



(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)



1-0049745

(51)^{2020.01} A61P 27/04; A61K 47/02; A61K 9/08; (13) B
A61K 31/7084; A61K 47/32

(21) 1-2022-01720

(22) 25/08/2020

(86) PCT/JP2020/031917 25/08/2020

(87) WO2021/039748 04/03/2021

(30) 2019-154525 27/08/2019 JP

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/05/2022 410A

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

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

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

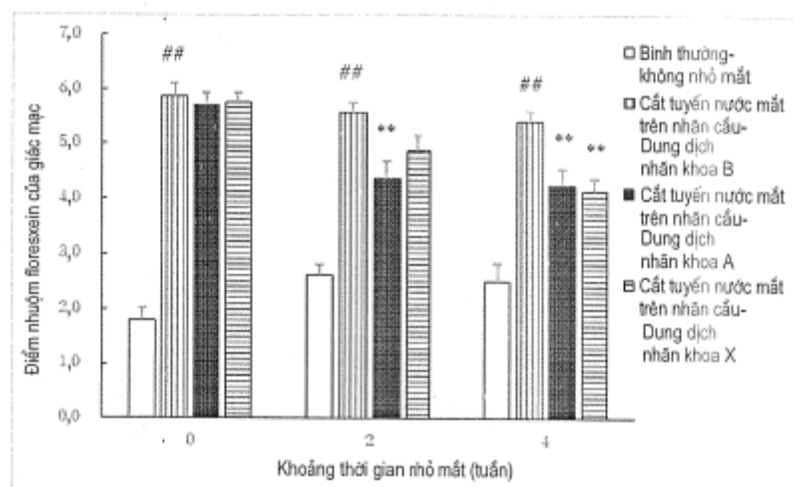
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẾ PHẨM NƯỚC DÙNG TRONG NHẪN KHOA VÀ DƯỢC PHẨM DÙNG
TRONG NHẪN KHOA

(21) 1-2022-01720

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, và bạc nitrat, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), polyvinylpyrrolidon, và bạc nitrat, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s.

Hình 1



Trung bình + SE (n=8 hoặc 12)

** P<0,01 với nhóm Cắt tuyến nước mắt trên nhãn cầu - Dung dịch nhãn khoa B (thử nghiệm nhiều so sánh của Dunnett)

P<0,01 với bình thường - không nhỏ mắt (thử nghiệm T của Student)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001] Sáng chế đề cập đến chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002] Điquafosol là chất chủ vận cho thụ thể giải phóng purin, còn được gọi là P¹,P⁴-đi(uridin-5') tetraphosphat hoặc Up4U, có tác động thúc đẩy tiết nước mắt. Điquafosol natri, là muối của nó, được dùng để điều trị bệnh khô mắt ở dạng "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" (trong bản mô tả này còn được gọi là "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký)") (patent Nhật bản số 3652707 (PTL 1), gói cài xen của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3% (NPL 1)). Theo liều lượng và cách dùng dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký), dung dịch nhãn khoa thường được nhỏ vào mắt 6 lần mỗi ngày với liều 1 giọt mỗi lần (NPL 1), nhưng không thể đạt được đủ hiệu quả điều trị bệnh ở một số bệnh nhân mắc bệnh khô mắt nặng ngay cả khi dung dịch nhãn khoa được sử dụng theo liều lượng đã định và cách dùng đã định. Hơn thế nữa, tác dụng kỳ vọng không thể đạt được ở một số bệnh nhân do kém tuân thủ việc nhỏ mắt do tình huống khi mà việc nhỏ mắt thường xuyên đều đặn và hằng ngày là khó khăn trong cuộc sống hằng ngày của họ. Theo cách khác, một số bệnh nhân đã phản nản về các tác dụng phụ như cảm giác kích thích mắt do sử dụng dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký), dù chỉ ở tần suất thấp (NPL 1).

[0003] Với cố gắng khám phá tác nhân mới điều trị bệnh khô mắt có tác dụng làm tăng thể tích nước mắt nhiều hơn, đã biết rằng điquafosol hoặc muối của nó và tác nhân hiện có để điều trị bệnh khô mắt được dùng kết hợp. Công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật bản số 2012-077080 (PTL 2) bộc lộ rằng việc tổ hợp điquafosol hoặc muối của nó với axit hyaluronic, mà là tác nhân điều trị bệnh khô mắt, cho phép hiện tượng tiết nước mắt được thúc đẩy một cách hiệp đồng. Công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật bản số 2015-160826 (PTL 3) bộc lộ rằng việc tổ hợp điquafosol hoặc muối của nó với rebamipit, mà là tác nhân điều trị bệnh khô mắt, cho phép hiện tượng tiết nước mắt được thúc đẩy một cách

hiệp đồng.

Danh mục trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: patent Nhật bản số 3652707

PTL 2: công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật bản số 2012-077080

PTL 3: công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật bản số 2015-160826

Tài liệu phi sáng chế

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

[0006] Mục đích thú vị là tạo ra chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa mà làm gia tăng hiệu quả làm thuốc của điquafosol hoặc muối của nó, cũng như mà có thể làm giảm các tác dụng phụ của chúng như tính kích thích mắt.

Giải pháp cho vấn đề

[0007] Các tác giả sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu sâu rộng, kết quả là đã thấy rằng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon (trong bản mô tả này còn được gọi là "chế phẩm theo sáng chế") thể hiện mức cải thiện đáng kể về điểm nhuộm florescein, tức là tác động cải thiện đáng kể đối với các rối loạn biểu mô giác mạc, và cho thấy rằng polyvinylpyrrolidon cho phép hiệu quả làm thuốc của điquafosol hoặc muối của nó được gia tăng. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện thấy rằng chế phẩm theo sáng chế, mà có độ nhớt nhất định do bao gồm polyvinylpyrrolidon có trị số K nhất định, thể hiện hiệu quả điều trị bệnh tiềm năng tương đương với, hoặc cao hơn, hiệu quả của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có với tần suất nhỏ mắt thấp hơn tần suất của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có. Cũng đã thấy rằng chế phẩm theo sáng chế thể hiện sức sống cao của tế bào và có mức an toàn cao đối với biểu mô viêm giác kết mạc. Cũng đã thấy rằng chế phẩm theo sáng chế không thể hiện tính kích thích thần

kinh và có thể cải thiện hơn nữa mức độ chạm của dung dịch nhãn khoa. Ngoài ra, cũng đã thấy rằng, ngay cả khi chế phẩm theo sáng chế được cho phép chứa muối của bạc, muối của bạc là ổn định và chế phẩm theo sáng chế có muối của bạc thể hiện hiệu quả tuyệt vời của chất bảo quản.

[0008] Do đó, sáng chế đề xuất các đối tượng dưới đây.

(1) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

[0009] (2) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (1), còn chứa muối của bạc.

(3) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (2), trong đó muối của bạc chứa bạc nitrat.

[0010] (4) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (3), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa nhằm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt.

[0011] (5) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (4), chứa điquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

[0012] (6) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (4), chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

[0013] (7) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (4), chứa điquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

[0014] (8) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (4), chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

[0015] (9) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (5) đến (8), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 đến 4 lần mỗi ngày.

[0016] (10) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (5) đến (8), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày.

[0017] (11) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (9) hoặc (10), trong đó chế

phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt với liều 1 giọt đến 2 giọt mỗi lần.

[0018](12) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (1) được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn.

[0019](13) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 0,3ml đến 0,5ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (1) được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn.

[0020](14) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (3) được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều.

[0021](15) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 5ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (3) được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều.

[0022](16) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (1) được chứa trong vật chứa PFMD.

[0023](17) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 5ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (1) được chứa trong vật chứa PFMD.

[0024](18) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số (12) đến (17), trong đó được phẩm dùng trong nhãn khoa nhằm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt.

[0025](19) Dược phẩm dùng cho mắt theo (18), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

[0026](20) Dược phẩm dùng cho mắt theo (18), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

[0027](21) Dược phẩm dùng cho mắt theo (18), trong đó chế phẩm nước chứa điquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

[0028](22) Dược phẩm dùng cho mắt theo (18), trong đó chế phẩm nước chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

[0029](23) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số (19) đến (22), trong đó dược phẩm dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 đến 4 lần mỗi ngày.

[0030](24) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số (19) đến (22), trong đó dược phẩm dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày.

[0031](25) Dược phẩm dùng cho mắt theo (23) hoặc (24), trong đó dược phẩm dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt với liều 1 giọt đến 2 giọt mỗi lần.

[0032](26) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 hoặc cao hơn.

[0033](27) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 đến 120.

[0034](28) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

[0035](29) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90.

[0036](30) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (11), trong đó nồng độ của polyvinylpyrrolidon bằng 0,001% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn.

[0037](31) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).

[0038](32) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích).

[0039](33) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích).

[0040](34) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó là 3% (trọng lượng/thể tích).

[0041](35) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (11), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ pH nằm trong khoảng 6 đến 8.

[0042](36) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (11), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ pH nằm trong khoảng 7 đến 8.

[0043](37) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (11), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa là dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa.

[0044](38) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (11), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có thể bảo quản được ở nhiệt độ trong phòng.

[0045](39) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (6), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

[0046](40) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (1) đến (4), trong đó muối của diquafosol là diquafosol natri.

[0047](41) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, và bạc nitrat, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0048](42) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), polyvinylpyrrolidon, và bạc nitrat, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s.

[0049](43) Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục (41) hoặc (42), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày.

[0050](44) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0051](45) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt,

chứa 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0052](46) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0053](47) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0054](48) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0055](49) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0056](50) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số (44) đến (49), trong đó dược phẩm dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày.

[0057](51) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục (46) hoặc (47), còn chứa bạc nitrat.

[0058] Sáng chế còn bộc lộ các đối tượng dưới đây.

(A-1) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, và 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa thuốc nhỏ mắt dạng đơn liều.

[0059](A-2) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa thuốc nhỏ mắt dạng đơn liều.

[0060](A-3) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, và 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều.

[0061](A-4) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều.

[0062](A-5) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn

khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, và 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD.

[0063](A-6) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt, bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD vào mắt của bệnh nhân 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD.

