit- β -methacryloyloxyetyltrimetylamonimetyl sulfat. Cụ thể, tốt hơn nếu polyme cation trong chế phẩm theo sáng chế là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan, copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit và polyvinylpyrrolidon, tốt hơn nữa nếu ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm chitosan, chất dẫn xuất của chitosan và polyvinylpyrrolidon.

Chitosan là polysacarit hầu như cấu thành bởi (A) các đơn vị liên kết monome $\beta(1\rightarrow4)$ -D-glucosamin và (B) các đơn vị liên kết monomeic $\beta(1\rightarrow4)$ -N-axetyl-glucosamin. Trong bản mô tả này, tỷ lệ theo số giữa các đơn vị (A) và các đơn vị (B) được ưu tiên sao cho tỷ lệ giữa các đơn vị (A) nằm trong khoảng 50% đến 99% và tỷ lệ giữa các đơn vị (B) là khoảng từ 1% đến

50%. Trong bản mô tả này, tỷ lệ theo số giữa các đơn vị (A) còn được gọi là "mức độ deacetyl hóa". Tốt hơn, nếu độ nhớt dự tính của dung dịch nước 1% chitosan nằm trong khoảng 1mPa.s đến 3.000mPa.s.

Chitosan bao gồm các muối của chitosan như hydroclorua của chitosan.

Các ví dụ về chất dẫn xuất của chitosan bao gồm chitosan-N-acetylxystein.

Các ví dụ về copolyme (meth)acrylat cation bao gồm copolyme vinylpyrrolidon-alkyldialkylamino (meth)acrylat, các chất dẫn xuất đã được tạo bazơ bậc bốn từ copolyme vinylpyrrolidon-dimethylamino metacrylat và dimethyl sulfat, và copolyme aminoethyl acrylat phosphat-(meth)acrylat.

Các ví dụ về polyme silicon cation bao gồm các chất dẫn xuất cation của siloxan.

Các ví dụ về copolyme muối amoni bậc bốn của dialyl-acrylamit bao gồm copolyme dimetyldialylamoni clorua-acrylamit.

Các ví dụ về keratin đã được thủy phân cation bao gồm keratin đã được thủy phân N-[2-hydroxy-3-(trimetylammonio)propyl] clorua.

Các ví dụ về lụa đã được thủy phân cation bao gồm lụa đã được thủy phân N-[2-hydroxy-3-(cocoalkyldimetylammonio)propyl] clorua.

Các ví dụ về collagen đã được thủy phân cation bao gồm collagen đã được thủy phân N-[2-hydroxy-3-(cocoalkyldimetylammonio)propyl] clorua.

Các ví dụ về casein đã được thủy phân cation bao gồm casein đã được thủy phân N-[2-hydroxy-3-(cocoalkyldimetylammonio)propyl] clorua.

Các ví dụ về protein của đậu nành đã được thủy phân cation bao gồm protein của đậu nành đã được thủy phân N-[2-hydroxy-3-(cocoalkyldimetylammonio)propyl] clorua.

Các ví dụ về copolyme vinylpyrrolidon cation bao gồm các copolyme của vinylpyrrolidon-imidazol với muối amoni bậc bốn.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một polyme cation, hoặc hai hoặc nhiều polyme cation. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế chứa chỉ một polyme cation.

Nồng độ của polyme cation trong chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, và ví dụ, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,00001% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,0001% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,001% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% đến 3% (trọng lượng/thể tích).

Theo sáng chế, polyvinylpyrrolidon là hợp chất polyme thu được bằng cách polyme hóa N-vinyl-2-pyrrolidon, và là một loại polyme cation. Tốt hơn, nếu trị số K của polyvinylpyrrolidon để dùng theo sáng chế bằng 17 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 17 đến 90, còn

tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 25 đến 90, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 30 đến 90. Các ví dụ về polyvinylpyrrolidon bao gồm polyvinylpyrrolidon K17, polyvinylpyrrolidon K25, polyvinylpyrrolidon K30, polyvinylpyrrolidon K40, polyvinylpyrrolidon K50, polyvinylpyrrolidon K60, polyvinylpyrrolidon K70, polyvinylpyrrolidon K80, polyvinylpyrrolidon K85, polyvinylpyrrolidon K90 và polyvinylpyrrolidon K120. Trị số K của polyvinylpyrrolidon là trị số đặc trưng cho độ nhớt tương quan với phân tử lượng, và được xác định bằng cách đo độ nhớt tương đối (25°C) bằng mao quản nhớt kế, và thay thế độ nhớt tương đối vào phương trình Fikentscher (1) dưới đây.

[Biểu thức 1]

$$K = \frac{1,5 \log \eta_{\text{rel}} - 1}{0,15 + 0,003c} + \frac{[300c \log \eta_{\text{rel}} + 2(c + 1,5 \log \eta_{\text{rel}})]^{1/2}}{0,15c + 0,003c^2} \quad (1)$$

Trong phương trình (1), η_{rel} là độ nhớt của dung dịch nước polyvinylpyrrolidon so với nước, và c là nồng độ (%) polyvinylpyrrolidon trong dung dịch nước polyvinylpyrrolidon.

Theo sáng chế, một polyvinylpyrrolidon có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc tổ hợp bất kỳ gồm hai hoặc nhiều polyvinylpyrrolidon có trị số K khác nhau có thể được sử dụng.

Nồng độ của polyvinylpyrrolidon trong chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, và ví dụ, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa 0,001% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% đến 3% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 0,1% đến 3% (trọng lượng/thể tích).

