



(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)   
**1-0022702**

(51)<sup>7</sup> **A61K 47/34**, 9/08, 31/5383, G02C 7/04,  
G02B 1/04, A61K 31/41, A61F 2/16,  
A61K 31/496, A61P 27/02, A61K 9/00,  
A61F 9/00

(13) **B**

(21) 1-2013-00427

(22) 10.02.2012

(86) PCT/JP2012/053054 10.02.2012

(87) WO2012/127927 27.09.2012

(30) 2011-061735 18.03.2011 JP

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.12.2013 309

(73) SEED CO., LTD. (JP)

40-2, Hongo 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138402, Japan

(72) YAMAZAKI Keiko (JP), SYOUJI Kiyoshi (JP), MATSUNAGA Toru (JP), SATO Takao (JP)

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) **KÍNH ÁP TRÒNG Y TẾ GIẢI PHÓNG THUỐC KÉO DÀI**

(57) Sáng chế đề xuất kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài thích hợp cho kính nhãn khoa, làm giảm lượng dược chất được giữ lại mà được giải phóng ban đầu so với kính áp tròng giải phóng thuốc kéo dài thông thường, nhờ đó, có thể giải phóng liều lượng có tác dụng điều trị của các dược chất trong khoảng thời gian dài theo phương thức kéo dài, cũng như có cùng mức thấm hút oxy như SHGCL thông thường. Mục đích nêu trên đạt được nhờ thiết bị y tế dùng để giải phóng thuốc kéo dài bao gồm hydrogel lưỡng tính (amphiphil) chứa thuốc, trong đó tốc độ giải phóng kéo dài là 50% trọng lượng hoặc nhỏ hơn 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài. Cụ thể, sáng chế đề cập đến kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài thích hợp cho kính nhãn khoa.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Trong điều trị dùng thuốc đối với các bệnh về mắt khác nhau, thì dùng thuốc nhỏ mắt, huyền phù, thuốc mỡ tra mắt và các loại thuốc tương tự. Có thể dùng thuốc nhỏ mắt một cách dễ dàng. Tuy nhiên, các dược chất trong thuốc nhỏ mắt được pha loãng bằng nước mắt, và được xả ra nhanh chóng thông qua các ống nước mắt. Để duy trì nồng độ hữu hiệu của thuốc, có vấn đề là có nhu cầu tăng liều lượng dược chất trong thuốc nhỏ mắt, nhu cầu tăng tần suất sử dụng thuốc nhỏ mắt hoặc nhu cầu khác. Trong trường hợp bất kỳ, các bệnh nhân phải mang gánh nặng dùng thuốc.

Trong trường hợp huyền phù và thuốc mỡ tra mắt, các dược chất có thể nằm lại trong mắt trong một khoảng thời gian dài hơn so với thuốc nhỏ mắt. Tuy nhiên, việc sử dụng huyền phù và thuốc mỡ tra mắt gây ra các tác dụng phụ, như đến gây ra sự kích ứng mắt và làm mờ trường nhìn.

Ngoài ra, thuốc nhỏ mắt, huyền phù, và thuốc mỡ tra mắt đều chắc chắn có các tác dụng phụ có hại đối với kính áp tròng, như cong vênh hoặc thay đổi. Việc sử dụng các dạng chế phẩm như vậy trong điều trị là không thích hợp cho người mang kính áp tròng.

Nhìn chung, kính áp tròng được phân loại thành kính áp tròng không chứa hàm lượng nước và kính áp tròng chứa hàm lượng nước. Đối với kính áp tròng không chứa hàm lượng nước, với mục đích cải thiện độ thấm hút oxy, các chất liệu trên cơ sở silicon thường được sử dụng làm hợp phần của các chất liệu của kính. Trong những năm gần đây, thậm chí, đối với kính áp tròng chứa hàm lượng nước, các chất liệu trên cơ sở silicon có độ thấm hút oxy cao hơn đã và đang được sử dụng làm hợp phần để đảm bảo sự an toàn cho mắt. Các kính áp tròng chứa hàm lượng nước như vậy, kính này bao gồm các chất liệu trên cơ

