



(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)



1-0044316

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 9/127

(13) B

(21) 1-2021-03777

(22) 24/10/2019

(86) PCT/EP2019/079029 24/10/2019

(87) WO2020/135940 02/07/2020

(30) 18425109.8 28/12/2018 EP

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/11/2021 404A

(71) DR. ROLF LAMBERT PHARMA-CONSULTING GmbH (CH)

Kerbelring 27, 9230 Flawil, Switzerland

(72) LAMBERT, Rolf (CH); CAVALLO, Giovanni (IT).

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

(54) DUNG DỊCH THUỐC NHỎ MẮT LIPOSOM VÀ QUY TRÌNH PHA CHẾ DUNG
DỊCH THUỐC NHỎ MẮT NÀY

(21) 1-2021-03777

(57) Sáng chế đề cập đến công thức thuốc nhỏ mắt và quy trình pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt này để điều trị hội chứng khô mắt, trong đó dung dịch thuốc nhỏ mắt bao gồm các liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, vitamin E TPGS và trong pha nước, vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ. Sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ làm tăng khả năng chống oxy hóa ở pha nước bên ngoài và sự hiện diện của vitamin E TPGS làm tăng tác dụng chống oxy hóa ở pha ưa béo của liposom. Sự hiện diện của vitamin E TPGS, bên trong liposom, kết hợp với sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ và vitamin B12 bên ngoài liposom, có tác dụng bảo vệ (che chắn) chống lại tia UV A/UVB. Theo mục tiêu khác của sáng chế, dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom như đã mô tả ở trên, chứa hệ thống cụ thể và bao gồm 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-điol, đóng vai trò là chất tạo muối cho chiết xuất thông đỏ (tan trong nước) và dung dịch đệm borat, để cải thiện khả năng lọc của liposom và có quy trình lọc phù hợp để khử trùng thuốc nhỏ mắt liposom chỉ bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm , tránh khử trùng bằng hơi nước vốn phá hủy các thành phần khác và cấu trúc liposom.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến công thức thuốc nhỏ mắt và quy trình pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt này để điều trị hội chứng khô mắt, trong đó dung dịch thuốc nhỏ mắt bao gồm các liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS) và trong pha nước, vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ (Pycnogenol), như trong yêu cầu bảo hộ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hội chứng khô mắt là do sự thiếu hụt mạn tính chất bôi trơn và độ ẩm trên bề mặt của mắt. Hậu quả của khô mắt bao gồm kích ứng mắt nhẹ nhưng liên tục đến viêm nặng và thậm chí gây sẹo ở bề mặt trước của mắt.

Các triệu chứng của khô mắt và hội chứng khô mắt bao gồm:

Cảm giác ngứa mắt, bỏng rát, cảm giác nhức mắt nặng, mỏi mắt, đau mắt, cảm giác khô mắt, mắt đỏ, sợ ánh sáng (nhạy cảm với ánh sáng) nhìn mờ, triệu chứng phổ biến khác được gọi là cảm giác dị vật - cảm giác có sạn hoặc một số vật thể “ở trong” mắt.

Chảy nước mắt cũng có thể là một triệu chứng của hội chứng khô mắt. Sự xuất hiện triệu chứng chảy nước mắt là do hiện tượng khô trên bề mặt mắt đôi khi sẽ kích thích quá mức sản xuất thành phần nước trong nước mắt như một cơ chế bảo vệ. Nhưng “phản xạ chảy nước mắt” không lưu lại trên mắt đủ lâu để điều chỉnh tình trạng khô mắt tiềm ẩn. Ngoài những triệu chứng trên, khô mắt có thể gây viêm và tổn thương (đôi khi vĩnh viễn) bề mặt của mắt.

Nguyên nhân gây ra hội chứng khô mắt:

Khô mắt là do thiếu nước mắt. Nước mắt của là hỗn hợp phức tạp của nước, dầu béo và chất nhầy. Hỗn hợp này giúp làm cho bề mặt của đôi mắt trở nên trơn và sáng, đồng thời nó giúp bảo vệ mắt khỏi bị nhiễm trùng.

Đối với một số người, nguyên nhân gây khô mắt là do giảm tiết nước mắt. Đối với những người khác, nguyên nhân gây khô mắt là do sự gia tăng bay hơi nước mắt và làm mất cân bằng về thành phần trong nước mắt của.

Giảm tiết nước mắt

Khô mắt có thể xảy ra khi nước mắt không được tiết đủ. Thuật ngữ y tế cho tình trạng này là viêm giác kết mạc khô (Keratoconjunctivitis sicca). Nguyên nhân phổ biến của tình trạng giảm sản xuất nước mắt bao gồm:

Sự lão hóa

Tình trạng sức khỏe, bao gồm bệnh tiểu đường, viêm khớp dạng thấp, lupus, xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, rối loạn tuyến giáp và thiếu vitamin A;

Một số loại thuốc, bao gồm thuốc kháng histamin, thuốc thông mũi, liệu pháp thay thế hormon, thuốc chống trầm cảm, và thuốc điều trị cao huyết áp, thuốc trị mụn trứng cá, thuốc tránh thai, và thuốc điều trị bệnh Parkinson;

Phẫu thuật mắt bằng laze, mặc dù các triệu chứng khô mắt liên quan đến thủ thuật này thường là tạm thời;

Tổn thương tuyến nước mắt do viêm hoặc bức xạ;

Lớp nước mắt đầy đủ và đồng nhất trên bề mặt của mắt là cần thiết để giữ cho mắt khỏe mạnh, thoải mái và nhìn tốt.

Nước mắt làm sạch bề mặt mắt để giữ ẩm và rửa sạch bụi, mảnh vụn và vi sinh vật có thể làm hỏng giác mạc và dẫn đến nhiễm trùng mắt.

Màng nước mắt bình thường bao gồm ba thành phần quan trọng:

1. Thành phần dầu (lipit)
2. Thành phần nước (nước)
3. Thành phần giống như chất nhầy (mucin)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục hoặc ít nhất là giảm bớt một phần tác động tiêu cực của hội chứng khô mắt như đã mô tả ngay trên, người nộp đơn đã nghiên cứu và phát triển công thức bao gồm các thành phần để:

có tác dụng chống viêm;

có tác dụng chống oxy hóa;

phục hồi lớp dầu trên bề mặt mắt;

duy trì độ ẩm;

giúp mắt có thể được khử trùng.

Tóm lại, thông qua các bước khác nhau, hoạt động do người nộp đơn thực hiện cho phép xác định cách sản xuất, ở quy mô công nghiệp, dung dịch thuốc nhỏ mắt bao gồm Liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS), và trong pha nước, vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ.

Dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom phải được tiệt trùng bằng cách lọc ở 0,2 μm , vì quá trình khử trùng bằng hơi nước (121 °C trong 15 phút ở 1×10^5 Pa (1 atm)) sẽ phá hủy tất cả các thành phần của liposom.

Để đạt được kết quả trên, dung dịch nhỏ mắt liposom có chứa liposom được tạo ra bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh và vitamin A palmitat, và cả vitamin E TPGS giúp cải thiện khả năng lọc của liposom, nhưng tác dụng cải thiện là chưa đủ để có quy trình lọc đạt yêu cầu, ít nhất ở quy mô công nghiệp, để khử trùng thuốc nhỏ mắt liposom. Hạn chế tồn tại là do sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ trong pha nước.