Nếu cần, các chất phụ gia được dụng có thể được bổ sung tiếp vào chế phẩm này bằng cách áp dụng kỹ thuật mà được áp dụng rộng rãi. Các ví dụ về chất phụ gia mà có thể được chọn và được bổ sung vào, nếu cần, bao gồm các chất đệm như natri phosphat, natri hydrophosphat, natri dihydrophosphat, natri axetat và axit epsilon-aminocaproic; các tác nhân trương lực như canxi clorua, natri clorua, kali clorua và glyxerin đậm đặc; các tác nhân làm ổn định như natri edetat; các chất hoạt động bề mặt như polysorbat; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic; chất bảo quản như benzalkoni clorua và clohexidín gluconat; và các yếu tố điều chỉnh độ pH như axit clohydric và natri hydroxit. Các chất này phụ gia có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc tổ hợp bất kỳ gồm hai hoặc nhiều của chúng có thể được sử dụng.

Độ pH của chế phẩm theo sáng chế không chỉ giới hạn ở trị số cụ thể chừng nào độ pH nằm trong khoảng trị số mà là được dụng. Tốt hơn, nếu độ pH của chế phẩm theo sáng chế là 8 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 4 đến 8, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 5 đến 8, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 6 đến 8, đặc biệt tốt hơn là khoảng 7.

Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm nhãn khoa" được dùng để chỉ chế phẩm để dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh ở mắt. Các ví dụ về dạng liều của chế phẩm theo sáng chế bao gồm thuốc nhỏ mắt, mỡ bôi vào mắt, thuốc tiêm và mỡ bôi (mà có thể được dùng, ví dụ, cho da mi mắt), trong đó thuốc nhỏ mắt được ưu tiên. Trong bản mô tả này, thuốc nhỏ mắt đồng nghĩa với dung dịch nhãn khoa hoặc thuốc mắt, và thuốc nhỏ mắt cho kính áp tròng cũng nằm trong định nghĩa về thuốc nhỏ mắt.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm nhãn khoa trong nước có dung môi (nền) là nước, tốt hơn nữa là thuốc nước nhỏ mắt.

Chế phẩm theo sáng chế có thể là thuốc nhỏ mắt dạng dung dịch hoặc thuốc nhỏ mắt dạng huyền phù tùy theo bản chất, dung lượng, và yếu tố tương tự của từng hoạt chất và chất phụ gia.

Tốt hơn, nếu độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế được điều chỉnh đến độ nhớt nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 500mPa.s, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 100mPa.s, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 50mPa.s, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 30mPa.s, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1mPa.s đến 20mPa.s, và đo được nhờ nhớt kế kiểu quay (25°C; tốc độ cắt là 50s⁻¹).

Áp suất thẩm thấu của chế phẩm theo sáng chế không chỉ giới hạn ở trị số cụ thể chừng nào áp suất thẩm thấu nằm trong khoảng trị số chấp nhận được về dược lý. Tốt hơn, nếu áp suất thẩm thấu của chế phẩm theo sáng chế là 2 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 0,5 đến 2, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 0,7 đến 1,6, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 0,8 đến 1,4, đặc biệt tốt hơn nếu nằm trong khoảng 0,9 đến 1,2.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản ở trạng thái được bảo quản trong vật chứa làm bằng vật liệu bất kỳ trong số các vật liệu khác nhau. Ví dụ, vật chứa làm bằng polyetylen, polypropylen hoặc vật liệu có thể được sử dụng. Khi chế phẩm theo sáng chế là thuốc nhỏ mắt, thì chế phẩm theo sáng chế được bảo quản trong vật chứa thuốc nhỏ mắt, cụ thể hơn "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đa liều" hoặc "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều".

Theo sáng chế, "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đa liều" là vật chứa thuốc nhỏ mắt bao gồm thân của vật chứa, và nắp gắn được vào thân của vật chứa này, vật chứa thuốc nhỏ mắt cho phép nắp có thể được dễ dàng tháo ra và lắp lại vào. Vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đa liều thường chứa dung dịch nhãn khoa với lượng tương đương với nhiều liều sao cho dung dịch nhãn khoa được sử dụng trong một khoảng thời gian nhất định. Mặt khác, thuật ngữ "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều" được dùng để chỉ vật chứa thuốc nhỏ mắt, trong đó nắp được hàn vào phần miệng chai với dự định bẻ phần nắp hàn và thân hình chai rời khỏi nắp tại thời điểm sử dụng. Vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều chứa dung dịch nhãn khoa với lượng tương đương với một hoặc vài liều.

Chế độ liều của chế phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi một cách thích hợp theo dạng liều, mức độ nặng của triệu chứng ở bệnh nhân được dùng liều, lứa tuổi và thể trạng của bệnh nhân, quyết định của bác sỹ, và các yếu tố tương tự. Ví dụ, khi thuốc nhỏ mắt được chọn làm dạng liều, chế phẩm theo sáng chế có thể được nhỏ vào mắt 1 đến 6 lần mỗi ngày, tốt hơn là 1 đến 4 lần mỗi ngày, tốt hơn nữa nằm là 1 đến 2 lần mỗi ngày, cách khoảng thời gian một ngày đến một tuần, với liều 1 đến 5 giọt, tốt hơn là từ 1 đến 3 giọt, tốt hơn nữa nằm là từ 1 đến 2 giọt, đặc biệt tốt hơn là 1 giọt mỗi lần. Trong bản mô tả này, cụ thể hơn, tần suất nhỏ thuốc, ví dụ, tốt hơn là 6 lần mỗi ngày, 5 lần mỗi ngày, 4 lần mỗi ngày, 3 lần mỗi ngày, 2 lần mỗi ngày hoặc 1 lần mỗi ngày, tốt hơn nữa 6 lần mỗi ngày, 4 lần mỗi ngày, 3 lần mỗi ngày hoặc 2 lần mỗi ngày, còn tốt hơn nữa 4 lần mỗi ngày hoặc 3 lần mỗi ngày, đặc biệt tốt hơn là 3 lần mỗi ngày.