[0064](A-7) Phương pháp điều trị bệnh khô mắt theo mục bất kỳ trong số (A-1) đến (A-6), bao gồm việc nhỏ chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa vào mắt của bệnh nhân 3 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0065](B-1) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90 và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0066](B-2) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0067](B-3) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90 và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0068](B-4) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng

trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0069](B-5) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90 và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0070](B-6) Dược phẩm dùng trong nhãn khoa chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon, có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0071](B-7) Dược phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số (B-1) đến (B-6), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0072](C-1) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0073](C-2) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, trong đó 0,1ml đến 1ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0074](C-3) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0075](C-4) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0076](C-5) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90, trong đó 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0077](C-6) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, trong đó 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD và được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0078](C-7) Sử dụng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số (C-1) đến (C-6), trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 3 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần.

[0079](D-1) Phương pháp đem lại tác dụng bảo quản cho chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon, phương pháp bao gồm cho phép chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa muối của bạc.

[0080](D-2) Phương pháp duy trì hiệu quả bảo quản chế phẩm nước dùng trong nhãn

khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon, phương pháp bao gồm cho phép chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa muối của bạc.

[0081] Hai hoặc nhiều yếu tố theo sáng chế có thể được tùy ý chọn lọc và kết hợp.

Các tác dụng có lợi theo sáng chế

[0082] Chế phẩm theo sáng chế có tác động tăng cao thể tích nước mắt và do đó 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. Do đó, chế phẩm theo sáng chế kỳ vọng thể hiện hiệu quả điều trị tiềm năng đối với bệnh khô mắt tương đương hoặc cao hơn hiệu quả của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có với nồng độ thấp hơn nồng độ của chúng. 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, mà có độ nhớt nhất định do bao gồm polyvinylpyrrolidon có trị số K nhất định, thể hiện hiệu quả điều trị bệnh tiềm năng tương đương với hoặc cao hơn hiệu quả của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có với tần suất nhỏ mắt thấp hơn tần suất của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có, và do đó kỳ vọng để cải thiện mức độ tuân thủ nhỏ mắt.

[0083] Còn kỳ vọng rằng chế phẩm theo sáng chế thể hiện sức sống cao của tế bào và do đó có mức an toàn cao đối với biểu mô viêm giác-kết mạc, và không thể hiện tính kích thích thần kinh và do đó có thể cải thiện tiếp xúc của dung dịch nhãn khoa.

[0084] Ngoài ra, ngay cả khi chế phẩm theo sáng chế được cho phép chứa muối của bạc, muối của bạc là ổn định, và chế phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả tuyệt vời của chất bảo quản.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[0085] Hình 1 là đồ thị thể hiện điểm nhuộm florescein của giác mạc.

Hình 2 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm về mức độ độc đối với tế bào của các tế bào biểu mô giác mạc.

Hình 3 là đồ thị thể hiện cường độ huỳnh quang tối đa (RFU_{max}) sau khi bổ sung

điquafosol natri vào.

Mô tả các phương án

[0086] Sáng chế sẽ được bộc lộ một cách chi tiết hơn.

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

[0087] "PVP" trong bản mô tả này biểu thị polyvinylpyrrolidon.

"HEC" trong bản mô tả này biểu thị hydroxyetyl xenluloza.

[0088] "CMC-Na" trong bản mô tả này biểu thị carboxymetyl xenluloza natri.

[0089] "HPMC" trong bản mô tả này biểu thị hydroxypropylmetyl xenluloza.

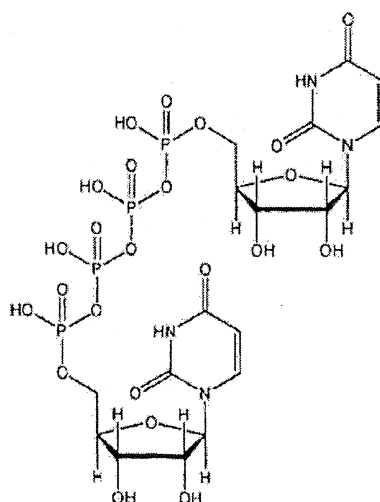
[0090] "CVP" trong bản mô tả này biểu thị carboxyvinyl polyme.

Thuật ngữ "dung dịch điquafosol dùng trong nhãn khoa" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là dung dịch nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó.

[0091] Thuật ngữ "dung dịch điquafosol natri dùng trong nhãn khoa" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là dung dịch nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol natri.

[0092] "Điquafosol" là hợp chất được thể hiện bằng công thức cấu tạo hóa học dưới đây.

[0093] [Công thức 1]



[0094] Thuật ngữ "muối của điquafosol" không bị giới hạn một cách cụ thể chừng nào nó là muối được dụng, và các ví dụ về 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 iôđohydric, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric; các muối với

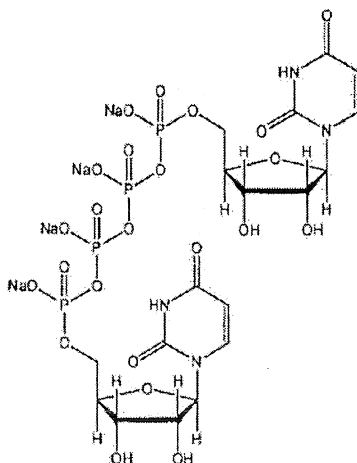
các axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit tartric, axit adipic, axit gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit tereptalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hipuric, axit 1,2-etandisulfonic, axit isethionic, axit lactobionic, axit oleic, 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 iodua và các loại 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.

[0095] Theo sáng chế, thuật ngữ "điquafosol hoặc muối của nó" bao gồm các hydrat và các solvat hữu cơ của diquafosol (thể tự do) hoặc các muối của chúng.

[0096] Khi "điquafosol hoặc muối của nó" có các dạng đa hình tinh thể và các nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể), thì các dạng đa hình tinh thể và các nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) cũng được bao gồm 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, quá trình kết tinh và bảo quản tinh thể, và tất cả các giai đoạn của toàn bộ quy trình.

[0097] Là "điquafosol hoặc muối của nó" theo sáng chế, muối natri của diquafosol được ưu tiên, và muối diquafosol tetranatri được thể hiện bằng công thức cấu tạo hóa học dưới đây (trong bản mô tả này còn được gọi đơn giản là "điquafosol natri") được đặc biệt ưu tiên.

[0098] [Công thức 2]



[0099] Điquafosol hoặc muối của nó có thể được tạo ra, ví dụ, theo phương pháp đã được bộc lộ trong công bố patent Nhật bản số 2001-510484.

[0100] Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các hoạt chất ngoài điquafosol hoặc muối của nó, hoặc có thể chứa điquafosol hoặc muối của nó làm hoạt chất duy nhất.

[0101] Nồng độ của điquafosol 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, tốt hơn nếu nồng độ 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).

[0102] Theo sáng chế, "polyvinylpyrrolidon" là hợp chất polyme thu được bằng cách polyme hóa N-vinyl-2-pyrrolidon và thường được dùng làm tác nhân gây nhót. Polyvinylpyrrolidon còn được gọi là povidon. Tốt hơn, nếu trị số K của polyvinylpyrrolidon để dùng trong sáng chế là 17 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa nằm trong khoảng 17 đến 120, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng 25 đến 120, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng 30 đến 120, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng cao hơn 30 đến 120 hoặc thấp hơn, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 40 đến 120, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng 60 đến 120, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng 60 đến 90, còn đặc biệt tốt hơn nữa nếu là 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 ứng (25°C) bằng nhớt kế mao quản, và thay thế độ nhớt tương ứng vào phương trình Fikentscher dưới đây (1).

[0103][Biểu thức 1]

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

[0104] Trong biểu thức (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.

[0105] Trong bản mô tả này, theo mô tả về trị số K của "povidon" trong Dược điển Nhật bản (Japanese Pharmacopoeia), tái bản lần thứ 17, trị số K tương ứng với 90% đến 108% trị số K đã được thể hiện. Do đó, ví dụ, "K90" chỉ trị số đặc trưng cho độ nhớt (trị số K), được xác định bằng thay thế vào biểu thức nêu trên (1), trong khoảng 81 đến 97,2.

[0106] Theo sáng chế, một polyvinylpyrrolidon có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc tổ hợp bất kỳ gồm hai hoặc nhiều polyvinylpyrrolidon, từng chất có trị số K khác nhau có thể được sử dụng.

[0107] Nồng độ của polyvinylpyrrolidon theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, và có thể, ví dụ, là 0,001% (trọng lượng/thể tích) hoặc nhiều hơn, tốt hơn là 0,001% đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa 0,01% đến 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa 0,05% đến 10% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,1% đến 10% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 0,1% đến 5% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích).

[0108] Nếu cần, chất bảo quản được dụng có thể được bổ sung tiếp vào chế phẩm theo sáng chế. Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các muối của bạc như bạc nitrat, benzalkoni clorua, benzalkoni bromua, benzethoni clorua, clohexidin gluconat, axit boric, borac, axit sorbic, kali sorbat, metyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, clobutanol, polidroni clorua, và polyhexanid của axit clohydric.

[0109] Như được thấy rõ ràng từ các kết quả thử nghiệm được bộc lộ dưới đây, chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc có hiệu quả bảo quản tuyệt vời. Do đó, chất bảo quản

được ưu tiên theo sáng chế là muối của bạc. Các ví dụ về muối của bạc bao gồm bạc nitrat, bạc sulfat, bạc clorua, bạc bromua, bạc oxit, bạc axetat, bạc cacbonat, bạc xitrat, bạc lactat, bạc phosphat, bạc oxalat, bạc thiosulfat, và bạc protein, và được ưu tiên là bạc nitrat.

[0110] Nồng độ của muối của bạc theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể chừng nào nồng độ nằm trong khoảng 0,00000001% đến 1% (trọng lượng/thể tích). Đặc biệt, tốt hơn, nếu trị số giới hạn dưới, ví dụ, là 0,00000001% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,0000001% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000001% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,0000025% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000004% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000005% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000008% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,00001% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000016% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,000025% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,00004% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,00005% (trọng lượng/thể tích) hoặc cao hơn, 0,00008% (trọng lượng/thể tích) hoặc nhiều hơn, hoặc 0,0001% (trọng lượng/thể tích) hoặc nhiều hơn. Tốt hơn, nếu trị số giới hạn trên, ví dụ, là 1% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, 0,5% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, 0,1% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, 0,05% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, 0,01% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, 0,005% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, hoặc 0,001% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn.