Để đạt được kết quả trên, dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom theo sáng chế chứa hệ thống cụ thể và đặc biệt bao gồm 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol, đóng vai trò là chất tạo muối cho chiết xuất thông đỏ (tan trong nước), và đệm borat.

Kết quả là dung dịch nhỏ mắt liposom thể hiện tác dụng che chắn chống lại tia UVA, UVB (UVA 315-400 nm - UVB 315-280 nm). Đặc tính thu được có liên quan chủ yếu đến liposom (cộng với vitamin E TPGS) cũng như vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ trong pha nước.

Không có tài liệu nào trước đây (ví dụ như MARTA VICARIO-DE-LA-TORRE và cộng sự trong “Novel Nano-Liposome Formulation for Dry Eyes with Components Similar to the Preocular Tear Film”, POLYMERS, tập 10, số 4, xuất bản ngày 11/04/2019, trang 425, và CN 1850054 A) có liên quan đến “Thuốc nhỏ mắt nhân tạo liposome vitamin A”, đề xuất một dung dịch thuốc nhỏ mắt để sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt, trong đó dung dịch này bao gồm các liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS) và trong pha nước, vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ (Pycnogenol).

Sáng chế đề cập đến công thức thuốc nhỏ mắt và sử dụng công thức này để điều trị hội chứng khô mắt, trong đó dung dịch thuốc nhỏ mắt bao gồm các liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS) và trong pha nước, vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ (Pycnogenol).

Sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ làm tăng khả năng chống oxy hóa trong pha nước bên ngoài, và sự hiện diện của vitamin E TPGS làm tăng tác dụng chống oxy hóa ở pha ưa béo của liposom.

Sự hiện diện của vitamin E TPGS, bên trong liposom, kết hợp với sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ và vitamin B12 bên ngoài liposom, có tác dụng bảo vệ (che chắn) chống lại tia UVA/UVB.

Dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom như được mô tả ở trên, có chứa hệ thống cụ thể và bao gồm 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-điol, đóng vai trò là chất tạo muối cho chiết xuất thông đỏ (tan trong nước) và dung dịch đệm borat, để cải thiện khả năng lọc của liposom và có quy trình lọc phù hợp để khử trùng thuốc nhỏ mắt liposom chỉ bằng cách lọc ở 0,2 μ m, tránh khử trùng bằng hơi nước vốn phá hủy các thành phần khác và cấu trúc liposom.

Hơn nữa, sự hiện diện của 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol, đóng vai trò là chất tạo muối của Pycongenol, làm tăng tác dụng bảo vệ của các phân tử đó và khả năng lọc của dung dịch.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các bước khác nhau được đề xuất để đạt được giải pháp cuối cùng theo sáng chế.

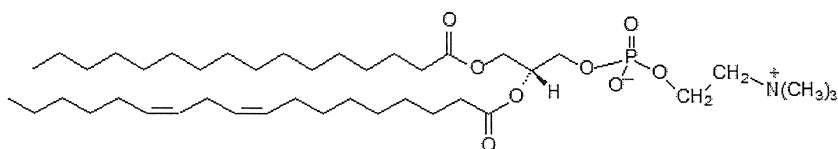
Thành phần định tính của chế phẩm ban đầu được trình bày dưới đây.

Công thức ban đầu định tính

Nguyên liệu thô	Số CAS
Phospholipit S80	8030-76-0
Dầu hạt lanh	6217-54-5
Vitamin A palmitat	79-81-2
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa)	-
Axit boric	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	1303-96-4
Natri clorua	7647-14-15
Nước cất	-

Mô tả chức năng cụ thể của từng thành phần

Phospholipit



1-hexadecanoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin

Cho rằng lớp lipit có ảnh hưởng quan trọng đến nước mắt, việc hiểu được cấu trúc của thành phần này của cấu trúc nước mắt là rất quan trọng. Lớp lipit mỏng, thường

từ 50 nm đến 100 nm, không phải là một lớp đồng nhất. Lớp lipid phân cực được cho là có bên trên lớp nước của nước mắt, và lớp thứ hai gồm các lipid không phân cực, kỵ nước hướng ra ngoài không khí.

Chính ở lớp này, các photpholipit đóng vai trò quan trọng để ổn định cấu trúc.

Photpholipit là thành phần cấu tạo đặc biệt của liposom.

Liposom là cấu trúc tổng hợp được tạo thành từ phospholipit và có thể chứa một lượng phân tử khác, cụ thể như trong trường hợp của sáng chế là dầu hạt lanh và vitamin A palmitat.

Khi đó, các liposom do phospholipit (Phosphatidylcholin) tạo thành thực hiện chức năng đặc hiệu của chất mang.

Mặt khác, các liposom ở trên bề mặt của mắt sẽ cung cấp các phân tử do chúng mang theo theo cơ chế hợp nhất và trong khi đó, phosphatidylcholin được phân phối đến lớp lipid rất quan trọng đối với chức năng của mắt (xem Tài liệu tham khảo 3).

Dầu hạt lanh

Dầu hạt lanh ức chế tình trạng viêm do PGE₂, leukotrien, histamin và bradykinin. Dầu cũng ức chế tình trạng viêm do axit arachidonic gây ra, cho thấy khả năng ức chế cả hai con đường cyclooxygenaza và lipoxygenaza của quá trình chuyển hóa arachidonat.

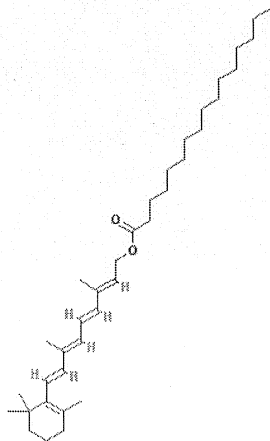
Trong mô hình ngậm đuôi, dầu làm tăng ngưỡng đau ở mức độ thấp hơn morphin nhưng cho thấy tác dụng ngoại vi tốt, hoạt tính giảm đau tương đương với aspirin, chống lại cảm giác đau quặn quai do axit axetic gây ra ở chuột. Trong tình trạng sốt gây sốt do vắc-xin A/B phó thương hàn, dầu cho thấy hoạt tính hạ sốt tương đương với aspirin. Dầu chứa 57,38% axit alpha-linolenic.

Ức chế kép chuyển hóa axit arachidonic, các hoạt động kháng histaminic và kháng thể của dầu có thể gây ra hoạt tính sinh học, và nguyên tắc hoạt động có thể là axit alpha-linolenic, một axit béo omega-3 (18:3, n-3). (Chất điều chỉnh lipid của bề mặt mắt với tác dụng chống/viêm).

Dầu hạt lanh cũng có chức năng củng cố lớp ưa béo (dầu) trên bề mặt mắt vì chúng có thể bị phá hủy bởi hội chứng khô mắt (xem Tài liệu tham khảo 1).

Vitamin A palmitat

Retinyl palmitat là chất tương tự phenyl tự nhiên của retinol (vitamin A) với các hoạt động chống ung thư và phòng bệnh tiềm ẩn.