Khi nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó trong chế phẩm theo sáng chế là 3% (trọng lượng/thể tích), thì chế phẩm theo sáng chế có thể được nhỏ vào mắt 6 lần mỗi ngày, 5 lần mỗi ngày, 4 lần mỗi ngày, 3 lần mỗi ngày, 2 lần mỗi ngày hoặc 1 lần mỗi ngày, tốt hơn là 6 lần mỗi ngày, 4 lần mỗi ngày, 3 lần mỗi ngày hoặc 2 lần mỗi ngày, tốt hơn nữa 4 lần mỗi ngày hoặc 3 lần mỗi ngày, đặc biệt tốt hơn là 3 lần mỗi ngày, với liều 1 đến 5 giọt, tốt hơn là từ 1 đến 3 giọt, tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 giọt, đặc biệt tốt hơn là 1 giọt mỗi lần.

Tốt hơn, nếu lượng của giọt nằm trong khoảng 0,1µl đến 30µl, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 0,5µl đến 20µl, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 1µl đến 15µl.

Chế phẩm có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt. Bệnh khô mắt được xác định là "bệnh mạn tính ở tuyến nước mắt và biểu mô kết mạc giác mạc mà được quy cho các yếu tố khác nhau và mà bao gồm sự khó chịu ở mắt hoặc hiện tượng bất thường về thị giác", và bệnh khô mắt bao gồm bệnh viêm giác-kết mạc khô (KCS). Theo sáng chế, bệnh khô mắt còn bao gồm sự phát triển của các triệu chứng của bệnh khô mắt do mang kính áp tròng mềm.

Các triệu chứng của bệnh khô mắt bao gồm các triệu chứng chủ quan như cảm giác khô mắt, khó chịu ở mắt, cảm giác mỏi mắt, cảm giác mờ mắt, cảm giác sợ ánh sáng, đau mắt và nhìn bị nhòe (hình ảnh mờ), và các phát hiện khách quan như mắt bị đỏ ngứa và các rối loạn biểu mô giác mạc kết mạc.

Trong khi có nhiều điểm chưa rõ ràng về các yếu tố nguyên nhân của bệnh khô mắt, đã có thông báo rằng nguyên nhân của bệnh khô mắt là hội chứng Sjogren; bệnh không có nước mắt bẩm sinh; bệnh sacoit; bệnh trong đó bộ phận cấy ghép chống vật chủ (GVHD) do cấy ghép tủy xương; dạng pemphigut ở mắt; hội chứng Stevens-Johnson; tắc nước mắt gây ra bởi bệnh mắt hột v.v.; bệnh đái tháo đường; giảm phản xạ tiết gây ra bởi phẫu thuật chỉnh cong giác mạc tại chỗ có hỗ trợ bằng laze v.v.; rối loạn chức năng của tuyến sụn mi; giảm lớp dầu gây ra bởi bệnh viêm mí mắt v.v.; chớp mắt không hoàn toàn hoặc đóng mí mắt không hoàn toàn gây ra do

lôi nhãn cầu, mắt thô, v.v.; giảm tiết muxin từ tế bào phổi; và phẫu thuật với đầu cuối hiển thị. Chế phẩm có thể được nhỏ vào mắt của bệnh nhân bị khô mắt mang kính áp tròng mềm. Trong bản mô tả này, việc nhỏ vào mắt của bệnh nhân bị khô mắt mang kính áp tròng mềm có nghĩa là dung dịch nhãn khoa được nhỏ vào mắt có kính áp tròng mềm đã được đặt lên giác mạc của bệnh nhân bị khô mắt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Kết quả của xét nghiệm được lý và các ví dụ bào chế sẽ được thể hiện dưới đây, và các ví dụ này được dự định để hiểu biết rõ hơn về sáng chế, và không nên được hiểu là nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

[Thử nghiệm 1]

Bằng cách sử dụng thử trắng được bình thường, thay đổi phụ thuộc vào thời gian về thể tích nước mắt sau khi nhỏ chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol natri và polyme cation được đánh giá.

(Phương pháp bào chế thuốc)

Dung dịch nhãn khoa 1:

Dung dịch nhãn khoa 1 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 1 (trong Bảng 1, nồng độ của từng thành phần được đo theo g/100ml). Đặc biệt, 3g diquafosol natri, 1g canxi clorua (CaCl_2) và 40ml dung dịch chứa chitosan (70/200) (Chitosan 70/200 (sản phẩm số 24205) từ dây truyền sản phẩm: Chitoceuticals do HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmbH cung cấp) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 100ml để bào chế dung dịch nhãn khoa 1. Cần phải lưu ý rằng dung dịch chứa chitosan (70/200) được bào chế theo cách dưới đây: 1,5g chitosan (70/200) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết được làm thành axit bằng axit clohydric loãng trong khi việc làm nóng được thực hiện, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 100ml. Trong bản mô tả này, thuật ngữ chitosan (70/200) được dùng để chỉ chitosan có mức deacetyl hóa 70% và độ nhớt dự tính khoảng 200mPa.s xét theo dung dịch nước 1%.

Dung dịch nhãn khoa 2 và 3:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 1, từng dung dịch nhãn khoa 2 và 3 được bào chế theo bảng thành phần thể hiện trong Bảng 1.