[0111] Nếu cần, các chất phụ gia được dụng có thể được bổ sung tiếp vào chế phẩm theo sáng chế, ngoài polyvinylpyrrolidon và chất bảo quản nêu trên. Các ví dụ về chất phụ gia mà có thể được chọn và được bổ sung nếu cần bao gồm các chất đệm như natri phosphat, natri hydrophosphat, natri hydrophosphat hydrat, natri dihydrophosphat, natri axetat, và axit epsilon-aminocaproic; các tác nhân trương lực như canxi clorua, natri clorua, kali clorua, và glycerin đậm đặc; các tác nhân làm ổn định như natri edetat, natri edetat hydrat, axit xitric hydrat, và natri xitrat hydrat; các chất hoạt động bề mặt như polysorbat; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic; các tác nhân tạo nhót (còn được gọi là các tác nhân làm đặc) như hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropylmetyl xenluloza; và các chất điều chỉnh độ pH như axit clohydric và natri hydroxit. Các chất phụ gia này có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc tổ hợp bất kỳ gồm hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Chế phẩm theo sáng chế có thể không bao gồm polyme dựa trên xenluloza làm tác

nhân gây nhót, như hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropylmetyl xenluloza.

[0112] 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. Tuy nhiên, tốt hơn nếu độ pH của chế phẩm theo sáng chế là 8 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa trong khoảng 4 đến 8, còn tốt hơn nữa trong khoảng 5 đến 8, còn tốt hơn nữa là trong khoảng 6 đến 8, đặc biệt tốt hơn là trong khoảng 7 đến 8, đặc biệt tốt hơn là khoảng 7. Cụ thể hơn, ví dụ, độ pH = 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, và 8,0 được ưu tiên, và 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, và 8,0 được ưu tiên hơn.

[0113] Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm nhãn khoa" 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, dầu bôi vào mắt, thuốc tiêm, và dầu bôi (mà có thể được dùng, ví dụ, vào da ở 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.

[0114] Theo sáng chế, thuật ngữ "chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa" là chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có dung môi (nền) là nước, tốt hơn nữa là thuốc nước nhỏ mắt.

[0115] 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 đặc tính tương tự của từng hoạt chất trong số các hoạt chất và các chất phụ gia.

[0116] Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa. Thuật ngữ vô trùng được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là trạng thái khi các vi sinh vật bị diệt hoặc được loại bỏ, và đặc biệt có nghĩa là, ví dụ, trạng thái mà thỏa mãn tiêu chí của thử nghiệm về hiệu quả bảo quản đã được bộc lộ trong Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17.

[0117] Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế là dạng dễ bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Độ nhót của chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể chừng nào độ nhót nằm trong khoảng trị số mà là được dụng. Tốt hơn, nếu độ nhót được điều chỉnh, ví dụ, trong khoảng từ 1mPa.s đến 500mPa.s, tốt hơn nữa trong khoảng nhiều hơn 1,4mPa.s và 100mPa.s hoặc thấp hơn, còn tốt hơn nữa trong khoảng 1,5mPa.s đến 100mPa.s, còn tốt hơn nữa là trong khoảng 1,5mPa.s đến 50mPa.s, còn tốt hơn nữa là

trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s, thậm chí còn tốt hơn nữa là trong khoảng 1,5mPa.s đến 20mPa.s, đặc biệt tốt hơn là trong khoảng 1,5mPa.s đến 10mPa.s, còn tốt nhất là trong khoảng từ 2mPa.s đến 10mPa.s, đặc biệt tốt hơn là trong khoảng 3 đến 10mPa.s, còn đặc biệt tốt hơn nữa nếu là trong khoảng 5mPa.s đến 10mPa.s, thậm chí còn đặc biệt tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng 7mPa.s đến 10mPa.s. Độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế còn có thể được điều chỉnh trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s, tốt hơn là trong khoảng 2mPa.s đến 30mPa.s, tốt hơn nữa trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s, còn tốt hơn nữa trong khoảng 5mPa.s đến 30mPa.s, đặc biệt tốt hơn là trong khoảng 7mPa.s đến 30mPa.s. Tốt hơn, nếu trị số giới hạn dưới của độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế, ví dụ, là 1mPa.s hoặc cao hơn, 1,5mPa.s hoặc cao hơn, 2mPa.s hoặc cao hơn, 3mPa.s hoặc cao hơn, 5mPa.s hoặc cao hơn, hoặc 7mPa.s hoặc cao hơn. Tốt hơn, nếu trị số giới hạn trên của chúng, ví dụ, là 500mPa.s hoặc thấp hơn, 100mPa.s hoặc thấp hơn, 50mPa.s hoặc thấp hơn, 30mPa.s hoặc thấp hơn, 20mPa.s hoặc thấp hơn, hoặc 10mPa.s hoặc thấp hơn. Độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế được đo bằng nhớt kế kiểu quay (25°C; tốc độ cắt 50s⁻¹).

[0118] 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 mà là được dụng. Tuy nhiên, tốt hơn nếu áp suất thẩm thấu của chế phẩm theo sáng chế là 2 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 0,5 đến 2, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 0,7 đến 1,6, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 0,8 đến 1,4, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng 0,9 đến 1,2.

[0119] Chế phẩm theo sáng chế có thể được dụng và được bảo quản trong vật chứa kín khí, đặc biệt là trong vật chứa thuốc nhỏ mắt. Các ví dụ về vật chứa thuốc nhỏ mắt mà trong đó dụng chế phẩm theo sáng chế bao gồm "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều" hoặc "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều".

[0120] Thuật ngữ "dược phẩm dùng cho mắt" được dụng trong bản mô tả này để chỉ sản phẩm làm thuốc mắt bao gồm chế phẩm theo sáng chế dụng trong vật chứa thuốc nhỏ mắt. Các ví dụ về "dược phẩm dùng cho mắt" trong bản mô tả này bao gồm các sản phẩm làm thuốc nhỏ mắt. Định nghĩa về từng thuật ngữ trong "dược phẩm dùng cho mắt" theo sáng chế là giống như định nghĩa về từng thuật ngữ về "chế phẩm theo sáng chế".

[0121] Theo sáng chế, thuật ngữ "vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều" được dùng để chỉ 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 nhiều liều thường chứa nhiều liều lượng dung dịch nhãn khoa sao cho dung dịch nhãn khoa được sử dụng trong một khoảng thời gian nhất định. Khi chế phẩm theo sáng chế không chứa chất bảo quản như benzalkoni clorua, thì chế phẩm theo sáng chế có thể được chứa trong vật chứa đa liều không chứa chất bảo quản (preservative-free multidose - PFMD). Tốt hơn, nếu lượng chế phẩm theo sáng chế để được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1ml đến 20ml, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1ml đến 15ml, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1ml đến 10ml, còn tốt hơn nữa là 2,5ml đến 10ml, đặc biệt tốt hơn là 5ml.

[0122] 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 sẽ được phần nắp hàn và thân hình chai rời khỏi nắp tại thời điểm sử dụng. Vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều chứa một hoặc vài liều lượng dung dịch nhãn khoa. Dung dịch nhãn khoa cần được chứa trong vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều thường không chứa chất bảo quản như benzalkoni clorua. Tốt hơn, nếu lượng chế phẩm theo sáng chế cần được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại liều đơn, ví dụ, nằm trong khoảng 0,1ml đến 1ml, tốt hơn nữa là 0,1 đến 0,5ml, còn tốt hơn nữa là 0,3ml đến 0,5ml, đặc biệt tốt hơn là 0,3ml hoặc 0,4ml.

[0123] Chế độ liều của chế phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi một cách thích hợp tùy theo dạng liều, mức độ nặng của triệu chứng bệnh nhân được dùng liều, lứa tuổi và thể trạng của bệnh nhân, quyết định của bác sĩ, 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 lần đến 6 lần mỗi ngày, tốt hơn là từ 1 lần đến 4 lần mỗi ngày, tốt hơn nữa là 2 lần đến 4 lần mỗi ngày, còn tốt hơn nữa là 3 lần mỗi ngày, cách khoảng thời gian một ngày đến một tuần, với liều 1 giọt đến 5 giọt, tốt hơn là từ 1 giọt đến 3 giọt, tốt hơn nữa là từ 1 giọt đến 2 giọt, đặc biệt tốt hơn là 1 giọt mỗi lần. Trong bản mô tả này, đặc biệt tốt hơn nếu tần suất nhỏ thuốc, ví dụ, 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, 3 lần mỗi ngày, hoặc 2 lần mỗi ngày, đặc biệt tốt hơn là 3 lần mỗi ngày.

[0124] Khi nồng độ của diquafosol hoặc muối của nó trong chế phẩm theo sáng chế là 3% (trọng lượng/thể tích), 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 giọt đến 5 giọt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giọt đến 3 giọt, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 giọt đến 2 giọt, đặc biệt tốt hơn là 1 giọt mỗi lần.

[0125] Tốt hơn, nếu lượng giọt nằm trong khoảng 10 μ l đến 50 μ l, tốt hơn nữa 20 μ l đến 50 μ l, đặc biệt tốt hơn là 40 μ l đến 50 μ l.

[0126] Chế phẩm theo sáng chế được dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, và có hiệu quả làm chất bảo quản hoặc tác nhân 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 bao gồm hiện tượng 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 các triệu chứng khô mắt gây ra bởi việc mang kính áp tròng mềm.

[0127] Các triệu chứng 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 thị lực bị nhòe (nhìn thấy mờ có màng), và các phát hiện khách quan như mắt bị đỏ ngẫu và các rối loạn biểu mô giác mạc kết mạc. Theo sáng chế, việc "phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt" còn bao gồm cải thiện các triệu chứng chủ quan nêu trên và/hoặc các phát hiện khách quan.

[0128] Trong khi có nhiều điểm chưa rõ ràng về các yếu tố nguyên nhân của bệnh khô mắt, nguyên nhân của bệnh khô mắt đã được thông báo 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 hoặc dạng tương tự; bệnh đái tháo đường; giảm phản xạ tiết gây ra bởi phẫu thuật chỉnh cong giác mạc tại chỗ có hỗ trợ bằng laze (LASIK) hoặc loại tương tự; rối loạn chức năng của tuyến sụn mi; giảm lớp dầu gây ra bởi bệnh

viêm mí mắt hoặc loại tương tự; chớp mắt không hoàn toàn hoặc đóng mí mắt không hoàn toàn gây ra bởi hiện tượng lồi nhãn cầu, mắt thỏ, hoặc loại tương tự; giảm tiết muxin từ tế bào phổi; phẫu thuật với đầu cuối hiển thị (visual display terminal - VDT); và các loại tương tự.