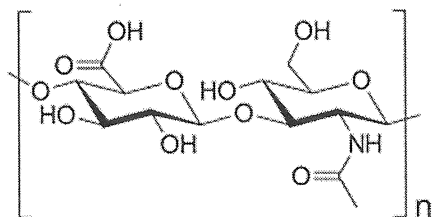
Là dạng vitamin A phổ biến nhất được dùng để bổ sung vào chế độ ăn uống, retinyl palmitat liên kết và hoạt hóa các thụ thể retinoid, do đó gây ra sự biệt hóa tế bào và giảm sự tăng sinh tế bào. Tác nhân này cũng ức chế sự biến đổi tân sinh do chất gây ung thư, gây ra quá trình chết theo chương trình (apoptosis) ở một số loại tế bào ung thư và thể hiện đặc tính điều hòa miễn dịch (NCI04).

Hoạt động chống oxy hóa của vitamin A và caroten được tạo ra bởi chuỗi đơn vị polyen kỵ nước có thể dập tắt oxy hoạt tính, trung hòa các gốc thiyl và kết hợp với và ổn định các gốc peroxy. Nói chung, chuỗi polyen càng dài thì khả năng ổn định gốc peroxy càng lớn. Do cấu trúc của chúng, vitamin A và caroten có thể tự oxy hóa khi nồng độ O_2 tăng lên, và do đó là những chất chống oxy hóa hiệu quả nhất ở nồng độ oxy thấp, đặc trưng cho mức sinh lý được tìm thấy trong các mô (bề mặt mắt).

Tài liệu tham khảo 2

Vitamin A palmitat đóng vai trò là chất chống oxy hóa, (thế năng oxy hóa khử 0,690 V), bảo vệ dầu hạt lanh, hoạt động cụ thể này được kết hợp với dầu hạt lanh để tạo thành lớp ưa béo trên mắt.

Muối natri của axit hyaluronic



Axit hyaluronic (HA; liên hợp gốc hyaluronat), còn được gọi là hyaluronan, là một glycosaminoglycan anion, không sulfat phân bố rộng khắp các mô liên kết, biểu mô và thần kinh. Nó là glycosaminoglycan duy nhất không được sulfat hóa, hình thành trong màng sinh chất thay vì bộ máy Golgi, và có thể rất lớn, với trọng lượng phân tử của nó thường lên tới hàng triệu. Nó được sử dụng rất thường xuyên trong công thức thuốc nhỏ mắt cho hội chứng khô mắt (xem Tài liệu tham khảo 9).

Trên cơ sở lập luận trước đó, công thức ban đầu định lượng được phát triển cho rất nhiều thí nghiệm thực nghiệm như sau:

Công thức ban đầu định lượng A

Nguyên liệu thô	%w/w	Số CAS
Phospholipit S80	0,500	8030-76-0
Dầu hạt lanh	0,050	6217-54-5
Vitamin A palmitat	0,010	79-81-2
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa)	0,150	-
Axit boric	0,775	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	0,120	1303-96-4
Natri clorua	0,424	7647-14-15
Nước cất	100	-
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm		CÓ

Các lưu ý qua trọng để thu được công thức có thể được ứng dụng rộng rãi trên hội chứng khô mắt:

chế phẩm phải được khử trùng bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm : quy trình này là bắt buộc vì dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, và axit hyaluronic không bền trong điều kiện khử trùng ở 121 $^{\circ}\text{C}$ ở $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ (1 atm) trong 15 phút.

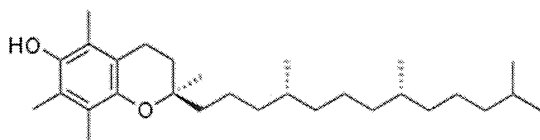
Ngoài ra, cấu trúc liposom bao gồm phosphatidylcholin chưa hydro hóa bị phá hủy trong điều kiện khử trùng khắc nghiệt.

Theo đó, khả năng lọc của công thức trở thành yếu tố hạn chế đối với sự phát triển công nghiệp của sản phẩm. Tuy nhiên, nghiên cứu sơ bộ sử dụng sản phẩm nguyên mẫu (5,0 lít) cho thấy rằng, ngay cả việc lọc là khả thi, quá trình lọc sẽ rất lâu do khả năng bị tắc bộ lọc, do sự hiện diện của pha dầu (dầu hạt lanh và vitamin A palmitat) bên trong cấu trúc liposom với muối natri axit hyaluronic bên ngoài trong dung dịch nước.

Cải tiến thứ hai: Kiểm tra độ ổn định

Để khắc phục vấn đề kỹ thuật hiện nay, tác giả sáng chế sau nhiều thử nghiệm nhằm tăng độ ổn định (khả năng oxy hóa khử) và tính đặc hiệu của công thức chứa dầu hạt lanh và vitamin A palmitat ở trên đã phát hiện ra rằng giải pháp tốt hơn là bổ sung vitamin E.

Vitamin E



α -tocopherol/Vitamin E

Trên thực tế, vitamin E đóng vai trò là chất dọn sạch gốc tự do, cung cấp nguyên tử H cho các gốc tự do. Ở 323 kJ/mol, liên kết O-H trong tocopherol yếu hơn khoảng 10% so với hầu hết các phenol khác

Liên kết yếu này cho phép vitamin E tặng một nguyên tử hydro cho gốc peroxy và các gốc tự do khác, giảm thiểu tác động gây hại của chúng.

Gốc tocopheryl được tạo ra tương đối kém hoạt động nhưng hoàn nguyên thành tocopherol bằng phản ứng oxy hóa khử với chất cho hydro như vitamin C.

Vì vitamin A hòa tan trong chất béo, nó được tích hợp vào màng tế bào, được bảo vệ khỏi tác hại của quá trình oxy hóa bởi vitamin E.

Do đó, α -Tocopherol/vitamin E bảo vệ vitamin A trong mắt.

Nói cách khác, sự tương tác giữa alpha-tocopherol (vitamin E) và retinol (vitamin A) ngăn chặn quá trình peroxy hóa lipid bằng cách sử dụng hệ thống liposom đơn lớp của phosphatidylcholin từ trứng hoặc đậu tương (xem Tài liệu tham khảo 6).

Do kết quả này, người nộp đơn đã thay đổi công thức như sau:

Công thức với vitamin E - Công thức B

Nguyên liệu thô	%w/w	Số CAS
Phospholipit S80	0,500	8030-76-0
Dầu hạt lanh	0,050	6217-54-5
Vitamin A palmitat	0,010	79-81-2
Vitamin E axetat	0,008	9002-96-4
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa)	0,150	-
Axit boric	0,775	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	0,120	1303-96-4
Natri clorua	0,424	7647-14-15
Nước cất	100	-

Kết quả sơ bộ sử dụng sản phẩm nguyên mẫu (5 lít) công thức B (công thức có vitamin E) cho thấy việc lọc công thức như vậy tương đối dễ dàng, ngay cả khi có chút cản trở xảy ra trong quá trình lọc, do sự hiện diện của pha dầu (dầu hạt lanh, vitamin A palmitat và vitamin E axetat) bên trong cấu trúc liposom với muối natri của axit hyaluronic bên ngoài liposom.

Cải tiến thứ ba

Để tăng tính ổn định và tính đặc hiệu của công thức B ở trên có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat và vitamin E axetat, chiết xuất thông đỏ đã được thêm vào công thức trước đó với giả định rằng chất này sẽ có tác dụng chống oxy hóa.

Chiết xuất thông đỏ cũng phát huy tác dụng che chắn chống lại sự tác động của tia UV trên bề mặt mắt.