sở silicon trong số các hợp phần của chúng, được bán ra thị trường với tên gọi là kính áp tròng silicon hydrogel (sau đây, được gọi là SHGCL). SHGCL có độ thấm hút oxy cao, và không ức chế quá trình cung cấp oxy cho giác mạc của người đeo kính áp tròng. SHGCL còn có thể làm giảm tổn thương mắt do tình trạng thiếu oxy gây ra. Kính nhãn khoa mà tận dụng được những lợi ích trên đây được bộc lộ (xem Công bố Đơn yêu cầu cấp Patent Nhật chưa được thẩm định (KOKAI) số 2009-204770 trong vai trò là Tài liệu Patent 1, toàn bộ nội dung của chúng thì được đưa vào đây bằng cách viện dẫn một cách cụ thể): kính nhãn khoa chứa pranlukast trong vai trò là dược chất, cũng như monome chứa silicon trong vai trò là một hợp phần của nó.

Về kính áp tròng chứa dược chất và có tác dụng giải phóng dược chất theo phương thức kéo dài sau khi người đeo đeo kính áp tròng, ví dụ, kính nhãn khoa giải phóng thuốc kéo dài thì đã biết (xem Công bố Đơn yêu cầu cấp Patent Nhật chưa được thẩm định (KOKAI) số 2004-305313 trong vai trò là Tài liệu Patent 2, toàn bộ nội dung của chúng thì được đưa vào đây bằng cách viện dẫn một cách cụ thể): kính nhãn khoa giải phóng thuốc kéo dài, kính này được phối trí ở dạng hydrogel, bao gồm dược chất cation, cũng như các monome ưa nước chứa metacrylat và nhóm phosphat, và các monome chứa nguyên tử nitơ trong số các hợp phần của chúng.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu Patent

Tài liệu Patent 1: Công bố Đơn yêu cầu cấp Patent Nhật chưa được thẩm định (KOKAI) số 2009-204770

Tài liệu Patent 2: Công bố Đơn yêu cầu cấp Patent Nhật chưa được thẩm định (KOKAI) số 2004-305313

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Các vấn đề được giải quyết nhờ sáng chế

Tài liệu Patent 1 bộc lộ rằng kính nhãn khoa được mô tả trong Tài liệu Patent 1 có thể đạt được các tác dụng y học trong khoảng thời gian tương đối dài đối với bệnh về mắt do dị ứng. Tuy nhiên, Tài liệu Patent 1 không bộc lộ cách kiểm soát lượng dược chất được giải phóng theo phương thức kéo dài và vận tốc giải phóng kéo dài của kính nhãn khoa được mô tả trong Tài liệu Patent 1. Cụ thể, các tác dụng thích hợp hơn đối với việc kiểm soát vận tốc giải phóng thuốc kéo dài, tác dụng mà hợp chất silicon trong số các hợp phần của SHGCL thể hiện, thì không được đề cập. Ngoài ra, xem xét thực tế là hợp chất silicon là kỵ nước, có thể ước tính rằng lượng dược chất được đưa vào kính nhãn khoa được mô tả trong Tài liệu Patent 1 là nhỏ, và rằng kính nhãn khoa có tác dụng y học hạn chế trong điều trị.

Kính nhãn khoa giải phóng thuốc kéo dài được mô tả trong Tài liệu Patent 2 bao gồm các monome ưa nước và các monome phân cực trong vai trò là hợp phần của hydrogel, nhờ đó, có thể giải phóng các dược chất tan trong nước bên trong kính theo phương thức kéo dài sau khi người đeo kính áp tròng. Lý do là các dược chất tan trong nước được giữ trong hydrogel do các tương tác ion trong hydrogel giữa các nhóm chức ion và các dược chất tan trong nước; các dược chất tan trong nước được rửa giải vào phần nước bên trong hydrogel do phản ứng trao đổi ion ở thời điểm khi người đeo kính áp tròng; sau đó, các dược chất tan trong nước chảy vào nước mắt do phản ứng trao đổi (tác dụng bơm) giữa phần nước bên trong hydrogel và nước mắt chảy ra sau đó tới mô mắt.