[Bảng 1]

Dung dịch nhãn khoa	1	2	3
Diquafosol natri	3	3	-

Chitosan (70/200)	0,6	0,6	0,6
Canxi clorua	1,0	0,6	1,0
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	6,4	6,6	6,2
Tỷ lệ áp suất thẩm thấu	1	1	1
Độ nhớt (mPa.s)	16,8	2,4	13,8

Dung dịch nhãn khoa 4:

Để làm dung dịch nhãn khoa 4, "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) sẵn có làm tác nhân điều trị bệnh khô mắt được sử dụng. Dung dịch nhãn khoa 4 chứa 30mg diquafosol natri làm hoạt chất và kali clorua, natri clorua, clohexidin gluconat dung dịch, natri hydrophosphat hydrat, natri edetat hydrat và yếu tố điều chỉnh độ pH làm các chất phụ gia trong 1ml nước.

Dung dịch nhãn khoa 5:

Nền của dung dịch nhãn khoa 4 được sử dụng làm dung dịch nhãn khoa 5.

Cần phải lưu ý rằng độ nhớt của dung dịch nhãn khoa bào chế được 1 đến 3 được đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ cắt 50s⁻¹ bằng cách sử dụng nhớt kế kiểu quay Kinexus pro+.

(Phương pháp thử nghiệm và phương pháp dùng thuốc)

Dung dịch nhãn khoa Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4% (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt cho thở trắng đục bình thường (tổng cộng 44 con thở với 88 mắt), và áp dụng gây tê tại chỗ. Sau ba phút, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc. Trị số này được xác định là trị số trước khi nhỏ. Sau đó, từng dung dịch nhãn khoa 1 đến 5 được nhỏ vào mắt một lần (4 thở với 8 mắt mỗi nhóm). Ba phút trước khi cài que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) vào mí mắt dưới, dung dịch nhãn khoa 0,4% Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt, và áp dụng gây tê tại chỗ. 30 phút sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc.

(Phương pháp đánh giá)

Thay đổi giữa thể tích nước mắt trước khi và thể tích nước mắt sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa được tính là Δ thể tích nước mắt (mm/phút).

(Kết quả thử nghiệm)

Bảng 2 thể hiện Δ thể tích nước mắt (mm/phút) ở mỗi dung dịch nhãn khoa. Mỗi trị số là

trị số trung bình trong 8 mắt.

[Bảng 2]

	Δ thể tích nước mắt 30 phút sau khi nhỏ (mm/phút)
Dung dịch nhãn khoa 1	12,38
Dung dịch nhãn khoa 2	8,94
Dung dịch nhãn khoa 3	3,06
Dung dịch nhãn khoa 4	4,19
Dung dịch nhãn khoa 5	0,63

(Bàn luận)

Khi chitosan mà là polyme cation được dùng làm chất phụ gia (dung dịch nhãn khoa 1 và 2), Δ thể tích nước mắt cao được thể hiện thậm chí 30 phút sau khi nhỏ, và do đó chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol natri và polyme cation được thấy có tác dụng tốt trong việc làm tăng thể tích nước mắt.

[Thử nghiệm 2]

Như trong thử nghiệm 1, thể tích nước mắt sau khi nhỏ chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol natri và polyme cation được đánh giá bằng cách sử dụng thử trắng đục bình thường.

(Phương pháp bào chế thuốc)

Dung dịch nhãn khoa 6:

Dung dịch nhãn khoa 6 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 3 (trong Bảng 3, nồng độ của từng thành phần được đo theo g/100ml). Đặc biệt, 3g diquafosol natri, 1g chitosan (oligome) (Chitosan Oligomer (sản phẩm số 44009) từ dòng sản phẩm: Chitoceuticals do HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmbH cung cấp) và 0,51g natri clorua được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, lượng dung dịch được điều chỉnh đến 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào để bào chế dung dịch nhãn khoa 6. Chitosan (oligome) được sử dụng cho dung dịch nhãn khoa 6 có mức độ deacetyl hóa 75% hoặc cao hơn và độ nhớt dự tính khoảng 5mPa.s xét theo dung dịch nước 1%.

Dung dịch nhãn khoa 7 và 8:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 6, từng dung dịch nhãn khoa 7 và 8 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 3. Chitosan N-acetylxystein (Kitopure N-acetylxystein đã tiếp hợp Chitosan (chỉ số danh mục KITO-7) do Poly Sci Tech Company cung cấp (nhãn hiệu đã được đăng ký)) được sử dụng cho dung dịch nhãn khoa 7 và 8 có mức độ deacetyl hóa nằm trong khoảng 75% đến 85% hoặc cao hơn và độ nhớt dự tính khoảng 5mPa.s xét theo dung dịch nước 1%.

[Bảng 3]

Dung dịch nhãn khoa	6	7	8
Diquafosol natri	3	3	-
Chitosan (oligome)	1	-	-
Chitosan N-axetylksystein	-	1	1
NaCl	0,51	0,11	0,45
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	6	5,7	5,7
Tỷ lệ áp suất thẩm thấu	1	1	1
Độ nhớt (mPa.s)	không đo được	không đo được	không đo được

Dung dịch nhãn khoa 4 và 5:

Dung dịch nhãn khoa 4 và 5 được thể hiện trong thử nghiệm 1 cũng được sử dụng.

(Phương pháp thử nghiệm và phương pháp dùng thuốc)

Dung dịch nhãn khoa 0,4% Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt cho thỏ trắng đực bình thường (tổng cộng 18 thỏ với 36 mắt), và áp dụng gây tê tại chỗ. Sau ba phút, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc. Trị số này được xác định là trị số trước khi nhỏ.