Chiết xuất thông đỏ

Chiết xuất thông đỏ là hỗn hợp của bioflavonoid từ vỏ của cây thông biển Pháp và loại bỏ các gốc tự do, có tác dụng chống viêm và tăng cường sức khỏe tế bào là tác dụng chống oxy hóa trong hỗn hợp ưa nước.

Từ 65% đến 75% chiết xuất thông đỏ là proxyanidin bao gồm các tiểu đơn vị catechin và epicatechin với độ dài chuỗi khác nhau. Các thành phần khác là monome polyphenol, axit phenolic hoặc ximamic và glycosit của chúng. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, các thành phần chiết xuất thông đỏ có tính khả dụng sinh học cao.

Đặc biệt, chiết xuất thông đỏ thể hiện các hiệu ứng sinh học lớn hơn khi ở dạng hỗn hợp so với các thành phần tinh khiết riêng lẻ cho thấy rằng các thành phần tương tác hiệp đồng.

Chiết xuất thông đỏ có thể bảo vệ chuỗi các lớp lipid kép chống lại tác hại oxy hóa đối với các axit béo.

Trong quá trình lipoperoxy hóa, các gốc tự do phản ứng với các axit béo không bão hòa nhiều nối đôi dẫn đến sự hình thành các dien liên hợp mà từ đó các gốc peroxy và hydrolioperoxit được hình thành trong điều kiện hiếu khí.

Các sản phẩm tạo ra làm giảm sự tạo thành các chất phản ứng với axit thiobarbituric (TBARS), cho thấy tác dụng bảo vệ của PYC là do hoạt tính chống oxy hóa của nó.

Từ các kết quả thử nghiệm cho thấy hoạt động chống oxy hóa của chiết xuất thông đỏ trong chế phẩm B được đề xuất có mục tiêu kép:

bảo vệ bề mặt mắt khỏi các gốc tự do ngay cả trong ngăn ưa nước,

bảo vệ phospholipid không hydro hóa vốn là nền tảng tạo nên liposom và là chất mang dầu hạt lạnh cũng như vitamin A palmitat và vitamin E axetat (xem Tài liệu tham khảo 4).

Do đó, công thức mới với chiết xuất thông đỏ được xác định như sau:

Công thức với chiết xuất thông đỏ - Công thức C

Nguyên liệu thô	%w/w	Số CAS
Phospholipit S80	0,500	8030-76-0
Dầu hạt lanh bên trong liposom	0,050	6217-54-5
Vitamin A palmitat bên trong liposom	0,010	79-81-2
Vitamin E axetat bên trong liposom	0,008	9002-96-4
Chiết xuất thông đỏ bên ngoài liposom	0,017	174882-69-0
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150	-
Axit boric	0,775	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	0,120	1303-96-4
Natri clorua	0,424	7647-14-15
Nước cất	100	-
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm		

Tuy nhiên, thử nghiệm lọc bằng cách sử dụng sản phẩm nguyên mẫu (5 lít công thức C) cho thấy rằng công thức liposom hiện diện chiết xuất thông đỏ không dễ lọc được ở 0,2 µm.

Hơn nữa chiết xuất thông đỏ, trước và sau khi khử trùng ở 0,2 µm, không hòa tan hoàn toàn và chúng có màu đỏ;

Hơn nữa, sản phẩm cuối cùng C trông có màu sắc không được xác định rõ với một số “hạt nhỏ” phân tán trên dung dịch bên ngoài liposom.

Điều này có nghĩa là đối với công thức C, một số điểm quan trọng phải được giải quyết như:

không rõ ràng, không đồng nhất

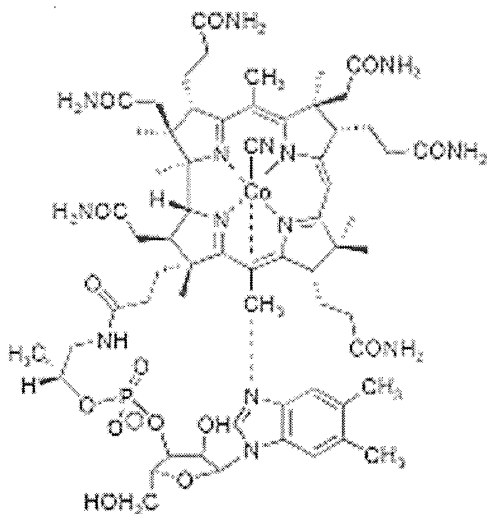
độ ổn định/lắng cặn,

chiết xuất thông đỏ có hiệu quả che chắn kém chống lại tia UVA/UVB vì đường như không hòa tan hoàn toàn.

Do những kết quả không đạt yêu cầu đã nêu, một số công thức, được báo cáo dưới đây, đã được bào chế để khắc phục hoặc ít nhất là giảm bớt những hạn chế quan trọng ở trên đã chỉ ra.

Cải thiện hình thức: Để che đi màu sắc không được xác định rõ của công thức C, vitamin B12 có màu đỏ đậm đã được bổ sung vào dung dịch.

Vitamin B12



Sự thiếu hụt B12 được biết rõ là có liên quan đến chứng đau mắt do thần kinh, tác dụng dược lý này có liên quan đến đặc thù vật lý hóa học của vitamin B12

Sự hiện diện của vitamin B12, có màu đỏ trong khi hòa tan trong nước, tạo ra sản phẩm cuối cùng D có màu hồng rõ ràng, cải thiện hình thức trực quan của sản phẩm (xem Tài liệu tham khảo 5).

Công thức với vitamin B12 - Công thức D

Nguyên liệu thô	%w/w	Số CAS
Phospholipit S80	0,500	8030-76-0
Dầu hạt lanh bên trong liposom	0,050	6217-54-5
Vitamin A palmitat bên trong liposom	0,010	79-81-2

Vitamin E Axetat bên trong liposom	0,008	9002-96-4
Chiết xuất thông đỏ bên ngoài liposom	0,017	174882-69-0
Vitamin B12 bên ngoài liposom	0,0035	68-19-19
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150	-
Axit boric	0,775	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	0,120	1303-96-4
Natri clorua	0,424	7647-14-15
Nước cất	100	-
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 μ m		CÓ
Màu		Đỏ

Nghiên cứu sơ bộ sử dụng sản phẩm nguyên mẫu (5 lít) cho thấy rằng rất khó khăn để lọc công thức D, do sự hiện diện của pha dầu (dầu hạt lanh, vitamin A palmitat và vitamin E axetat) bên trong cấu trúc liposom và muối natri hyaluronat cùng chiết xuất thông đỏ và vitamin B12 bên ngoài trong pha nước.

Thay vào đó, sản phẩm cuối cùng có hình thức tốt, có màu hồng, sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ (hạt mịn) được che đậy bởi màu hồng mạnh của vitamin B12.

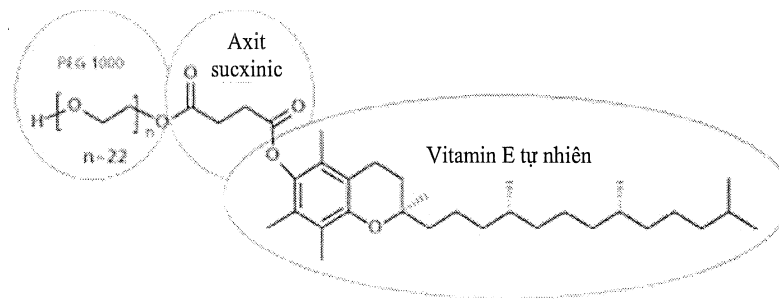
Tuy nhiên, công thức còn tồn tại một số vấn đề nghiêm trọng:

- 1) Sự không ổn định có thể xảy ra của công thức (lắng cặn của vi hạt mịn chiết xuất thông đỏ tạo ra hiệu ứng che chắn không hiệu quả chống lại tia UV)
- 2) Khó khăn để lọc công thức vẫn chưa được giải quyết.