[0129] Chế phẩm theo sáng chế 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 được đặt lên giác mạc của bệnh nhân bị khô mắt.

Ví dụ

[0130] Kết quả của xét nghiệm được lý và các ví dụ bào chế sẽ được thể hiện dưới đây, và chúng được dự định để mang lại hiểu biết tốt hơn về theo sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

[0131] [Thí 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 theo sáng chế được đánh giá.

[0132] (Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 1:

Dung dịch nhãn khoa 1 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 1. Tức là 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 để tạo ra thể tích dung dịch 50ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 6 lần. 10ml dung dịch đặc gấp 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để tạo ra thể tích 20ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 3 lần. PVP K90 (4g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết, tổng lượng được điều chỉnh đến 100g, và dung dịch tiếp đó được đưa đến bước tiệt trùng bằng hơi áp suất cao (ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 20 phút) để tạo ra dung dịch PVP K90 4,00% (trọng lượng). 4ml dung dịch đặc gấp 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 thể tích 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

điều chế dung dịch dùng trong nhãn khoa 1.

[0133]Dung dịch nhãn khoa 2:

Dung dịch nhãn khoa 2 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 1. Tức là 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 để tạo ra thể tích dung dịch 50ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 6 lần. 10ml dung dịch đặc gấp 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để tạo ra thể tích 20ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 3 lần. Nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào 4ml dung dịch đặc gấp 3 lần để điều chỉnh tổng thể tích 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 điều chế dung dịch nhãn khoa 2.

[0134]Dung dịch nhãn khoa 3:

Dung dịch nhãn khoa 3 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 1. Tức là 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 để tạo ra thể tích dung dịch 50ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 6 lần. 10ml dung dịch đặc gấp 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để tạo ra thể tích 20ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 3 lần. Hydroxyetyl xenluloza (15g) được hòa tan trong 1500ml nước vô trùng tinh khiết, và dung dịch được đưa đến bước tiệt trùng bằng hơi áp suất cao (ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 20 phút) để tạo ra dung dịch hydroxyetyl xenluloza 1,00% (trọng lượng). 4ml dung dịch đặc gấp 3 lần được bổ sung vào 3,6g dung dịch hydroxyetyl xenluloza 1,00% (trọng lượng), và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để điều chỉnh tổng thể tích đến 12ml. 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 điều chế dung dịch nhãn khoa 3.

[0135]Dung dịch nhãn khoa 4:

Dung dịch nhãn khoa 4 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 1. Tức là 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 để tạo ra thể tích dung dịch 50ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 6 lần. 10ml dung dịch đặc gấp 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để tạo ra thể tích 20ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 3 lần. Nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào đến 4ml dung dịch đặc gấp 3 lần để điều chỉnh tổng thể tích 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 điều chế dung dịch nhãn khoa 4.

[0136]Dung dịch nhãn khoa 5:

Dung dịch nhãn khoa 5 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 1. Tức là điquafosol natri (18g), natri hydrophosphat hydrat (1,2g), và natri edetat hydrat (0,06g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml để tạo ra dung dịch đặc gấp 6 lần. 2,5ml dung dịch đặc gấp 6 lần và 5ml nước vô trùng tinh khiết được trộn, tiếp đó dung dịch nước PVP K60 45% (0,67g) và natri clorua (0,068g) được hòa tan, tiếp đó yếu tố điều chỉnh độ pH được bổ sung một cách thích hợp vào để điều chỉnh độ pH đến 7, và nước vô trùng tinh khiết được bổ sung vào để tạo ra thể tích 15ml để điều chế dung dịch nhãn khoa 5.

[0137]Độ nhớt của dung dịch nhãn khoa 1 đến 5 điều chế được được đo theo phương pháp đã được bộc lộ ở mục 2.53 đo độ nhớt, phương pháp II đo độ nhớt bằng nhớt kế kiểu quay, 2.1.3. nhớt kế quay kiểu đĩa phẳng nón (nhớt kế kiểu đĩa-nón) theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Đặc biệt, Kinexuspro+ (do Malvern Panalytical sản xuất) được sử dụng, và các điều kiện đo được thiết lập như sau. (các điều kiện đo)

Góc bộ phận quay: 1°

Đường kính của bộ phận quay: 50mm

Lượng mẫu: 0,57 mL

Nhiệt độ đo: 25°C

Tốc độ cắt: 50s^{-1}

Thời gian đo: độ nhớt được đo 2 giây một lần, và trị số trung bình trong 1 phút được lấy làm độ nhớt.

[0138](Phương pháp thí 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 của thỏ trắng đực bình thường (tổng cộng 16 con thỏ với 32 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 thỏ với 8 mắt mỗi nhóm, trừ dung dịch nhãn khoa 4 được nhỏ vào 12 con thỏ với 24 mắt). Ba phút trước khi que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài 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.

[0139] (Phương pháp đánh giá)

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

[0140] (Kết quả thử nghiệm)

Bảng 1 và bảng 2 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, ngoại trừ dung dịch nhãn khoa 4 mà trị số trung bình cho 24 mắt được thể hiện). Tác động 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 thuốc là 4mm/phút hoặc nhiều hơn.

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

+ : Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 60 phút sau khi nhỏ thuốc là nhiều hơn 0mm/phút và ít hơn 1mm/phút.

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

[0141] [Bảng 1]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 1)

Dung dịch nhãn khoa	1	2	3	4
Điquafosol natri	3	3	3	3

PVP K30	-	2	-	-
PVP K90	2	-	-	-
HEC	-	-	0,3	-
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01
Natri clorua	0,45	0,45	0,45	0,45
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0
Độ nhớt (mPa.s)	7,4	1,4	26,9	1,0
Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút)	4,4	0,4	-0,6	0,3
Đánh giá	+++	+	-	+

[0142] Như được thể hiện ở kết quả của theo Bảng 1 nêu trên, với dung dịch nhãn khoa chứa PVP K30 (dung dịch nhãn khoa 2), không quan sát thấy có tác động làm tăng thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ, tương tự như dung dịch nhãn khoa không chứa PVP K30 (dung dịch nhãn khoa 4). Mặc dù HEC thường được dùng làm tác nhân làm đặc, với dung dịch nhãn khoa chứa HEC (dung dịch nhãn khoa 3), bất chấp có độ nhớt tương đối cao, không quan sát thấy có tác động làm tăng thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ, tương tự như dung dịch nhãn khoa 4. Mặt khác, dung dịch nhãn khoa chứa PVP K90 (dung dịch nhãn khoa 1) thể hiện tác động làm tăng thể tích nước mắt cao hơn rất nhiều so với các dung dịch nhãn khoa 2 đến 4.

[0143][Bảng 2]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 2)

Dung dịch nhãn khoa	5
Điquafosol natri	3
PVP K60	2
Natri hydrophosphat hydrat	0,2
Natri edetat hydrat	0,01
Natri clorua	0,45
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ
độ pH	7,0
Độ nhớt (mPa.s)	3,0
Δ thể tích nước mắt 60 phút sau khi nhỏ (mm/phút)	4,4
Đánh giá	+++

[0144] Như được thể hiện ở kết quả của Bảng 2 nêu trên, dung dịch nhãn khoa chứa PVP (dung dịch nhãn khoa 5) có tác động làm tăng thể tích nước mắt mặc dù trị số K của PVP là 60.

[0145] (Bàn luận)

Polyvinylpyrrolidon làm tăng độ nhớt của các chế phẩm nước chứa điquafosol hoặc muối của nó và cho phép gia tăng hiệu quả làm thuốc của điquafosol hoặc muối của nó. Cụ thể là, khi polyvinylpyrrolidon có trị số K cao hơn 30 được bổ sung vào hoặc khi việc bổ sung polyvinylpyrrolidon khiến chế phẩm nước có độ nhớt cao hơn 1,4, thì đã thấy rằng hiệu quả làm thuốc của điquafosol hoặc muối của nó được gia tăng đáng kể.

[0146] [Thí nghiệm 2]

Mẫu cắt tuyến nước mắt trên nhãn cầu của chuột thường được dùng làm mô hình để đánh giá các tác dụng điều trị đối với các rối loạn biểu mô giác mạc do bệnh khô mắt gây ra, và còn được dùng làm mô hình để đánh giá các tác dụng trị liệu của các chất chủ vận của thụ thể P2Y₂ (*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42(1), 96-100 (2001)). Bằng cách sử dụng mẫu bệnh khô mắt, xét nghiệm được liệu có thể đạt được hay không tác dụng cải thiện đối với các rối loạn biểu mô giác mạc bằng cách nhỏ chế phẩm theo sáng chế vào mắt.

[0147] (Phương pháp tạo ra mẫu bệnh khô mắt)

Bằng cách sử dụng chuột SD đực, mẫu cắt tuyến nước mắt trên nhãn cầu của chuột được tạo ra theo phương pháp của Fujihara và các đồng tác giả (*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42(1), 96-100 (2001)). Tức là somnopentyl được dùng cho con chuột để gây mê toàn thân, tuyến nước mắt trên nhãn cầu được cắt ra khỏi con chuột, và rối loạn biểu mô giác mạc được cảm ứng ở con chuột.

[0148] (Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa A:

Natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), natri clorua (0,45g), bạc nitrat (0,00004g), polyvinylpyrrolidon K90 (2g), và điquafosol natri (3g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0149] Dung dịch nhãn khoa B:

Natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), natri clorua (0,45g), bạc nitrat (0,00004g), và polyvinylpyrrolidon K90 (4g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0150] Dung dịch nhãn khoa X:

Làm dung dịch nhãn khoa X, "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được dùng làm tác nhân điều trị bệnh khô mắt được sử dụng. Dung dịch nhãn khoa X chứa 30mg điquafosol 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 như các chất phụ gia trong 1ml nước.

[0151] Độ nhớt của dung dịch nhãn khoa A, B, và X điều chế được đo theo phương pháp đã được bộc lộ trong mục 2.53 xác định độ nhớt, phương pháp II đo độ nhớt bằng nhớt kế kiểu quay, 2.1.3. nhớt kế quay kiểu đĩa phẳng nón (nhớt kế kiểu đĩa-nón) theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Đặc biệt, Kinexuspro+ (do Malvern Panalytical sản xuất) được sử dụng, và các điều kiện đo được thiết lập như sau.