Tiếp đó, từng dung dịch nhãn khoa 4 đến 8 được nhỏ vào mắt một lần (3 con thỏ với 6 mắt hoặc 4 con thỏ với 8 mắt mỗi nhóm). Ba phút trước khi cài que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) vào mí mắt dưới, dung dịch nhãn khoa Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4% (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt, và áp dụng gây tê tại chỗ. 30 phút sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc.

(Phương pháp đánh giá)

Thay đổi giữa thể tích nước mắt trước khi và thể tích nước mắt sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa được tính làm Δ thể tích nước mắt (mm/phút).

(Kết quả thử nghiệm)

Bảng 4 thể hiện Δ thể tích nước mắt (mm/phút) ở từng dung dịch nhãn khoa. Mỗi trị số là trị số trung bình ở 6 hoặc 8 mắt.

[Bảng 4]

	Δ thể tích nước mất 30 phút sau khi nhỏ (mm/phút)
Dung dịch nhãn khoa 6	7,44
Dung dịch nhãn khoa 7	7,38
Dung dịch nhãn khoa 8	-0,92
Dung dịch nhãn khoa 4	3,25
Dung dịch nhãn khoa 5	0,92

(bàn luận)

Khi chitosan hoặc chitosan N-acetylxystetrong đó là polyme cation được dùng làm chất phụ gia (dung dịch nhãn khoa 6 và 7), Δ thể tích nước mất cao được thể hiện thậm chí 30 phút sau khi nhỏ, và do đó chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol natri và polyme cation được thấy có tác dụng tốt trong việc làm tăng thể tích nước mắt.

[Thử nghiệm 3]

Tác dụng của các chất phụ gia đến mức độ ổn định trong quá trình chuyển hóa của diquafosol natri được xét nghiệm.

(Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 9:

Dung dịch nhãn khoa 9 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 5 (trong Bảng 5, nồng độ của từng thành phần được đo theo g/100ml). Cụ thể, 1g diquafosol natri, 3,22g natri clorua và 80ml dung dịch chứa chitosan (Chitosan phân tử lượng thấp (chỉ số danh mục 448869) do SIGMA ALDRICH cung cấp) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 100ml để bào chế dung dịch nhãn khoa 9. Cần phải lưu ý rằng dung dịch chứa chitosan được bào chế theo cách dưới đây: 1g chitosan được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết được làm thành axit bằng axit clohydric loãng trong khi thực hiện việc làm nóng, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 100ml. Trong bản mô tả này, chitosan được sử dụng cho dung dịch nhãn khoa 9 có mức độ deacetyl hóa nằm trong khoảng 75% đến 85% và độ nhớt dự tính nằm trong khoảng 20mPa.s đến 300mPa.s xét theo dung dịch nước 1%.

Dung dịch nhãn khoa 10 đến 20:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 9, từng dung dịch nhãn khoa 10 đến 20 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 5.

[Bảng 5]

Dung dịch nhãn khoa	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Diquafosol natri	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Chitosan	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Agmatin sulfat	-	2,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spermin	-	-	2,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trometamol	-	-	-	1,21	-	-	-	-	-	-	-	-
axit ε-aminocaproic	-	-	-	-	1,31	-	-	-	-	-	-	-
Meglumin	-	-	-	-	-	1,95	-	-	-	-	-	-
L-Arginin hydroclorua	-	-	-	-	-	-	2,11	-	-	-	-	-
Axit boric	-	-	-	-	-	-	-	0,62	-	-	-	-
Poly-L-lysin	-	-	-	-	-	-	-	-	1,25	-	-	-
Lysin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,46	-	-
Axit etylendiamintetraaxetic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-
Natri clorua	3,22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	-
Độ pH	5,7	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	không đo được

(Phương pháp thử nghiệm)

90μl huyết tương từ máu của thỏ và 90μl nước tinh khiết được giữ ở nhiệt độ 37°C nhờ thiết bị ủ, và ở trạng thái này, 10μl từng dung dịch nhãn khoa 9 đến 20 được trộn với 90μl thỏ máu huyết tương và 90μl nước tinh khiết. Hỗn hợp này được cho phản ứng trong thời gian 6 giờ, sau đó 0,3ml dung dịch axit formic 10% được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cho xoay một cách phù hợp. Tiếp đó, 100μl chất lỏng phản ứng được lấy, và được trộn với 900μl từ 800ml dung dịch kali phosphat/metanol, và hỗn hợp này được lọc bằng cách sử dụng bộ lọc cỡ 0,45μm. Dịch lọc được phân tích theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC).

(Phương pháp đánh giá)

Tỷ lệ cận và tỷ lệ ức chế thoái biến của diquafosol natri được tính từ kết quả phân tích sắc ký lỏng cao áp. Tỷ lệ cận và tỷ lệ ức chế thoái biến được tính theo các biểu thức dưới đây.

• tỷ lệ cận (%) = (nồng độ của diquafosol natri trong huyết tương/nồng độ của diquafosol trong nước) × 100

• tỷ lệ ức chế thoái biến (%) = (tỷ lệ cận của từng dung dịch nhãn khoa 9 đến 19/tỷ lệ cận của dung dịch nhãn khoa 20) × 100

(Kết quả thử nghiệm)

Bảng 6 thể hiện tỷ lệ cận và tỷ lệ ức chế thoái biến của dung dịch nhãn khoa.