Tuy nhiên, các nhóm chức ion trong hydrogel có thể phản ứng một cách dễ dàng để thay đổi trong môi trường bên ngoài, như nhiệt độ và độ pH. Vì vậy, hydrogel không thể giữ các dược chất theo phương thức ổn định. Đó là, vấn đề đối với kính nhãn khoa được mô tả trong Tài liệu Patent 2 là hiệu suất giữ lại các dược chất của kính áp tròng ở thời điểm khi kính áp tròng được đeo là thấp hơn hiệu suất giữ lại các dược chất ở thời điểm khi kính áp tròng được giữ ở nhiệt độ môi trường, và sự bùng nổ ban đầu, đây là hiện tượng mà dược chất được giải phóng ở nồng độ cao ngay sau khi người đeo bắt đầu đeo kính áp tròng, chắc chắn xảy ra. Ngoài ra, độ thấm hút oxy kém gây khó khăn cho người đeo khi đeo kính áp tròng trong một khoảng thời gian dài.

Do đó, vấn đề sẽ được giải quyết nhờ sáng chế, được thiết lập bởi các tác giả sáng chế, là đề xuất kính y tế giải phóng thuốc kéo dài thích hợp cho kính nhãn khoa, thiết bị này được thiết kế để làm giảm lượng dược chất được giữ lại mà được giải phóng ban đầu so với kính áp tròng giải phóng thuốc kéo dài thông thường, nhờ đó, có thể giải phóng liều lượng có tác dụng điều trị của các dược chất trong khoảng thời gian dài theo phương thức kéo dài, cũng như có cùng mức thấm hút oxy như SHGCL thông thường.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề trên đây, các tác giả sáng chế cho rằng thật là quan trọng khi kiểm soát lượng dược chất chảy vào nước mắt do tác dụng bơm sau khi các dược chất được giải phóng bằng phản ứng trao đổi ion vào phần nước bên trong hydrogel. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã đi đến chỗ nhận ra rằng, nếu hiệu suất trao đổi giữa phần nước bên trong hydrogel và nước mắt được hạ thấp, thì lượng dược chất chảy ra có thể được kiểm soát theo một phương thức hữu hiệu.

Nhờ các nghiên cứu sâu rộng, các tác giả sáng chế nhận thức được rằng, bằng cách để cho hydrogel lưỡng tính (amphiphil), chất này bao gồm đơn vị ưa nước chứa nhóm ion và đơn vị kỵ nước là hợp chất silicon, giữ các dược chất tan trong nước, việc giải phóng các dược chất tan trong nước được giữ bằng liên kết ion với nhóm ion có thể được kiểm soát bằng tác dụng đẩy đối với đơn vị kỵ nước. Các tác giả sáng chế còn đưa ra giả thiết rằng có thể kiểm soát vận tốc giải phóng kéo dài của các dược chất tan trong nước bằng cách kiểm soát chế phẩm của các đơn vị ưa nước và đơn vị kỵ nước.

Tuy nhiên, khi monome ion được sử dụng làm đơn vị ưa nước, thì thật là khó khăn để làm cho monome ion tương hợp với monome chứa silicon mà được sử dụng làm đơn vị kỵ nước bởi vì monome ion có độ ưa nước khá cao. Các tác giả sáng chế còn thực hiện việc nghiên cứu và phát triển, và phát hiện ra dạng kết hợp của monome ion và monome chứa silicon mà có độ tương hợp cao, và đã thành công trong việc tạo ra dung dịch monome đồng nhất bằng cách sử dụng dạng kết hợp này. Bằng cách sử dụng hydrogel lưỡng tính (amphiphil) thu được bằng cách copolyme hóa dung dịch monome, các tác giả sáng chế đã thành công trong việc tạo ra dụng cụ y tế giải phóng thuốc kéo dài thích hợp