(Các điều kiện đo)

Góc bộ phận quay: 1°

Đường kính của bộ phận quay: 50mm

Lượng mẫu: 0,57ml

Nhiệt độ đo: 25°C

Tốc độ cắt: 50s^{-1}

Thời gian đo: độ nhớt được đo 2 giây một lần, và trị số trung bình trong thời gian 1 phút được lấy làm độ nhớt.

[0152] Kết quả đo của từng dung dịch nhãn khoa là như sau.

Dung dịch nhãn khoa A: 7,9mPa·s

Dung dịch nhãn khoa B: 28,0mPa·s

Dung dịch nhãn khoa X: 0,9mPa·s

(Phương pháp thí nghiệm và phương pháp dùng thuốc)

Đối với con chuột to mà rối loạn biểu mô giác mạc đã được cảm ứng, dung dịch nhãn khoa A, dung dịch nhãn khoa B, và dung dịch nhãn khoa X được dùng theo cách dưới đây.

- Nhóm mà dung dịch nhãn khoa được dùng 3 lần mỗi ngày: dung dịch nhãn khoa A được nhỏ vào cả hai mắt 3 lần mỗi ngày trong thời gian 4 tuần (12 mắt của 6 con chuột to ở mỗi nhóm).

- Nhóm mà dung dịch nhãn khoa B được dùng 3 lần mỗi ngày: dung dịch nhãn khoa B được nhỏ vào cả hai mắt 3 lần mỗi ngày trong thời gian 4 tuần (12 mắt của 6 con chuột to ở mỗi nhóm).
- Nhóm mà dung dịch nhãn khoa X được dùng 6 lần mỗi ngày: dung dịch nhãn khoa X được nhỏ vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong thời gian 4 tuần (12 mắt của 6 con chuột to ở mỗi nhóm).

Trong số các con chuột to mà rối loạn biểu mô giác mạc không được cảm ứng, những con chuột to mà không được dùng thuốc trong thời gian 4 tuần được xác định là nhóm không được dùng (8 mắt của 4 con chuột to ở mỗi nhóm).

[0153] Bốn tuần sau khi bắt đầu nhỏ vào mắt, phần bị ảnh hưởng của giác mạc được nhuộm bằng florescein, và sự xuất hiện của rối loạn biểu mô giác mạc được xác định theo phương pháp của Murakami và các đồng tác giả (*Journal of the Eye* (Atarashii Ganka), 21(1), 87-90 (2004)). Tức là, liên quan đến mỗi phần trên, phần giữa, và phần dưới của giác mạc, điểm về mức độ nhuộm bằng florescein được xác định theo các tiêu chí nêu dưới đây, và trị số trung bình của tổng điểm được tính. Ở từng điểm 0, 1, 2 và 3, trị số trung gian 0,5 được thiết lập.

[0154] (Các tiêu chí xác định)

0: không được nhuộm

1: được nhuộm rải rác, trong đó phần đã được nhuộm hình chấm cách xa nhau

2: mức độ nhuộm là trung bình, trong đó vài phần đã được nhuộm hình chấm là liền kề nhau

3: được nhuộm dày đặc, trong đó phần đã được nhuộm hình chấm là liền kề nhau

[0155] (Kết quả)

Đồ thị của các điểm nhuộm florescein đã được tính cho từng nhóm được thể hiện trên hình 1. Mỗi điểm là trị số trung bình + sai số chuẩn cho 8 mẫu hoặc 12 mẫu.

[0156] Như được thấy rõ từ Hình 1, ở nhóm mà dung dịch nhãn khoa được dùng 3 lần mỗi ngày, thì mức độ cải thiện về điểm nhuộm florescein được quan sát thấy 2 tuần sau khi bắt đầu nhỏ vào mắt, so với việc dùng dung dịch nhãn khoa B 3 lần mỗi ngày. Ở nhóm dùng dung dịch nhãn khoa X được dùng 6 lần mỗi ngày, mức độ cải thiện về điểm nhuộm florescein được quan sát thấy 4 tuần sau khi bắt đầu nhỏ vào mắt, so với việc dùng dung dịch nhãn khoa B 3 lần mỗi ngày. Nhóm mà dung dịch nhãn khoa được dùng

3 lần mỗi ngày và nhóm mà dung dịch nhãn khoa X được dùng 6 lần mỗi ngày thể hiện tác dụng tương đương 4 tuần sau khi nhỏ vào mắt.

[0157](Bàn luận)

Dung dịch nhãn khoa X được dùng để điều trị bệnh khô mắt ở dạng "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%", và tần suất nhỏ chúng là 6 lần mỗi ngày. Rõ ràng rằng việc nhỏ chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon K90 được bổ sung vào mắt 3 lần mỗi ngày có đủ hiệu quả điều trị bệnh. Cụ thể là, 2 tuần sau khi bắt đầu nhỏ vào mắt, quan sát thấy tác dụng điều trị bệnh vượt quá tác dụng của việc nhỏ "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" vào mắt 6 lần mỗi ngày. Do đó, đã thấy rằng chế phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả điều trị bệnh tiềm năng tương đương với hoặc cao hơn hiệu quả của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có với tần suất nhỏ mắt thấp hơn tần suất của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có. Cụ thể là, khi xem xét các kết quả thử nghiệm của Thí nghiệm 1, có gợi ý rằng việc nhỏ chế phẩm theo sáng chế chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K cao hơn 30 được bổ sung vào hoặc chế phẩm theo sáng chế mà có độ nhớt cao hơn 1,4 do bổ sung polyvinylpyrrolidon vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày thể hiện hiệu quả điều trị bệnh tiềm năng tương đương với hoặc cao hơn hiệu quả của việc nhỏ "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" hiện có vào mắt 6 lần mỗi ngày.

[0158][Thí nghiệm 3]

Nhằm để xét nghiệm các tác dụng của chế phẩm theo sáng chế đối với các tế bào biểu mô giác mạc, thử nghiệm về độc tính đối với tế bào trên các tế bào biểu mô giác mạc được thực hiện.

[0159](Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa Y, C, và D được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 3.

[0160]Dung dịch nhãn khoa Y:

Dung dịch nhãn khoa chứa dung dịch nhãn khoa Y được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 3. Đặc biệt, natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), natri clorua (0,45g), bạc nitrat (0,00004g), và diquafosol natri (3g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh

độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0161] Dung dịch nhãn khoa C và D:

Dung dịch nhãn khoa chứa từng dung dịch nhãn khoa C và D được bào chế theo cùng một cách như đối với dung dịch nhãn khoa Y, theo thành phần được thể hiện trong bảng 3.

[0162] Độ nhớt của các dung dịch nhãn khoa Y, C, và D bào chế được đo theo phương pháp đã được bộc lộ trong mục 2.53 xác định độ nhớt, phương pháp II đo độ nhớt bằng nhớt kế kiểu quay, 2.1.3. nhớt kế quay kiểu đĩa phẳng nón (nhớt kế kiểu đĩa-nón) theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Đặc biệt, Kinexus pro+ (do Malvern Panalytical sản xuất) được sử dụng, và các điều kiện đo được thiết lập như sau.

(Các điều kiện đo)

Góc bộ phận quay: 1°

Đường kính của bộ phận quay: 50mm

Lượng mẫu: 0,57ml

Nhiệt độ đo: 25°C

Tốc độ cắt: 50s⁻¹

Thời gian đo: độ nhớt được đo 2 giây một lần, và trị số trung bình trong thời gian 1 phút được lấy làm độ nhớt.

[0163][Bảng 3]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 3)

Dung dịch nhãn khoa	Y	C	D
Điquafosol natri	3	3	3
PVP K90	-	2	4
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01
Bạc nitrat	0,00004	0,00004	0,00004
Natri clorua	0,45	0,45	0,45
yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
độ pH	7,5	7,5	7,5
Độ nhớt (mPa·s)	1,0	8,1	27,2

[0164](Phương pháp thí nghiệm)

Các tế bào biểu mô giác mạc bắt tử của người SV40 (HCE-T: RIKEN BioResource Research Center, Cell No.: RCB2280) được cấy vào đĩa loại 96 lỗ (1 × 10⁴ tế bào/lỗ) và được nuôi cấy trong môi trường D-MEM/F12 chứa 10% FBS trong thời

gian một ngày. Vào ngày tiếp theo, môi trường được thay thế bằng dung dịch nhãn khoa Y, dung dịch nhãn khoa C, hoặc dung dịch nhãn khoa D, và tiếp đó tế bào biểu mô giác mạc được nuôi cấy trong thời gian 5 phút, 10 phút, và 15 phút. Sức sống của tế bào (tương ứng với mức hấp thụ ở 490nm) được đo bằng cách sử dụng kit thử nghiệm tăng sinh tế bào (do Promega Corporation sản xuất, danh mục số: G3580).

[0165](Kết quả)

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên hình 2.

[0166]Như thấy rõ ràng từ hình 2, dung dịch nhãn khoa điquafosol chứa polyvinylpyrrolidon (dung dịch nhãn khoa C và D) duy trì sức sống cao ở các tế bào biểu mô giác mạc bắt từ của người ngay 15 phút sau khi nuôi cấy. Mặt khác, với dung dịch nhãn khoa điquafosol không chứa polyvinylpyrrolidon (dung dịch nhãn khoa Y), sức sống giảm theo thời gian.

[0167](Bàn luận)

Điquafosol dung dịch nhãn khoa chứa polyvinylpyrrolidon thể hiện sức sống cao của tế bào ở các tế bào biểu mô giác mạc bắt từ của người được nuôi cấy, và do đó có mức độ an toàn cao đối với biểu mô viêm giác-kết mạc và là hữu ích để dùng cho các bệnh như bệnh khô mắt mà trong đó biểu mô viêm giác-kết mạc là không ổn định.

[0168][Thí nghiệm 4]

Tính chất kích thích của điquafosol natri đối với thần kinh ngoại biên khi có PVP được thử nghiệm.

[0169](Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch chế phẩm 1:

Dung dịch chế phẩm 1 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 4. Tức là 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và tiếp đó tổng thể tích 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 thể tích 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 lấy, tổng thể tích được điều chỉnh đến 20ml bằng nước vô trùng tinh khiết, và độ pH được điều chỉnh đến 7,5 bằng yếu tố điều chỉnh độ pH để tạo ra dung dịch chế phẩm 1.

[0170]Dung dịch chế phẩm 2:

Dung dịch chế phẩm 2 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 4. Tức là 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và tiếp đó tổng thể tích 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 bằng yếu tố điều chỉnh độ pH, và tổng thể tích được điều chỉnh đến 20ml để tạo ra dung dịch chế phẩm 2.