[Bảng 6]

Dung dịch nhãn khoa	Phụ gia	Tỷ lệ căn (%)	Tỷ lệ ức chế thoái biến (lần)
Dung dịch nhãn khoa 9	Chitosan	44	1,6
Dung dịch nhãn khoa 10	Agmatin sulfat	24	0,9
Dung dịch nhãn khoa 11	Spermin	27	1,0
Dung dịch nhãn khoa 12	Trometamol	26	1,0
Dung dịch nhãn khoa 13	Axit ϵ -aminocaproic	26	1,0
Dung dịch nhãn khoa 14	Meglumin	27	1,0
Dung dịch nhãn khoa 15	L-Arginin hydroclorua	26	1,0
Dung dịch nhãn khoa 16	Axit boric	36	1,3
Dung dịch nhãn khoa 17	Poly-L-lysin	13	0,5
Dung dịch nhãn khoa 18	Lysin	25	0,9
Dung dịch nhãn khoa 19	Axit etylendiamintetraaxetic	11	0,4
Dung dịch nhãn khoa 20	không	27	1,0

(Bàn luận)

Khi chitosan mà là polyme cation được dùng làm chất phụ gia, thì quá trình thoái biến chuyển hóa của diquafosol natri bị ức chế, và do đó polyme cation được thấy là có tác dụng đối với diquafosol natri về tính ổn định trong quá trình chuyển hóa.

[Thử nghiệm 4]

Tính chất kích thích của diquafosol natri đối với thần kinh ngoại biên khi có PVP mà là một loại polyme cation được thử nghiệm. "PVP" biểu thị polyvinylpyrrolidon. "CMC-Na" biểu thị carboxymetyl xenluloza natri. "HPMC" biểu thị hydroxypropylmetyl xenluloza. "CVP" biểu thị carboxyvinyl polyme.

(Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch bào chế 1:

Dung dịch bào chế 1 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 7 (trong Bảng 7, nồng độ của từng thành phần được đo theo g/100ml). Đặc biệt, natri clorua (8,5g) và natri hydrophosphat hydrat (2g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và sau đó tổng lượng được điều chỉnh đến 100ml để tạo ra dung dịch đậm 10 lần. PVP K30 (16g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, và tổng lượng được điều chỉnh đến 200ml để tạo ra dung dịch nước PVP K30 8%. 2ml dung dịch đậm 10 lần và 5ml dung dịch nước PVP K30 8% được cân và được lấy, tổng lượng được điều chỉnh đến 20ml bằng nước vô trùng tinh khiết, và độ pH được điều chỉnh đến 7,5 nhờ yếu tố điều chỉnh độ pH để tạo ra dung dịch bào chế 1.

Dung dịch bào chế 2:

Dung dịch bào chế 2 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 7. Cụ

thể, natri clorua (8,5g) và natri hydrophosphat hydrat (2g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và tiếp đó tổng lượng được điều chỉnh đến 100ml để tạo ra dung dịch đậm 10 lần. 2ml dung dịch đậm 10 lần và PVP K90 (0,4g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, độ pH được điều chỉnh đến 7,5 nhờ yếu tố điều chỉnh độ pH, và tổng lượng được điều chỉnh đến 20ml để tạo ra dung dịch bào chế 2.

Dung dịch bào chế 3:

Dung dịch bào chế 3 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 7. Cụ thể, natri clorua (8,5g) và natri hydrophosphat hydrat (2g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và tiếp đó tổng lượng được điều chỉnh đến 100ml để tạo ra dung dịch đậm 10 lần. 2ml dung dịch đậm 10 lần và natri chondroitin sulfat (0,06g) được bổ sung vào nước vô trùng tinh khiết, độ pH được điều chỉnh đến 7,5 nhờ yếu tố điều chỉnh độ pH. Sau khi chắc chắn rằng thành phần rắn được hòa tan, tổng lượng được điều chỉnh đến 20ml để tạo ra dung dịch bào chế 3.

Dung dịch bào chế 4 đến 6:

Tương tự với dung dịch bào chế 3, từng dung dịch bào chế 4 đến 6 được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 7.

[Bảng 7]

Dung dịch bào chế	1	2	3	4	5	6
Natri clorua	0,85	0,85	0,85	0,85	0,80	0,85
Natri hydrophosphat hydrat	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
PVP K30	2,00	-	-	-	-	-
PVP K90	-	2,00	-	-	-	-
Natri chondroitin sulfat	-	-	0,30	-	-	-
HPMC	-	-	-	0,30	-	-
CVP	-	-	-	-	0,30	-
CMC-Na	-	-	-	-	-	0,30
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

(Phương pháp thử nghiệm)

Các tế bào thần kinh ngoại biên được nuôi cấy (tế bào thần kinh hạch thần kinh lưng; do Lonza Japan Ltd. cung cấp) được ủ trong dung dịch đậm chứa thuốc nhuộm huỳnh quang chỉ thị canxi nội bào (kit thử nghiệm FLIPR Canxi 6; do Molecular Devices, LLC cung cấp). 40% tổng lượng dung dịch đậm được thể bằng từng dung dịch bào chế trong số các dung dịch bào chế nêu trên. Nhóm không kích thích và nhóm đối chứng kích thích được xử lý tương tự bằng dung dịch đậm thay cho dung dịch bào chế. Các tế bào được để yên ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bắt

đầu đo huỳnh quang sau một khoảng thời gian bằng chất nhuộm chất chỉ thị canxi bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa huỳnh quang. 60 giây sau khi bắt đầu đo, diquafosol natri (nồng độ cuối cùng: 0,3%) được bổ sung vào, và phép đo cường độ huỳnh quang được tiếp tục.

(Phương pháp đánh giá)

Cường độ huỳnh quang tối đa (RFU_{max}) sau khi bổ sung diquafosol natri vào được tính là trị số tương đối so với cường độ huỳnh quang (RFU) ngay trước khi bổ sung, với cường độ huỳnh quang (RFU) được xác định là 100%.