Nỗ lực đầu tiên để cải thiện hiệu suất lọc

Để tăng hiệu suất lọc, công thức vitamin E axetat trên đây được thay thế bằng VITAMIN E TPGS, dẫn xuất của vitamin E này sẽ cải thiện khả năng lọc của tất cả các chế phẩm, giữ lại khả năng chống oxy hóa, ít nhất là trong pha nước, bằng cách tăng độ hòa tan của chiết xuất thông đỏ

Vitamin E TPGS



D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS, hoặc đơn giản là TPGS) là dẫn xuất hòa tan trong nước của vitamin E tự nhiên, được hình thành bằng cách este hóa vitamin E succinat với polyetylen glycol (PEG). Do đó, nó có lợi thế của PEG và vitamin E trong việc ứng dụng các chất mang nano khác nhau để phân phối thuốc, bao gồm kéo dài thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương và tăng cường sự hấp thu thuốc của tế bào.

TPGS có cấu trúc lưỡng tính, bao gồm đuôi alkyl ưa béo và đầu phân cực ưa nước với giá trị cân bằng ưa nước/ưa béo (HLB) là 13,2 và nồng độ mixen tới hạn tương đối thấp (CMC) là 0,02% w/w, làm cho nó trở thành vật liệu sinh học phân tử lý tưởng trong việc phát triển các hệ thống phân phối thuốc khác nhau, bao gồm thuốc pro, mixen, liposom và hạt nano, có thể thực hiện phân phối thuốc bền vững, được kiểm soát và nhắm mục tiêu cũng như khắc phục tình trạng kháng đa thuốc (MDR) và thúc đẩy phân phối thuốc qua đường uống dưới dạng chất ức chế của P-glycoprotein (P-gp) (xem tài liệu tham khảo 7).

Công thức với vitamin E TPGS bên ngoài cấu trúc liposom trong pha nước -
Công thức E

Nguyên liệu thô	%w/w	Số CAS
Phospholipit S80	0,500	8030-76-0
Dầu hạt lanh bên trong liposom	0,050	6217-54-5
Vitamin A palmitat bên trong liposom	0,010	79-81-2
Vitamin B12 bên ngoài liposom	0,0035	68-19-19

Chiết xuất thông đỏ bên ngoài liposom	0,017	174882-69-0
Vitamin E TPGS bên ngoài liposom	0,025	9002-96-4
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150	-
Axit boric	0,775	10043-35-3
Natri tetraborat decahydrat	0,120	1303-96-4
Natri clorua	0,424	7647-14-15
Nước cất	100	-

Nghiên cứu sơ bộ sử dụng nguyên mẫu (5 lít), chứa vitamin E TPGS, bên ngoài liposom cho thấy rằng công thức được lọc dễ dàng và khả thi hơn so với công thức với vitamin E axetat, ngay cả khi khả năng chống oxy hóa bên trong pha ưa béo rõ ràng bị giảm đi.

Hiệu suất lọc được cải thiện có nghĩa là vitamin E TPGS làm tăng độ lỏng của tất cả hỗn hợp được cấu tạo bởi liposom (chứa vitamin A palmitat, dầu hạt lanh) vitamin B12 (hòa tan tự do trong nước), muối natri hyaluronat (hòa tan trong nước).

Hiệu suất lọc cơ bản tốt (nhưng không dễ dàng và đầy đủ), sự cải thiện này là do sự hiện diện của vitamin E TPGS trong dung dịch bên ngoài liposom, nhưng vẫn tồn tại vấn đề về chiết xuất thông đỏ.

Để cải thiện khả năng lọc của dung dịch liposom và duy trì khả năng chống oxy hóa ở pha ưa béo, vitamin E ETPGS đã được thêm vào bên trong cấu trúc liposom, kết quả cho thấy sự cải thiện đáng kể về khả năng lọc.

Công thức E cuối cùng được tạo thành như mô tả dưới đây

Nguyên liệu thô	%w/w	Chức năng
Phospholipit S80	0,500	Tạo cấu trúc liposom
Dầu hạt lanh	0,050	Dầu bên trong liposom Hoạt động kháng viêm
Vitamin A palmitat	0,010	Dầu bên trong liposom, Hoạt động kháng viêm - chống oxy hóa

Vitamin E TPGS bên trong liposom	0,025	Chất chống oxy hóa và cải thiện hiệu suất lọc
Chiết xuất thông đỏ	0,017	Chất chống oxy hóa, bên ngoài liposom
Vitamin B12	0,0035	Hiệu quả chống bệnh thần kinh và phủ màu, bên ngoài liposom
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MD) bên ngoài liposom	0,150	Chất cải thiện độ nhớt bên ngoài liposom
Axit boric	0,775	Chất đệm
Natri tetraborat decahydrat	0,120	Chất đệm
Natri clorua	0,424	Chất điều chỉnh độ thẩm thấu
Nước cất	100	- µm
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm		CÓ

Hiệu suất lọc được cải thiện có nghĩa là vitamin E TPGS làm tăng tính lưu động của liposom (có chứa vitamin A palmitat, dầu hạt lanh), việc tăng tính lưu động của liposom có tác động tích cực đến khả năng lọc của tất cả hỗn hợp gồm liposom và vitamin B12 (hòa tan tự do trong nước), muối natri hyaluronat (hòa tan trong nước) và chiết xuất thông đỏ vẫn không thể được lọc một cách thực sự tốt.

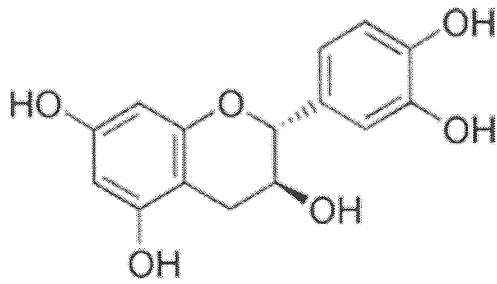
Nói một cách ngắn gọn, sự cải thiện tương đối tốt nhưng không đủ để đảm bảo khử trùng dễ dàng và đáng tin cậy bằng cách lọc ở 0,2 µm, ít nhất ở quy mô công nghiệp, 100-200 lít mỗi lần.

Để khắc phục khó khăn trên, các tác giả sáng chế đã tập trung vào đặc tính đặc biệt của chiết xuất thông đỏ.

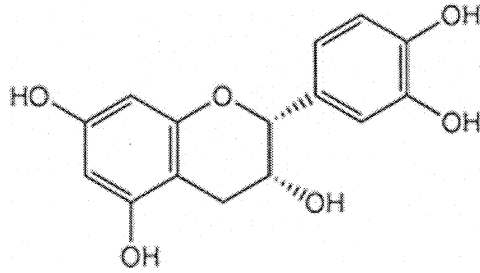
Trên thực tế chiết xuất thông đỏ được công bố là hòa tan trong nước, nhưng những khó khăn gặp phải khi lọc ở 0,2 µm cho thấy công bố này không thực sự đúng.