[0171]Dung dịch chế phẩm 3:

Dung dịch chế phẩm 3 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 4. Tức là 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 vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5, và tiếp đó tổng thể tích 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, và độ pH được điều chỉnh đến 7,5 bằng yếu tố điều chỉnh độ pH. Sau khi chắc chắn rằng thành phần rắn được hòa tan, tổng thể tích được điều chỉnh đến 20ml để tạo ra dung dịch chế phẩm 3.

[0172]Dung dịch chế phẩm 4 đến 6

Tương tự với dung dịch chế phẩm 3, từng dung dịch chế phẩm trong số các dung dịch chế phẩm 4 đến 6 được điều chế theo bảng thành phần được thể hiện ở Bảng 4.

[0173][Bảng 4]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 4)

Dung dịch chế phẩm	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

[0174](Phương pháp thí 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 đệm chứa thuốc nhuộm huỳnh quang chỉ thị canxi nội bào (kit thử nghiệm FLIPR Canxi 6; do Molecular Devices, LLC cung cấp). 40% tổng thể tích của dung dịch đệm được thay thế bằng từng dung dịch chế phẩm trong số các dung dịch chế phẩm nêu trên. Nhóm không kích thích và nhóm đối chứng kích thích được xử lý tương tự bằng dung dịch đệm thay cho chế phẩm dung dịch. Tế bào được để yên ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bắt đầu đo huỳnh quang sau một khoảng thời gian nhờ chất nhuộm 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.

[0175] (Phương pháp đánh giá)

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

[0176] (Kết quả thử nghiệm)

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

[0177] (Bàn luận)

Các tế bào thần kinh ngoại biên nhận một vài kích thích tạo nên điện thế hoạt động để rơi vào trạng thái bị kích thích, và sau đó tín hiệu kích thích đã 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 do 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, hiện tượng tăng cường độ huỳnh quang của các ion canxi nội bào được quan sát nhanh, và đã thấy rằng các tế bào thần kinh nhận diquafosol natri như kích thích để rơi vào trạng thái bị kích thích. Ở từng nhóm dung dịch chế phẩm polyme 3 đến 6 không chứa PVP, mà là các ví dụ so sánh,

có đáp ứng tương tự đối với kích thích, và do đó các polyme, tức là natri chondroitin sulfat, HPMC, CVP, và CMC-Na, từng loại không có tác dụng nào đối với tính kích thích thần kinh của điquafosol natri. Mặt khác, trong các dung dịch chế phẩm 1 và 2 chứa PVP, không có hiện tượng tăng tín hiệu ion canxi ở tế bào thần kinh sau khi bổ sung điquafosol natri vào. Tức là điquafosol natri không có tính chất kích thích thần kinh khi có PVP, và do đó việc bổ sung PVP cải thiện tiếp xúc rút của điquafosol natri.

[0178][Thí nghiệm 5]

Các tác dụng của chế phẩm theo sáng chế đối với tính ổn định của chất bảo quản được xét nghiệm.

[0179](Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 6:

Dung dịch nhãn khoa 6 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 5. Đặc biệt, điquafosol natri (3g), clohexidin gluconat (0,0025g), hydroxyetyl xenluloza (0,2g), natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), và natri clorua (0,45g) được hòa tan trong nước tạo nên thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0180]Các dung dịch nhãn khoa 7 đến 10:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 6, các dung dịch nhãn khoa 7 đến 10 được điều chế theo các chế phẩm thể hiện trong bảng 5.

[0181][Bảng 5]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 5)

Dung dịch nhãn khoa	6	7	8	9	10
Điquafosol natri	3	3	3	3	3
Clohexidin gluconat (chất bảo quản)	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	-
Bạc nitrat (chất bảo quản)	-	-	-	-	0,00008
PVP K30	-	2	-	-	2
PVP K90	-	-	2	4	-
HEC	0,2	0,2	-	-	0,25
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Natri clorua	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Glyxerin đặc	-	-	1,2	1,2	-
yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[0182](Phương pháp thí nghiệm)

Sau khi từng dung dịch nhãn khoa 6 và 7 được bảo quản ở nhiệt độ 60°C sau 4 tuần, hàm lượng clohexidin gluconat được xác định bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC), và tỷ lệ còn lại (%) của chúng được tính. Sau khi từng dung dịch nhãn khoa 8 và 9 được bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 tuần, hàm lượng clohexidin gluconat được xác định bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC), và tỷ lệ còn lại (%) của chúng được tính. Sau khi dung dịch nhãn khoa 10 được bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 tuần, hàm lượng bạc nitrat được xác định bằng cách sử dụng được phép đo phổ phát xạ nguyên tử huyết tương liên hợp theo cách cảm ứng (ICP-AES) cao tần, và tỷ lệ còn lại (%) của chúng được tính.

[0183](Kết quả thử nghiệm)

Kết quả của thử nghiệm về tính ổn định được thể hiện trong bảng 6.

[0184][Bảng 6]

Dung dịch nhãn khoa	6	7	8	9	10
Tỷ lệ còn lại (%)	90,1	20,4	26,7	8,0	100

[0185](Bàn luận)

Khi chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa điquafosol hoặc muối của nó, và polyvinylpyrrolidon (chế phẩm theo sáng chế) chứa clohexidin gluconat làm chất bảo quản, thì tỷ lệ còn lại giảm đáng kể (các dung dịch nhãn khoa 7 đến 9). Mặt khác, khi chế phẩm này chứa bạc nitrat, mà là muối của bạc, làm chất bảo quản, thì tỷ lệ còn lại là cao (dung dịch nhãn khoa 10). Các hiện tượng nêu trên đã cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế làm mất ổn định clohexidin gluconat trong khi làm ổn định muối của bạc.

[0186][Thí nghiệm 6]

Hiệu quả bảo quản của chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thử nghiệm.

[0187](Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 11:

Dung dịch nhãn khoa 11 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 7. Đặc biệt, điquafosol natri (3g), bạc nitrat (0,00008g), natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), polyvinylpyrrolidon K30 (2g), glyxerin đặc (1,2g), và hydroxyetyl xenluloza (0,25g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều

chỉnh độ pH đến 7,5.

[0188] Các dung dịch nhãn khoa 12 đến 15:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 11, từng dung dịch nhãn khoa trong số các dung dịch nhãn khoa 12 đến 15 được bào chế theo thành phần thể hiện trong bảng 7.

[0189] [Bảng 7]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 7)

Dung dịch nhãn khoa	11	12	13	14	15
Điquafosol natri	3	3	3	3	3
Bạc nitrat	0,00008	0,00004	0,000016	0,000008	0,000004
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
PVP K30	2	2	2	2	2
Natri clorua	-	0,45	0,45	0,45	0,45
Glyxerin đặc	1,2	-	-	-	-
HEC	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[0190] (Phương pháp thí nghiệm)

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm hiệu quả bảo quản theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Ở thử nghiệm này, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*), và *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*) được dùng làm vi sinh vật thử nghiệm.

[0191] (Kết quả thử nghiệm)

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên hình 8.

[0192] [Bảng 8]

(đơn vị: mức giảm log)

Dung dịch nhãn khoa		11	12	13	14	15
<i>E. coli</i>	Tuần 1	4,6	4,7	4,7	4,7	4,7
	Tuần 2	4,6	4,7	4,7	4,7	4,7
	Tuần 4	4,6	4,7	4,7	4,7	4,7
<i>P. aeruginosa</i>	Tuần 1	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
	Tuần 2	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
	Tuần 4	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
<i>S. aureus</i>	Tuần 1	4,7	4,6	3,1	2,3	1,8
	Tuần 2	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6
	Tuần 4	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6

<i>C. albicans</i>	Tuần 1	4,3	3,9	3,1	2,6	2,0
	Tuần 2	4,6	4,8	4,8	4,8	4,2
	Tuần 4	4,6	4,8	4,8	4,8	4,8
<i>A. brasiliensis</i>	Tuần 1	3,2	0,5	0,2	0,2	0,2
	Tuần 2	4,3	0,7	0,3	0,2	0,2
	Tuần 4	4,3	1,1	0,4	0,4	0,3
Xác định		Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

[0193] Các kết quả thử nghiệm trong bảng 8 biểu thị mức độ giảm về số lượng vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm so với số lượng vi sinh vật được cấy, dựa trên mức giảm log. Ví dụ, mức giảm log "1" cho thấy rằng số lượng vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm đã giảm đến 10% so với số lượng vi sinh vật được cấy.

[0194] Như được biểu thị trong bảng 8, chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thấy là đạt các tiêu chí của thử nghiệm về hiệu quả bảo quản theo Dược điển Nhật bản.

[0195] (Bàn luận)

Các kết quả nêu trên đã cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc có hiệu quả bảo quản tuyệt vời.

[0196] [Thí nghiệm 7]

Bằng cách sử dụng thử trắng được bình thường, thay đổi phụ thuộc vào thời gian về thể tích nước mất 90 phút sau khi nhỏ chế phẩm theo sáng chế được đánh giá.

[0197] (Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 16:

Là dung dịch nhãn khoa 16, natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), natri clorua (0,45g), bạc nitrat (0,00004g), polyvinylpyrrolidon K90 (2g), và điquafosol natri (3g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết tạo nên thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0198] Dung dịch nhãn khoa 17:

Là dung dịch nhãn khoa 17, "dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) 3%" (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất) được dùng làm tác nhân điều trị bệnh khô mắt được sử dụng. Dung dịch nhãn khoa 17 chứa 30mg điquafosol 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 như các chất phụ

gia trong 1ml nước.

[0199](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 con 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 trong số các dung dịch nhãn khoa 16 và 17 được nhỏ vào mắt một lần (6 con thỏ với 12 mắt ở mỗi nhóm). Ba phút trước khi que thử Schirmer (do AYUMI Pharmaceutical Corporation sản xuất) được cài 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. 90 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.

[0200](Phương pháp đánh giá)

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

[0201](Kết quả thử nghiệm)

Bảng 9 thể hiện Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 90 phút sau khi nhỏ thuốc (mỗi trị số là trị số trung bình cho 12 mắt). Tác động 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) 90 phút sau khi nhỏ thuốc là 4 mm/phút hoặc nhiều hơn.

++ : Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 90 phút sau khi nhỏ thuốc là 1mm/phút hoặc nhiều hơn và ít hơn 4mm/phút.