(Kết quả thử nghiệm)

Hình 1 thể hiện kết quả. Đối với nhóm đối chứng kích thích và từng nhóm trong số các nhóm được xử lý bằng dung dịch bào chế 3 đến 6, RFU_{max} bằng 103,5% hoặc cao hơn đạt được với RFU tăng sau khi bổ sung diquafosol natri vào. Mặt khác, ở từng nhóm trong số các nhóm được xử lý bằng dung dịch bào chế 1 và 2 chứa PVP, RFU_{max} thấp hơn 101%.

(Bàn luận)

Các tế bào thần kinh ngoại biên nhận một vài kích thích tạo ra điện thế hoạt động ở trạng thái bị kích thích, và sau đó tín hiệu kích thích được chuyển đổi thành điện thế hoạt động được truyền đến hệ thần kinh trung ương. Điện thế hoạt động là thay đổi điện thế của màng tế bào gây ra bởi hiện tượng thẩm các cation kể cả các ion canxi vào tế bào. Do đó, hiện tượng tăng nồng độ ion canxi ở tế bào thần kinh được sử dụng rộng rãi trong thử nghiệm làm dấu hiệu chỉ báo về trạng thái bị kích thích của tế bào thần kinh. Khi tế bào thần kinh ngoại biên được cho tiếp xúc với diquafosol natri, cường độ huỳnh quang của các ion canxi nội bào tăng nhanh, và tế bào thần kinh nhận diquafosol natri như kích thích để rơi vào trạng thái bị kích thích. Ở từng nhóm trong số các nhóm đã được xử lý bằng polyme dung dịch bào chế 3 đến 6 mà được phân loại là các ví dụ so sánh và không chứa PVP, có đáp ứng tương tự đối với kích thích, và do đó các polyme, tức là natri chondroitin sulfat, HPMC, CVP và CMC-Na, không có tác dụng nào đối với tính chất kích thích thần kinh của diquafosol natri. Mặt khác, ở dung dịch bào chế 1 và 2 chứa PVP, không có hiện tượng tăng tín hiệu ion canxi ở tế bào thần kinh sau khi bổ sung diquafosol natri vào. Tức là, diquafosol natri không có tính chất kích thích thần kinh khi có PVP, và do đó việc bổ sung PVP vào cải thiện tiếp xúc rút của diquafosol natri.

[Thử nghiệm 5]

Thay đổi phụ thuộc vào thời gian về thể tích nước mắt sau khi nhỏ chế phẩm theo sáng chế được đánh giá bằng cách sử dụng thử trắng đục bình thường.

(Phương pháp bào chế thuốc)

Dung dịch nhãn khoa A:

Dung dịch nhãn khoa được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 8

(trong Bảng 8, nồng độ của từng thành phần được đo theo g/10ml). Cụ thể, diquafosol natri (9g), natri hydrophosphat hydrat (0,6g), natri edetat hydrat (0,03g) và natri clorua (1,35g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 50ml để tạo ra dung dịch cô đặc 6 lần. 10ml dung dịch cô đặc 6 lần và 5ml nước vô trùng tinh khiết được trộn, tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 20ml để tạo ra dung dịch cô đặc 3 lần. PVP K90 (4g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, tổng lượng được điều chỉnh đến 100g, và tiếp đó bước tiệt trùng bằng hơi ở áp suất cao được thực hiện (ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 20 phút) để tạo ra dung dịch PVP K90 4,00% (trọng lượng). 4ml dung dịch cô đặc 3 lần được bổ sung vào 6,0g dung dịch PVP K90 4,00% (trọng lượng), nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để điều chỉnh tổng lượng đến 12ml, và tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, nhờ đó bào chế dung dịch dùng cho mắt A.

Dung dịch nhãn khoa B:

Dung dịch nhãn khoa B được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 8. Cụ thể, diquafosol natri (9g), natri hydrophosphat hydrat (0,6g), natri edetat hydrat (0,03g) và natri clorua (1,35g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 50ml để tạo ra dung dịch cô đặc 6 lần. 10ml dung dịch cô đặc 6 lần và 5ml nước vô trùng tinh khiết được trộn, tiếp đó PVP K30 (1,2g) được hòa tan, tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 20ml để tạo ra dung dịch cô đặc 3 lần. Nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 4ml dung dịch cô đặc 3 lần, để điều chỉnh tổng lượng đến 12ml, và tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, nhờ đó bào chế dung dịch dùng cho mắt B.

Dung dịch nhãn khoa C:

Dung dịch nhãn khoa C được bào chế theo bảng thành phần được thể hiện trong Bảng 8. Cụ thể, diquafosol natri (9g), natri hydrophosphat hydrat (0,6g), natri edetat hydrat (0,03g) và natri clorua (1,35g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, và lượng dung dịch được điều chỉnh đến 50ml để tạo ra dung dịch cô đặc 6 lần. 10ml dung dịch cô đặc 6 lần và 5ml nước vô trùng tinh khiết được trộn, tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 20ml để tạo ra dung dịch cô đặc 3 lần. Nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 4ml dung dịch cô đặc 3 lần để điều chỉnh tổng lượng đến 12ml, và tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung vào một cách thích hợp để điều chỉnh độ pH đến 7, nhờ đó bào chế dung dịch nhãn khoa C.

Cần phải lưu ý rằng độ nhớt của các dung dịch nhãn khoa A đến C bào chế được được

đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ cắt 50 s⁻¹ bằng cách sử dụng nhót kế kiểu quay Kinexus pro+.