cho kính nhãn khoa, dụng cụ này được thiết kế để làm giảm lượng dược chất được giữ lại mà được giải phóng ban đầu so với kính áp tròng giải phóng thuốc kéo dài thông thường, nhờ đó, có thể giải phóng liều lượng có tác dụng điều trị của các dược chất trong khoảng thời gian dài theo phương thức kéo dài, cũng như có cùng mức thấm hút oxy như SHGCL thông thường. Sáng chế này được hoàn thành trên cơ sở những phát hiện được mô tả trên đây.

Vì vậy, theo sáng chế, giải pháp được đề cập là kính y tế giải phóng thuốc kéo dài chứa hydrogel lưỡng tính (amphiphil) dùng để giữ lại dược chất, trong đó tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.

Tốt hơn, nếu tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 25% trọng lượng bốn giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.

Tốt hơn, nếu hydrogel lưỡng tính (amphiphil) chứa copolyme của monome chứa silicon và monome ion.

Tốt hơn, nếu monome chứa silicon chứa một, hai, hoặc ba nhóm monoalkylsiloxyl, nhóm dialkylsiloxyl hoặc nhóm trialkylsiloxyl.

Tốt hơn, nếu monome ion chứa monome anion.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, những gì được đề cập là phương pháp giải phóng thuốc kéo dài của việc giải phóng theo phương thức kéo dài một dược chất mà sử dụng hydrogel lưỡng tính (amphiphil) giữ lại dược chất này, theo đó, tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 25% trọng lượng bốn giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu, và nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.

Các hiệu quả của sáng chế

Vì kính y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế được làm từ hydrogel lưỡng tính (amphiphil), ví dụ, chất này là hydrogel lưỡng tính (amphiphil) chứa đơn vị ưa nước chứa nhóm ion và đơn vị kỵ nước là hợp chất silicon, vận tốc giải phóng kéo dài của dược

chất tan trong nước được giữ lại bằng liên kết ion với nhóm ion có thể được kiểm soát bằng tác dụng đẩy đối với đơn vị kỵ nước.

Trong kính y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế, đơn vị kỵ nước có một cấu hình cụ thể. Do đó, trong khi giữ cùng một mức thấm hút oxy như SHGCL thông thường, có thể giải phóng liều lượng có tác dụng điều trị của các dược chất trong khoảng thời gian dài theo phương thức kéo dài. Do vậy, ví dụ, nếu kính y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế được sử dụng làm thiết bị dùng cho mắt, bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi bệnh về mắt có thể đeo thiết bị dùng cho mắt trong một khoảng thời gian dài, ví dụ, trong khoảng thời gian từ 72 giờ trở lên liên tiếp, để chữa lành bệnh này.

Trong trường hợp thiết bị dùng cho mắt được làm từ monome chứa silicon như được mô tả trong Tài liệu Patent 1, tính giãn nở của nước giảm xuống, gây khó khăn trong việc tiếp nhận các dược chất tan trong nước. Ngược lại, thiết bị dùng cho mắt mà trên cơ sở thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế thì chứa monome ion có độ tương hợp cao với monome chứa silicon, trong số các hợp phần của chúng. Do đó, thiết bị dùng cho mắt có thuộc tính ngậm nước cao (khả năng hấp thụ nước), và có thể thu bắt các dược chất một cách dễ dàng. Một ưu điểm khác là liên kết ion với monome ion làm cho các dược chất bị giữ lại khó được giải phóng theo phương thức kéo dài. Ngoài ra, lượng dược chất bị giữ lại có thể được điều chỉnh trên cơ sở lượng monome ion được trộn.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là biểu đồ biểu thị tốc độ giải phóng thuốc kéo dài ở nhiệt độ được đo (nhiệt độ môi trường) là 25 độ C.