+: Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 90 phút sau khi nhỏ thuốc là nhiều hơn 0mm/phút và ít hơn 1mm/phút.

-: Δ thể tích nước mắt (mm/phút) 90 phút sau khi nhỏ thuốc là 0mm/phút hoặc ít hơn.

[0202][Bảng 9]

Dung dịch nhãn khoa	16	17
---------------------	----	----

Δthể tích nước mất 90 phút sau khi nhỏ (mm/phút)	2,0	-0,3
Đánh giá	++	-

[0203] Như được thể hiện ở kết quả trong bảng 9 nêu trên, chế phẩm theo sáng chế thể hiện tác động làm tăng cao thể tích nước mất thậm chí 90 phút sau khi nhỏ thuốc.

[0204] [Thí nghiệm 8]

Hiệu quả bảo quản của chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thử nghiệm.

[0205] (Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 18:

Dung dịch nhãn khoa 18 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 10. Đặc biệt, điquafosol natri (3g), bạc nitrat (0,00003g), natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), polyvinylpyrrolidon K90 (2g), và natri clorua (0,45g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0.

[0206] Dung dịch nhãn khoa 19:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 18, dung dịch nhãn khoa 19 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 10.

[0207] [Bảng 10]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 10)

Dung dịch nhãn khoa	18	19
Điquafosol natri	3	3
Natri edetat hydrat	0,01	-
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2
PVP K90	2	2
Bạc nitrat	0,00003	0,00003
Natri clorua	0,45	0,45
yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	7,0	7,0

[0208] (Phương pháp thí nghiệm)

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm hiệu quả bảo quản theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Ở thử nghiệm này, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus*

aureus (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*), và *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*) được dùng làm vi sinh vật thử nghiệm.

[0209](Kết quả thử nghiệm)

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên hình 11.

[0210][Bảng 11]

(đơn vị: mức giảm log)

Dung dịch nhân khoa		18	19
<i>E. coli</i>	Tuần 1	4,1	4,1
	Tuần 2	4,1	4,1
	Tuần 4	4,1	4,1
<i>P. aeruginosa</i>	Tuần 1	3,2	4,4
	Tuần 2	4,4	4,4
	Tuần 4	4,4	4,4
<i>S. aureus</i>	Tuần 1	4,4	4,4
	Tuần 2	4,4	4,4
	Tuần 4	4,4	4,4
<i>C. albicans</i>	Tuần 1	4,2	4,2
	Tuần 2	4,2	4,2
	Tuần 4	4,2	4,2
<i>A. brasiliensis</i>	Tuần 1	0,4	0,4
	Tuần 2	0,3	0,3
	Tuần 4	0,6	0,8
Xác định		Đạt	Đạt

[0211]Các kết quả thử nghiệm trong bảng 11 biểu thị mức độ giảm về số lượng vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm so với số lượng của vi sinh vật được cấy, dựa trên mức giảm log. Ví dụ, mức giảm log "1" cho thấy rằng số lượng của vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm đã giảm đến 10% so với số lượng của vi sinh vật được cấy.

[0212]Như được biểu thị trong bảng 11, có hoặc không có EDTA, chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thấy là đạt các tiêu chí của thử nghiệm về hiệu quả bảo quản của Dược điển Nhật bản.

[0213](Bàn luận)

Các kết quả nêu trên đã cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc có hiệu quả bảo quản tuyệt vời.

[0214][Thí nghiệm 9]

Hiệu quả bảo quản của chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thử nghiệm.

[0215](Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 20:

Dung dịch nhãn khoa 20 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 12. Đặc biệt, điquafosol natri (3g), bạc nitrat (0,00004g), natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri edetat hydrat (0,01g), polyvinylpyrrolidon K90 (2g), và natri clorua (0,45g) được hòa tan trong nước vô trùng tinh khiết để tạo ra thể tích dung dịch 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5.

[0216]Các dung dịch nhãn khoa 21 đến 23:

Tương tự như dung dịch nhãn khoa 20, mỗi dung dịch nhãn khoa chứa dung dịch nhãn khoa 21 đến 23 được điều chế theo thành phần thể hiện trong bảng 12.

[0217][Bảng 12]

(đơn vị: g/100ml trong bảng 12)

Dung dịch nhãn khoa	20	21	22	23
Điquafosol natri	3	3	3	3
Natri edetat hydrat	0,01	-	0,01	0,01
Natri hydrophosphat hydrat	0,2	0,2	0,2	0,2
PVP K90	2	2	2	2
Bạc nitrat	0,00004	0,00004	-	-
Bạc phosphat	-	-	0,0000328	-
Bạc clorua	-	-	-	0,0000337
Natri clorua	0,45	0,45	0,45	0,45
Yếu tố điều chỉnh độ pH	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5

[0218](Phương pháp thí nghiệm)

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm hiệu quả bảo quản theo Dược điển Nhật bản, tái bản lần thứ 17. Ở thử nghiệm này, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*), và *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*) được dùng làm vi sinh vật thử nghiệm.

[0219](Kết quả thử nghiệm)

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trên hình 13.

[0220][Bảng 13]

(đơn vị: mức giảm log)

Dung dịch nhân khoa		20	21	22	23
<i>E. coli</i>	Tuần 1	4,9	4,9	4,9	4,9
	Tuần 2	4,9	4,9	4,9	4,9
	Tuần 4	4,9	4,9	4,9	4,9
<i>aeruginosa</i>	Tuần 1	4,8	4,8	4,8	4,8
	Tuần 2	4,8	4,8	4,8	4,8
	Tuần 4	4,8	4,8	4,8	4,8
<i>S. aureus</i>	Tuần 1	4,8	4,8	4,8	4,8
	Tuần 2	4,8	4,8	4,8	4,8
	Tuần 4	4,8	4,8	4,8	4,8
<i>C. albicans</i>	Tuần 1	3,7	3,3	3,6	3,8
	Tuần 2	4,6	4,6	4,5	4,6
	Tuần 4	4,6	4,6	4,6	4,6
<i>A. brasiliensis</i>	Tuần 1	0,4	0,3	0,3	0,5
	Tuần 2	0,5	0,5	0,6	0,8
	Tuần 4	0,6	0,7	1,0	1,0
Xác định		Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

[0221] Các kết quả thử nghiệm trong bảng 13 biểu thị mức độ giảm về số lượng vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm so với số lượng vi sinh vật được cấy, dựa trên mức giảm log. Ví dụ, mức giảm log "1" cho thấy rằng số lượng của vi sinh vật dễ sống được trong thử nghiệm đã giảm đến 10% so với số lượng của vi sinh vật được cấy.

[0222] Như được biểu thị trong bảng 13, có hoặc không có EDTA, chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc được thấy là đạt các tiêu chí về thử nghiệm hiệu quả bảo quản của Dược điển Nhật bản. Dung dịch nhân khoa chứa bạc phosphat hoặc bạc clorua làm muối của bạc, thay cho bạc nitrat còn được thấy là đạt các tiêu chí của thử nghiệm về hiệu quả bảo quản của Dược điển Nhật bản.

[0223] (Bàn luận)

Các kết quả nêu trên đã cho thấy rằng chế phẩm theo sáng chế chứa muối của bạc có hiệu quả bảo quản tuyệt vời.

[0224][Thí nghiệm 10]

Các tác dụng của chế phẩm theo sáng chế đến tính ổn định của chất bảo quản được xét nghiệm.

[0225] (Phương pháp chuẩn bị mẫu)

Dung dịch nhãn khoa 24:

Điquafosol natri (3g), natri edetat hydrat (0,01g), natri hydrophosphat hydrat (0,2g), natri clorua (0,45g), polyvinylpyrrolidon K90 (2g), và bạc nitrat (0,00004g) được hòa tan trong nước để tạo ra thể tích 100ml, và yếu tố điều chỉnh độ pH (vừa đủ) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5 để bào chế dung dịch nhãn khoa 24.

[0226] (Phương pháp thí nghiệm)

Sáu tháng sau khi dung dịch nhãn khoa 24 được bảo quản ở 40°C, hàm lượng bạc nitrat được xác định bằng cách sử dụng theo cách cảm ứng cao tần được liên hợp huyết tương phép đo phổ phát xạ nguyên tử (ICP-AES), và tỷ lệ còn lại (%) của chúng được tính.

[0227] (Kết quả thử nghiệm)

Kết quả của thử nghiệm về tính ổn định được thể hiện trong bảng 14.

[0228] [Bảng 14]

	Tỷ lệ còn lại (%)
6 tháng ở nhiệt độ 40°C	97,0

[0229] (Bàn luận)

Khi bạc nitrat, mà là muối của bạc, được đưa vào làm chất bảo quản, thì tỷ lệ còn lại là cao. Từ phần mô tả trên đây, muối của bạc được thể hiện là ổn định trong chế phẩm theo sáng chế.

[0230] [Ví dụ điều chế]

Các dược chất theo sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn bằng cách ví dụ điều chế, mà không nên được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế.

[0231] (Chế phẩm ví dụ 1: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0232](Chế phẩm ví dụ 2: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K60: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0233](Chế phẩm ví dụ 3: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K40: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0234](Chế phẩm ví dụ 4: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0235](Chế phẩm ví dụ 5: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K60: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0236](Chế phẩm ví dụ 6: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Natri edetat hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K40: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0237](Chế phẩm ví dụ 7: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0238](Chế phẩm ví dụ 8: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K60: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung điquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0239](Chế phẩm ví dụ 9: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích)))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K40: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0240](Chế phẩm ví dụ 10: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0241](Chế phẩm ví dụ 11: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K60: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0242](Chế phẩm ví dụ 12: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Polyvinylpyrrolidon K40: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0243](Chế phẩm ví dụ 13: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Diquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Axit xitric hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung

dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều hoặc vật chứa PFMD. Theo cách khác, dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 0,1ml đến 1ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại đơn liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

[0244](Chế phẩm ví dụ 14: dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa (3% (trọng lượng/thể tích))

trong 100ml:

Điquafosol natri: 3g

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

Natri clorua: 0,01g đến 1g

Axit xitric hydrat: 0,0001g đến 0,1g

Polyvinylpyrrolidon K90: 0,0001g đến 10g

Bạc nitrat: 0,00000001g đến 1g

yếu tố điều chỉnh độ pH: vừa đủ

Dung dịch nhãn khoa nêu trên có thể được điều chế bằng cách bổ sung diquafosol natri và các thành phần khác vào nước vô trùng tinh khiết và khuấy đủ hỗn hợp này. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa có thể được tạo ra bằng cách đưa 1ml đến 10ml dung dịch nhãn khoa nêu trên vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều. Thuốc nhỏ mắt nêu trên có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Khả năng áp dụng công nghiệp

[0245]Dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có sẵn được nhỏ vào mắt 6 lần mỗi ngày, nhưng không thể đạt được đủ hiệu quả điều trị bệnh ở một số bệnh nhân mắc bệnh khô mắt nặng ngay cả khi dung dịch nhãn khoa được dùng với liều lượng đã định và theo cách dùng đã định. Hơn thế nữa, tác dụng kỳ vọng không thể đạt được ở một số bệnh nhân do mức tuân thủ kém đối với việc nhỏ thuốc. Chế phẩm theo sáng chế thể hiện tác dụng điều trị bệnh khô mắt hiệu nghiệm hơn so với dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có và còn kỳ vọng cải thiện được mức độ tuân thủ việc nhỏ để làm giảm tần suất nhỏ thuốc. Chế phẩm theo sáng chế còn được kỳ vọng thể hiện hiệu quả điều trị tiềm năng đối với bệnh khô mắt tương đương hoặc cao hơn hiệu quả của dung dịch nhãn khoa Diquas (nhãn hiệu đã được đăng ký) hiện có với

nồng độ thấp hơn nồng độ của chúng.