Pycnogenol® chứa các flavonoid sinh học như catechin, epicatechin và taxifolin cũng như axit phenolcarbonic, các phân tử này là axit rất yếu và ít hòa tan trong nước

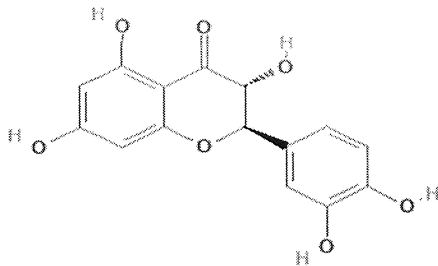
Cấu trúc hóa học của catechin, epicatechin và taxifolin được trình bày dưới đây:



Catechin



(-) - Epicatechin (2R, 3R)



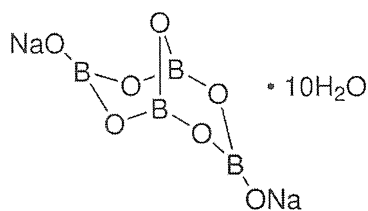
Taxifolin

Các cấu trúc hóa học được trình bày trên đây, ít nhất đề cập đến một phần các thành phần của hỗn hợp chiết xuất thông đỏ, chỉ ra rằng các phân tử này, để có thể hòa tan tự do trong nước phải được biến đổi thành dạng muối.

Để làm rõ điểm này, các tác giả sáng chế là chuẩn bị các dung dịch sau:

Chiết xuất thông đỏ 0,034% trong nước;

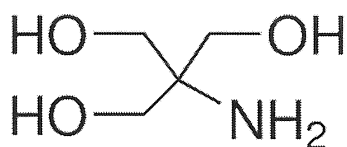
Chiết xuất thông đỏ 0,034% trong dung dịch borat decahydrat (pH cuối cùng là 7,05);



Natri borat đecahydrat

và

Chiết xuất thông đỏ 0,034% trong dung dịch Tris (pH cuối cùng 7,1).



Tris (2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-di-ol)

Dung dịch đậm Pynogenol Tris có màu đỏ.

Dung dịch đậm Pynogenol Borat có màu đỏ hồng.

Nỗ lực thứ hai để cải thiện hiệu suất lọc

Để tăng hiệu suất lọc, Tris ((2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-di-ol) đã được bổ sung vào công thức trên, để tăng khả năng hòa tan của chiết xuất thông đỏ.

Công thức với TRIS làm chất tạo muối: Công thức F

Nguyên liệu thô	%w/w	Chức năng
Phospholipit S80	0,500	Tạo cấu trúc liposom
Dầu hạt lanh	0,050	Dầu bên trong liposom Hoạt động kháng viêm
Vitamin A palmitat	0,010	Dầu bên trong liposom Hoạt động kháng viêm - chống oxy hóa
Vitamin E TPGS bên trong liposom	0,025	Chất chống oxy hóa và cải thiện hiệu suất lọc
Chiết xuất thông đỏ	0,017	Chất chống oxy hóa, bên ngoài liposom

Tris (2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-di-ol)	0,3-0,2	Chất đệm và chất tạo muối
Vitamin B12	0,0035	Hiệu quả chống bệnh thần kinh và phủ màu
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150	Chất cải thiện độ nhớt bên ngoài liposom
Axit boric	0,775	Chất đệm
Natri tetraborat đecahydrat	0,060-0,120	Chất đệm
Natri clorua	0,2-0,15	Chất điều chỉnh độ thẩm thấu
Nước cất	100	-
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 μm +	Có	Tiệt trùng
pH	7,1-7,4	-
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275 -290	-
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 μm		CÓ

Công thức cuối cùng (công thức F) như đã mô tả ở trên, có thể được khử trùng bằng cách lọc bằng màng lọc 0,2 μm : hiệu suất lọc tốt.

Sự cải thiện hiệu suất lọc là do sự hiện diện của Tris (2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-di-ol) phản ứng với các nhóm phenol của catechin giống như phân tử, tạo ra muối (cặp ion) rất dễ hòa tan trong nước (xem Tài liệu tham khảo 10/11).

Hiệu suất lọc được cải thiện sau đó là do tác động kết hợp của vitamin E TPGS bên trong liposom và Tris bên ngoài liposom.

Kết luận

Hoạt động được thực hiện cho các tác giả sáng chế tạo ra Công thức, (Công thức F) có thể được ứng dụng rộng rãi trong điều trị hội chứng khô mắt vì nó chứa các thành phần:

có tác dụng chống viêm,

có tác dụng chống oxy hóa,

giảm đau mắt thần kinh nhờ khôi phục lớp dầu trên bề mặt mắt,
duy trì độ ẩm.

Sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ làm tăng khả năng chống oxy hóa ở pha nước bên ngoài và sự hiện diện của vitamin E TPGS làm tăng tác dụng chống oxy hóa ở pha ưa béo của liposom

Hoạt động được thực hiện cho phép các tác giả sáng chế sản xuất công thức ở quy mô công nghiệp, với khả năng lọc tốt, kết quả có liên quan đến sự hiện diện cụ thể của vitamin E TPGS và việc bổ sung TRIS có chức năng hòa tan (tạo muối) chiết xuất thông đỏ

Thử nghiệm thêm: Hiệu quả bảo vệ chống lại tia UVA/UVB

Sự hiện diện của vitamin E TPGS, bên trong liposom, kết hợp với sự hiện diện của chiết xuất thông đỏ và vitamin B12, bên ngoài liposom, nên có tác dụng bảo vệ (che chắn) chống lại tia UVA/UVB.

Để đánh giá giả thuyết, chúng tôi đã chiếu xạ trong 15 phút bằng đèn UVA/UVB* lên một số chế phẩm, được liệt kê dưới đây có chứa vitamin A palmitat:

Dung dịch vitamin A palmitat 0,010%;

Vitamin A palmitat 0,010%, vitamin E TPGS 0,025% bên trong liposom;

Vitamin A palmitat 0,010%, vitamin E TPGS 0,025% trong liposom cộng với chiết xuất thông đỏ 0,017% trong pha nước;

Vitamin A palmitat 0,010%, vitamin E TPGS 0,025% bên trong liposom cộng với vitamin B12 0,0035% trong pha nước; và

Vitamin A palmitat 0,010% + vitamin E TPGS 0,025% bên trong liposom cộng với chiết xuất thông đỏ 0,017% + vitamin B12 0,0035% trong pha nước.

Nồng độ vitamin A palmitat đã được đo trước và sau khi xử lý, bảng 1 dưới đây tóm tắt kết quả thu được.

Bảng 1

	Vitamin A palmitat trước khi xử lý UVA/UVB (%)	Vitamin A palmitat sau khi xử lý UVA/UVB (%)	Phân hủy (%)
Dung dịch vitamin A palmitat 0,010%	0,0100 %	0,0020 %	80
Vitamin A palmitat 0,010% Vitamin E TPGS 0,025% bên trong liposom	0,0100 %	0,0040 %	60
Vitamin A palmitat 0,010% Vitamin E TPGS 0,025% trong liposom cộng chiết xuất thông đỏ 0,017% trong pha nước	0,0100 %	0,0050%	50
Vitamina A palmitat 0,010% Vitamin E TPGS 0,025% bên trong liposom cộng vitamin B12 0,0035% trong pha nước	0,0100 %	0,0045 %	55
Vitamin A palmitat 0,010% + vitamina E TPGS 0,025% bên trong liposom cộng chiết xuất thông đỏ 0,017% + vitamin B12 0,0035% trong pha nước	0,0100 %	0,0065 %	35

* Công suất chiếu xạ (cường độ ở các bước sóng khác nhau), xem Tài liệu tham khảo 12.