Fig.2 là biểu đồ biểu thị tốc độ giải phóng thuốc kéo dài ở nhiệt độ được đo (nhiệt độ môi trường) là 37 độ C.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Phương thức thực hiện sáng chế

Thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế là thiết bị bao gồm hydrogel lưỡng tính (amphiphil) giữ lại dược chất. Trong thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế, tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu. Ưu tiên là tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 25% trọng lượng bốn giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu, và là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.

Tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất được trình bày ở dạng tỷ lệ phần trăm theo khối lượng (% trọng lượng), và được tính bằng công thức tỷ lệ dưới đây:

Tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất (% trọng lượng) = (Lượng dược chất được giải phóng sau khoảng thời gian được xác định trước đã trôi qua / Tổng lượng dược chất bị giữ lại)  $\times$  100

Tổng lượng dược chất bị giữ lại được tính là trị số thu được bằng cách chìm thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế trong dung môi mà trong đó dược chất có thể hòa tan một cách dễ dàng; lấy thiết bị ra ở thời điểm 24 giờ sau khi thiết bị này bị giữ trong đó; và xác định lượng dược chất trong chất dịch chìm bằng cách sử dụng phổ sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) và các phương pháp đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, như phương pháp đường chuẩn và phương pháp tiêu chuẩn bên trong.

Lượng dược chất được giải phóng sau một khoảng thời gian được xác định trước đã trôi qua được tính là trị số thu được bằng cách chìm thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế trong dung dịch muối; lấy mẫu chất dịch chìm sau khoảng thời gian được xác định trước đã trôi qua; và xác định lượng dược chất trong chất dịch chìm theo một phương pháp thông thường đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng HPLC.

Tổng lượng dược chất bị giữ lại, cũng như lượng dược chất được giải phóng sau một khoảng thời gian được xác định trước đã trôi qua, có thể được tính bằng phương pháp được nêu chi tiết theo các ví dụ như được đề cập sau đây.

Hydrogel lưỡng tính (amphiphil) mà cấu thành thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế thì không bị giới hạn gì cụ thể miễn là tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu. Ví dụ, hydrogel lưỡng tính (amphiphil) có thể bao gồm copolyme của monome chứa silicon và monome ion. Trong trường hợp này, trong hydrogel lưỡng tính (amphiphil), monome chứa silicon đóng vai trò là đơn vị kỵ nước, trong khi monome ion đóng vai trò là đơn vị ưa nước.

Monome ion mà đóng vai trò là đơn vị ưa nước thì không bị giới hạn gì cụ thể miễn là monome ion bao gồm nhóm chức ion, và tương hợp với monome chứa silicon. Ví dụ, monome ion có thể bao gồm monome chứa nhóm ion trong mạch bên. Theo sáng chế, tốt hơn, nếu sử dụng monome anion; tốt hơn nữa, nếu, trong số các monome anion, monome chứa nhóm carboxyl được sử dụng. Trong một ví dụ cụ thể, các monome ion bao gồm: axit (met)acrylic; axit 2-(met) acryloyloxyetyl succinic; axit 2-(met)acryloyloxyetyl hexahydrophthalic; axit 2-(met)acryloyloxyetyl phthalic; và axit 2-(met)acryloyloxyetyl-2-hydroxyetyl-phthalic. Có thể sử dụng các chất trên đây một cách độc lập, hoặc có thể sử dụng từ hai chất trở lên trong số các chất trên đây ở dạng kết hợp.

Monome ion, đây là đơn vị ưa nước, có khả năng tạo liên kết ion với dược chất tan trong nước chứa các nhóm ion sẽ được bắt cặp, và giữ dược chất trong hydrogel lưỡng tính (amphiphil). Tốt hơn, nếu lượng monome ion được trộn nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng. Nếu lượng này nhỏ hơn 1% trọng lượng, thì lượng dược chất tan trong nước được giữ trong hydrogel là nhỏ đến nỗi không thể thực hiện được việc điều trị hữu hiệu. Nếu lượng này vượt quá 20% trọng lượng, tính ổn định hình dạng và độ bền cơ học của hydrogel giảm. Xem xét thực tế trên đây, tốt hơn nữa, nếu lượng monome ion được trộn nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng.