[0246] Còn kỳ vọng rằng chế phẩm theo sáng chế thể hiện sức sống cao của tế bào và do đó có mức an toàn cao đối với biểu mô viêm giác-kết mạc, và không thể hiện tính kích thích thần kinh và do đó có thể cải thiện tiếp xúc rót của dung dịch nhãn khoa.

[0247] Ngoài ra, ngay cả khi chế phẩm theo sáng chế được cho phép chứa muối của bạc, muối của bạc là ổn định, và chế phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả tuyệt vời của chất bảo quản.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa nhằm để phòng ngừa hoặc điều trị mắt khô chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon được chứa trong vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều, trong đó lượng chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được nạp vào vật chứa thuốc nhỏ mắt loại nhiều liều là 1ml đến 10ml.
2. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 1, còn chứa muối của bạc.
3. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 2, trong đó muối của bạc gồm bạc nitrat.
4. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 1, chứa diquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.
5. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 1, chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.
6. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 1, chứa diquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 1,5mPa.s đến 30mPa.s.
7. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm 1, chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.
8. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa để phòng ngừa hoặc điều trị mắt khô chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và

polyvinylpyrrolidon.

9. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị mắt khô, chứa 5ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa nhỏ mắt loại nhiều liều, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

10. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị mắt khô, chứa 1ml đến 10ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

11. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị mắt khô, chứa 5ml chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được chứa trong vật chứa PFMD, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon.

12. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 đến 11, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

13. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 đến 11, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa chứa diquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

14. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 đến 11, trong đó chế phẩm nước chứa diquafosol natri ở nồng độ 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

15. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 đến 11, trong

đó chế phẩm nước chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

16. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 hoặc cao hơn.

17. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 17 đến 120.

18. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K nằm trong khoảng từ cao hơn 30 đến bằng hoặc thấp hơn 120.

19. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, chứa polyvinylpyrrolidon có trị số K bằng 90 hoặc cao hơn.

20. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nồng độ của polyvinylpyrrolidon bằng 0,001% (trọng lượng/thể tích) hoặc nhiều hơn.

21. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó nằm trong khoảng 0,0001% đến 10% (trọng lượng/thể tích).

22. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó bằng 0,01% đến 5% (trọng lượng/thể tích).

23. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó bằng 1% đến 5% (trọng lượng/thể tích).

24. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

trong đó nồng độ của điquafosol hoặc muối của nó là 3% (trọng lượng/thể tích).

25. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ pH nằm trong khoảng 6 đến 8.

26. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ pH nằm trong khoảng 7 đến 8.

27. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa là dung dịch nước vô trùng dùng trong nhãn khoa.

28. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có thể bảo quản được ở nhiệt độ trong phòng.

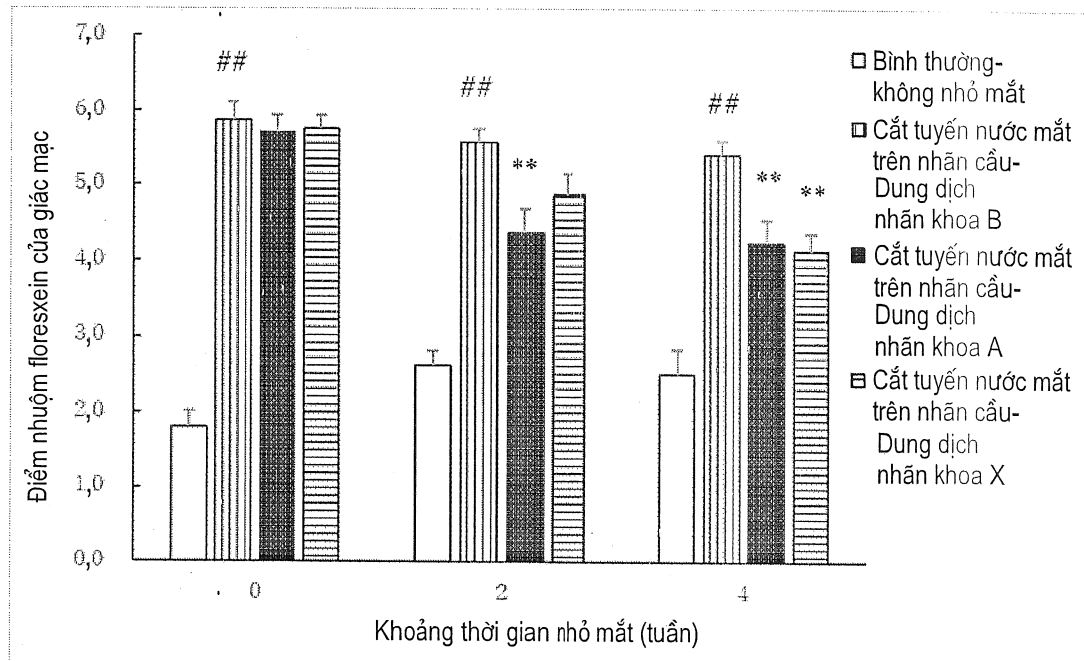
29. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 1,5mPa.s đến 30mPa.s.

30. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối của điquafosol là điquafosol natri.

31. Chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa nhằm phòng ngừa hoặc điều trị bệnh khô mắt, chứa điquafosol natri ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích), polyvinylpyrrolidon, và bạc nitrat, chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa được dùng để nhỏ vào mắt 2 lần đến 4 lần mỗi ngày với liều 1 giọt hoặc 2 giọt mỗi lần, trong đó chế phẩm nước dùng trong nhãn khoa có độ nhớt ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng 3mPa.s đến 30mPa.s.

32. Dược phẩm dùng trong nhãn khoa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 8 đến 12, còn chứa bạc nitrat.

Hình 1

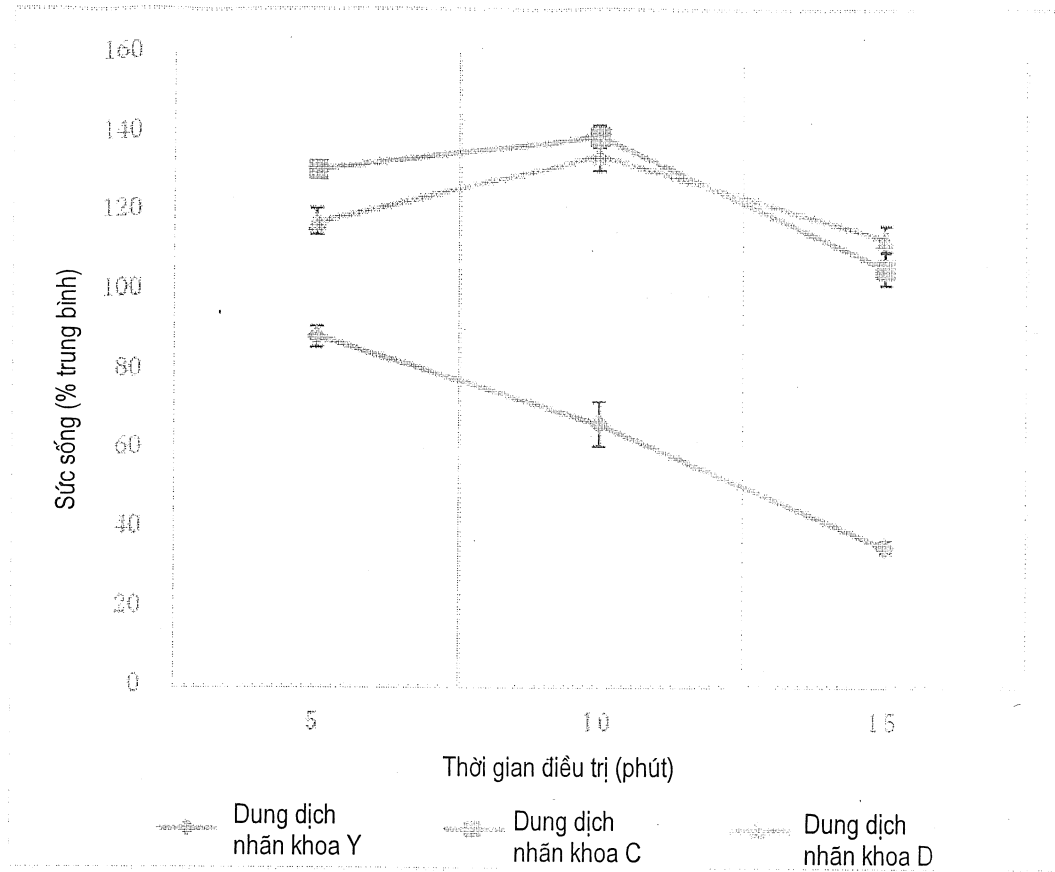


Trung bình + SE (n=8 hoặc 12)

**: $P < 0,01$ với nhóm Cắt tuyến nước mắt trên nhãn cầu - Dung dịch nhãn khoa B (thử nghiệm nhiều so sánh của Dunnett)

##: $P < 0,01$ với bình thường - không nhỏ mắt (thử nghiệm T của Student)

Hình 2



Hình 3