- 200 nm - 60 mW
- 250 nm - 90 mW
- 300 nm - 125 mW
- 350 nm -137 mW
- 400 nm - 118 mW

Kết quả chứng minh hiệu ứng che chắn chống lại tác động của tia UVA/UVB.

Do đó, vitamin A palmitat được bảo vệ bởi: liposom chứa vitamin E TPGS

vitamin A palmitat được bảo vệ bởi:

vitamin E TPGS bên trong cấu trúc liposom, và

chiết xuất thông đỏ, vitamin B12 bên ngoài liposom, bên trong pha nước

Việc đánh giá sự phân hủy của vitamin A palmitat chỉ là công cụ đơn giản để làm nổi bật khả năng bảo vệ, mặt khác tác dụng bảo vệ có thể được tác động lên bề mặt mắt (Tài liệu tham khảo 12) với ưu điểm rõ ràng cho bệnh nhân mắc hội chứng khô mắt hoặc người phải làm việc trong thời gian dài với thiết bị phát sáng như màn hình máy tính.

Kết luận cuối cùng

Hoạt động được mô tả ở trên giải thích cách sản xuất ở quy mô công nghiệp dung dịch thuốc nhỏ mắt bao gồm các liposom được tạo thành bằng phospholipit chưa hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, vitamin E TPGS, và trong pha nước có chứa vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ.

Dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom phải được khử trùng bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm , vì quá trình khử trùng bằng hơi nước (121 °C trong 15 phút ở 1×10^5 Pa (1 atm)) sẽ phá hủy tất cả các thành phần của liposom.

Để đạt được kết quả trên, dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom chứa liposom được tạo thành bằng phospholipit không hydro hóa chứa vitamin E TPGS để cải thiện cấu trúc và giúp cải thiện khả năng lọc của liposom, nhưng sự cải thiện vẫn chưa thể giúp lọc khử trùng thuốc nhỏ mắt lipit một cách hoàn thiện.

Để đạt được kết quả trên, dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom có chứa một hệ thống cụ thể và đặc biệt bao gồm 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diols, đóng vai trò là chất tạo muối cho chiết xuất thông đỏ (tan trong nước), và chất đệm borat.

Thuốc nhỏ mắt liposom có tác dụng che chắn chống lại tia UVA UVB (UVA 315-400 nm - UVB 315-280 nm), đặc tính này chủ yếu liên quan đến liposom (cộng với vitamin E TPGS) và thứ hai là vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ trong pha nước .

Quy trình bào chế dung dịch nhỏ mắt

Theo khía cạnh khác của sáng chế, người nộp đơn đã phát triển quy trình bào chế dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom để sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt bao gồm ba bước sau:

Bước thứ nhất: Pha chế liposom mang các chất ưa béo

- 1) Hòa tan tất cả các thành phần ưa béo, phospholipit không hydro hóa, dầu hạt lanh, vitamin A palmitat cùng với vitamin E TPGS vitamin bằng dung môi thường là etanol;
- 2) Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được bột khô;
- 3) Bột được phân tán trong dung dịch đệm borat và được trộn bằng máy trộn cơ học, thu được dung dịch gồm các liposom lớn, có thể được định nghĩa là tiền liposom;
- 4) Dung dịch liposom lớn sau đó được ép đùn ở áp suất cao, trong khoảng 600/1000 bar;
- 5) Quy trình đùn ép ở áp suất cao được lặp lại khoảng 4-7 lần để thu được liposom có kích thước nhỏ hơn 200 nm.

Theo phương án thực hiện ưu tiên, 100 lít dung dịch liposom được pha chế theo công thức sau:

Công thức cho pha ưa béo

Thành phần	% w/w
Phospholipit S80	1,00
Dầu hạt lanh bên trong liposom	0,100
Vitamin A palmitat bên trong liposom	0,020
Vitamin E TPGS bên trong liposom	0,050
Axit boric	0,775
Natri tetraborat decahydrat	0,060
Nước cất	100
pH	7,1-7,4
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275 -290

Bước thứ hai: Pha chế dung dịch nước bao gồm các chất ưa nước

6) Hòa tan chiết xuất thông đỏ, Tris, vitamin B12, axit hyaluronic và đệm borat trong nước;

7) Thu được dung dịch trong và có màu đỏ.

Theo phương án thực hiện ưu tiên, 100 lít dung dịch nước được pha chế theo công thức sau:

Công thức cho pha ưa nước

Thành phần	% w/w
Chiết xuất thông đỏ bên ngoài liposom	0,034
Tris (2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol	0,6-0,4
Vitamin B12 bên ngoài liposom	0,0070
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,300
Axit boric	0,775
Natri tetraborat decahydrat	0,060
Natri clorua	0,4-0,3
Nước cất	100
pH	7,1-7,4
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275 -290

Bước thứ ba: Pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt tiệt trùng cuối cùng

8) Dung dịch liposom (100 lít) đã pha chế trong bước thứ nhất được bổ sung vào dung dịch nước có màu (100 lít) đã pha chế trong bước thứ hai, thu được dung dịch thuốc nhỏ mắt tiêu chuẩn cuối cùng, được tiệt trùng bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm , với công thức sau đây:

Công thức vô trùng tiêu chuẩn

Công thức F

Thành phần	% w/w
Phospholipit S80	0,500
Dầu hạt lanh bên trong liposom	0,050
Vitamin A palmitat bên trong liposom	0,010
Vitamin E TPGS bên trong liposom	0,025
Chiết xuất thông đỏ bên ngoài liposom	0,017
Tris (2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-điol	0,3-0,2
Vitamin B12 bên ngoài liposom	0,0035
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150
Axit boric	0,775
Natri tetraborat decahydrat	0,060
Natri clorua	0,2-0,15
Nước cất	100
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm	Có
pH	7,1-7,4
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275 -290

Theo phương án thực hiện ưu tiên, 200 lít dung dịch thuốc nhỏ mắt tiêu chuẩn được pha chế theo công thức tiêu chuẩn F trên đây.

Các phương án thực hiện của sáng chế có thể được sửa đổi, cải biến bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật theo tinh thần kỹ thuật của sáng chế, nhưng cần lưu ý rằng, mọi sửa đổi hay cải biến đó vẫn thuộc phạm vi của sáng chế vốn được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo sau đây.

Tài liệu tham khảo

1) Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of *Linum usitatissimum* L. (flaxseed/linseed) fixed oil.

Kaithwas G¹, Mukherjee A, Chaurasia AK, Majumdar DK.

2) Ocul Surf. 2009 Oct; 7(4):176-85.

Antioxidant defenses in the ocular surface.

Chen Y¹, Mehta G, Vasiliou V.

3) Are Phospholipids the Critical Ingredient?

Donald Korb, O.D., and Ralph Stone, Ph.D.