(Phương pháp thử nghiệm và phương pháp dùng thuốc)

Dung dịch nhãn khoa Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4% (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt cho thỏ trắng đực bình thường (tổng cộng 12 con thỏ với 24 mắt), và áp dụng gây tê tại chỗ. Sau ba phút, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc. Trị số này được xác định là trị số trước khi nhỏ. Sau đó, từng dung dịch nhãn khoa A đến C được nhỏ vào mắt một lần (4 con thỏ với 8 mắt mỗi nhóm trừ dung dịch nhãn khoa C được dùng đến 12 con thỏ với 24 mắt). Ba phút trước khi cài que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) vào mí mắt dưới, dung dịch nhãn khoa Benoxil (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4% (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được nhỏ vào mắt, và áp dụng gây tê tại chỗ. 60 phút sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa, que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài vào mí mắt dưới. Một phút sau khi cài, que thử được lấy ra, và chiều dài của phần ướt (thể tích nước mắt) được đọc.

(Phương pháp đánh giá)

Thay đổi giữa thể tích nước mắt trước khi và thể tích nước mắt sau khi nhỏ dung dịch nhãn khoa được tính là Δ thể tích nước mắt (mm/phút).

(Kết quả thử nghiệm)

Bảng 8 thể hiện Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 60 phút sau khi nhỏ (mỗi trị số là trị số trung bình ở 8 mắt trừ dung dịch nhãn khoa C có trị số trung bình ở 24 mắt được thể hiện). Tác dụng làm tăng thể tích nước mắt của chế phẩm theo sáng chế được đánh giá theo các tiêu chí dưới đây.

+++ : Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 60 phút sau khi nhỏ là 4mm/phút hoặc cao hơn.

++ : Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút) là 1mm/phút hoặc cao hơn và thấp hơn 4mm/phút.

+ : Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút) cao hơn 0mm/phút và thấp hơn 1mm/phút.

- : Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút) là 0mm/phút hoặc thấp hơn.

[Bảng 8]

Dung dịch nhãn khoa	A	B	C
Diquafosol natri	3	3	3
PVP K30	-	2	-
PVP K90	2	-	-
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01
Natri clorua	0,45	0,45	0,45
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt (mPa·S)	7,4	1,4	1,0
Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút)	4,4	0,4	0,3
Loại	+++	+	+

Kết quả trong Bảng 8 cho thấy rằng dung dịch nhãn khoa (dung dịch nhãn khoa A) chứa PVP mà là một loại polyme cation, đặc biệt là PVP K90, có tác dụng làm tăng thể tích nước mắt cao.

[Các ví dụ bào chế]

Các dược chất theo sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn nhờ các ví dụ bào chế, mà không nên được hiểu là mang tính giới hạn phạm vi của sáng chế.

(Chế phẩm Ví dụ 1: thuốc nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

Chitosan: 0,6g

Canxi clorua: 1,0g

Nước vô trùng tinh khiết: vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt có thể được bào chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết, và khuấy đủ hỗn hợp này.

(Chế phẩm Ví dụ 2: thuốc nhỏ mắt (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

Natri hydrophosphat hydrat: 0,01g đến 0,5g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon: 0,0001g đến 10g

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt có thể được bào chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành

phần khác vào nước vô trùng tinh khiết, và khuấy đủ hỗn hợp này.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Chế phẩm theo sáng chế có tác động tăng cao thể tích nước mắt. Ngoài ra, polyme cation chứa trong chế phẩm theo sáng chế có tác dụng đối với diquafosol hoặc muối của nó về tính ổn định trong quá trình chuyển hóa. Do vậy, chế phẩm theo sáng chế kỳ vọng thể hiện tác dụng điều trị hiệu nghiệm hơn đối với bệnh khô mắt so với trường hợp khi dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có được nhỏ vào mắt. Dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có cần được nhỏ vào mắt 6 lần mỗi ngày, và một số bệnh nhân không thể đạt được tác dụng kỳ vọng do mức tuân thủ kém đối với việc nhỏ thuốc. Chế phẩm theo sáng chế kỳ vọng để cải thiện mức độ tuân thủ việc nhỏ thuốc với tần suất nhỏ thuốc giảm trong khi thể hiện hiệu quả đủ để điều trị bệnh khô mắt. Ngoài ra, dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có chứa muối diquafosol tetranatri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), trong khi chế phẩm theo sáng chế kỳ vọng thể hiện tác dụng tương đương hoặc hiệu nghiệm hơn trong việc điều trị bệnh khô mắt với nồng độ thấp hơn. Chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon mà là một loại polyme cation không thể hiện kích thích thần kinh, và do đó cho phép cải thiện tiếp xúc rót của dung dịch nhãn khoa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.
2. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm 1, trong đó chế phẩm nhãn khoa chứa polyvinylpyrrolidon và có trị số K bằng 17 hoặc cao hơn.
3. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm nhãn khoa chứa polyvinylpyrrolidon và có trị số K nằm trong khoảng từ 17 đến 90.
4. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm nhãn khoa chứa polyvinylpyrrolidon và có trị số K bằng 30.
5. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm nhãn khoa chứa polyvinylpyrrolidon và có trị số K bằng 90.
6. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó nồng độ của polyvinylpyrrolidon nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).
7. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).
8. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích).
9. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích).
10. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó là 3% (trọng lượng/thể tích).
11. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm nhãn khoa là thuốc nhỏ mắt.

12. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm nhãn khoa ở dạng trong nước.
13. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó chế phẩm nhãn khoa là chế phẩm ở dạng huyền phù hoặc dạng dung dịch.
14. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó trong đó chế phẩm nhãn khoa có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 mPa.s đến 500 mPa.s ở nhiệt độ 25°C.
15. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó trong đó chế phẩm nhãn khoa có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 mPa.s đến 100 mPa.s ở nhiệt độ 25°C.
16. Chế phẩm nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó muối của diquafosol là diquafosol natri.
17. Chế phẩm nhãn khoa để dùng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị mắt khô, trong đó chế phẩm nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Hình 1