4) The effects of pycnogenol on antioxidant enzymes in a mouse model of ozone exposure

Min-Sung Lee,¹ Kuk-Young Moon,¹ Da-Jeong Bae,¹ Moo-Kyun Park,² and An-Soo Jang¹

5) Vitamin B12 deficiency evaluation and treatment in severe dry eye disease with neuropathic ocular pain.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jun; 255(6):1173-1177. doi: 10.1007/s00417-017-3632-y. Epub 2017 Mar 15.

Ozen S¹, Ozer MA², Akdemir MO³.

6) Arch Biochem Biophys. 1996 Feb 1; 326(1):57-63.

Synergistic interactions between vitamin A and vitamin E against lipid peroxidation in phosphatidylcholine liposomes.

Tesoriere L¹, Bongiorno A, Pintaudi AM, D'Anna R, D'Arpa D, Livrea MA.

7) Vitamin E TPGS as a Molecular Biomaterial for Drug Delivery

Biomaterials 33(19):4889-906 April 2012 with 203 Reads DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.046 Source: PubMed

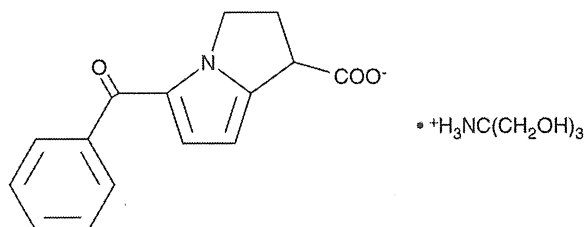
8) Using Tocophersolan for Drug Delivery: A natural vitamin E derivative is an innovative excipient

Jan 02, 2015 By Yves Robin Pharmaceutical Technology Volume 39, Issue 1

9) Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ (2016). "Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome". Cochrane Database Syst Rev.2: CD009729.

10) UltraPure™ Buffer-Saturated Phenol Catalog number: 15513047

11) Ketorolac Trometamin salt anti inflammatory drug



ID CAS: 74103-06-3

Molar mass: 255,27 g/mol

12) VIII. Évfolyam 3. szám - 2013. szeptember

Kolonics Gábor THE EXAMINATION OF UV ABSORPTION OF POLYPHENOLS (NATURAL SUBSTANCE)

Yêu cầu bảo hộ

1. Dung dịch thuốc nhỏ mắt để sử dụng trong điều trị hội chứng khô mắt, được đặc trưng bởi, dung dịch bao gồm liposom được tạo thành bởi phospholipit không hydro hóa có chứa dầu hạt lanh, vitamin A palmitat, D- α -tocopheryl polyetylen glycol succinat (vitamin E TPGS), và trong pha nước có chứa vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ (pycnogenol).

2. Dung dịch thuốc nhỏ mắt theo điểm 1, được đặc trưng bởi, dung dịch thuốc nhỏ mắt liposom còn chứa hệ thống bao gồm 2-amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol, đóng vai trò là chất tạo muối của chiết xuất thông đỏ, tan trong nước, và chất điều chỉnh pH đệm.

3. Dung dịch thuốc nhỏ mắt theo điểm bất kỳ trên đây, được đặc trưng bởi, dung dịch được khử trùng bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm , vì quá trình khử trùng bằng hơi nước đạt được bằng cách cho dung dịch tiếp xúc với hơi nước bão hòa ở nhiệt độ cao ở 121 °C trong 15 phút ở 1×10^5 Pa (1 atm) sẽ phá hủy tất cả các thành phần của liposom.

4. Dung dịch thuốc nhỏ mắt theo điểm bất kỳ trên đây, được đặc trưng bởi, dung dịch có tác dụng che chắn chống lại tia UVA UVB (UVA 315-400 nm - UVB 315-280 nm), đặc tính này trước hết có liên quan đến liposom (cộng với vitamin E TPGS) và sau đó có liên quan đến vitamin B12 và chiết xuất thông đỏ trong pha nước.

5. Dung dịch thuốc nhỏ mắt theo điểm bất kỳ 2-4, được đặc trưng bởi, dung dịch bao gồm các thành phần sau:

Thành phần	% w/w
Phospholipit S80	0,250/0,750
Dầu hạt lanh	0,025/0,075
Vitamin A palmitat	0,005/0,015
Vitamin E TPGS bên trong liposom	0,0125/0,0375
Chiết xuất thông đỏ	0,0085/0,0255
Tris (2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol	0,3-0,2/0,4-0,3

Vitamin B12	0,00175/0,00525
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,0750/0,225
Axit boric	0,775
Natri tetraborat decahydrat	0,0600
Natri clorua	0,2-0,15
Nước cất	100
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm	Có
pH	7,1-7,4
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275-290

6. Dung dịch thuốc nhỏ mắt theo điểm 5, được đặc trưng bởi, dung dịch bao gồm các thành phần sau:

Thành phần	% w/w
Phospholipit S80	0,500
Dầu hạt lanh	0,050
Vitamin A palmitat	0,010
Chiết xuất thông đỏ	0,017
Tris (2-Amino-2(hydroxymetyl)propan-1,3-diol	0,3-0,2
Vitamin B12	0,0035
Muối natri hyaluronat (1,5-1,7 MDa) bên ngoài liposom	0,150
Vitamin E TPGS bên ngoài liposom	0,025
Axit boric	0,775
Natri tetraborat decahydrat	0,060
Natri clorua	0,2-0,15
Nước cất	100
Tiệt trùng qua màng lọc 0,2 µm	Có
pH	7,1-7,4
Độ thẩm thấu mMOs/kg	275 -290

7. Quy trình pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt để dùng trong điều trị hội chứng khô mắt, quy trình bao gồm các bước sau:

bước thứ nhất: pha chế liposom mang các chất ưa béo

hòa tan tất cả các thành phần ưa béo, phospholipit không hydro hóa, dầu hạt lanh, vitamin A palmitat cùng với vitamin E TPGS vitamin bằng dung môi thường là etanol;

dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được bột khô;

bột được phân tán trong dung dịch đệm borat và được trộn bằng máy trộn cơ học, thu được dung dịch gồm các liposom lớn, có thể được định nghĩa là tiền liposom;

dung dịch liposom lớn sau đó được ép đùn ở áp suất cao, trong khoảng 600/1000 bar;

quy trình đùn ép ở áp suất cao được lặp lại nhiều lần, khoảng 4-7 lần, để thu được liposom có kích thước nhỏ hơn 200 nm;

bước thứ hai: pha chế dung dịch nước bao gồm các chất ưa nước

hòa tan chiết xuất thông đỏ, Tris, vitamin B12, axit hyaluronic và đệm borat trong nước vô trùng;

trong đó nồng độ các chất ưa béo trong bước thứ nhất và nồng độ các chất ưa nước trong bước thứ hai được bổ sung với tỷ lệ thể tích 1:1 để thu được dung dịch có nồng độ mong muốn;

thu được dung dịch trong và có màu đỏ;

bước thứ ba: pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt tiệt trùng cuối cùng

một lượng “X” dung dịch liposom, đã pha chế ở bước thứ nhất, được thêm vào cùng một lượng “X” dung dịch nước có màu, đã pha chế ở bước thứ hai, thu được lượng “2X” dung dịch nhỏ mắt tiêu chuẩn cuối cùng có công thức theo điểm 5, và

dung dịch thuốc nhỏ mắt tiêu chuẩn cuối cùng được khử trùng bằng cách lọc qua màng lọc 0,2 μm .