Monome chứa silicon mà đóng vai trò là đơn vị kỵ nước là monome mà cấu trúc phân tử của nó bao gồm hợp chất silicon trong vai trò là hợp phần copolyme hóa. Trong sáng chế này, tốt hơn, nếu monome này là monome chứa silicon mà cấu trúc phân tử của nó bao gồm nhóm alkylsiloxyl.

Thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế bao gồm monome chứa silicon trong vai trò là đơn vị kỵ nước, điều này giúp cải thiện độ thấm hút oxy của thiết bị, cũng như làm giảm hiệu suất trao đổi giữa phần nước trong hydrogel lưỡng tính (amphiphil) và nước mắt với sự trợ giúp của tác dụng đẩy đối với đơn vị kỵ nước. Kết quả là, lượng được chất chảy vào nước mắt bị ức chế. Cụ thể, tính kỵ nước của monome chứa silicon có thể đem lại mức tác dụng ức chế cao. Ngoài ra, monome chứa silicon mà cấu trúc phân tử của nó bao gồm nhóm alkylsiloxyl có thể gây ra rào cản không gian cao, làm cho việc ức chế hiệu suất trao đổi theo phương thức hữu hiệu hơn là có thể.

Để nâng cao hiệu quả ức chế hiệu suất trao đổi giữa phần nước bên trong hydrogel lưỡng tính (amphiphil) và nước mắt, tốt hơn, nếu con số các nhóm alkyl trong nhóm alkylsiloxyl mà monome chứa silicon chứa là lớn hơn hoặc bằng “mono,” càng tốt hơn, nếu lớn hơn hoặc bằng “di,” và càng tốt hơn nữa, nếu lớn hơn hoặc bằng “tri”. Vì cùng một lý do, con số các nhóm alkylsiloxyl là một, hai hoặc ba.

Trong một ví dụ cụ thể, các monome chứa silicon, ví dụ, bao gồm:  $\alpha$ -mono(metacryloyloxymethyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha,\omega$ -di(metacryloxymethyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha$ -mono(3-metacryloyloxypropyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha,\omega$ -di(3-metacryloyloxypropyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha$ -mono(3-metacryloyloxybutyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha,\omega$ -di(3-metacryloyloxybutyl)polydimethylsiloxan;  $\alpha$ -monovinylpolydimethylsiloxan;  $\alpha,\omega$ -divinylpolydimethylsiloxan; 3-tris(trimethylsiloxyl)silylmethyl(met)acrylat; 3-tris(trimethylsiloxyl)silylpropyl(met)acrylat; 3-methylbis(trimethylsiloxyl)silylmethyl(met)acrylat; 3-methylbis(trimethylsiloxyl)silylpropyl(met)acrylat; 3-trimethylsiloxyl dimethylsilylmethyl(met)acrylat; 3-trimethylsiloxyl dimethylsilylpropyl(met)acrylat; và 3-methyldimethoxysilylpropyl(met)acrylat. Các chất trên đây có thể được dùng đến một cách độc lập, hoặc có thể sử dụng từ hai chất trở lên trong số các chất trên đây ở dạng kết hợp.

Tốt hơn, nếu lượng monome chứa silicon được trộn là nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng. Nếu lượng này là nhỏ hơn 1% trọng lượng, thì tính kỵ nước là yếu đến nỗi không thể ức chế được hiệu suất trao đổi. Nếu lượng này vượt quá 25% trọng lượng, thì tính tương hợp với monome ưa nước giảm xuống, không thể thu được dung dịch đồng nhất ở thời điểm khi monome được điều chế. Xem xét thực tế trên đây, tốt hơn nữa, nếu lượng monome chứa silicon được trộn nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng.

Trong quy trình chế tạo thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế, ngoài các hợp phân trên đây ra, có thể sử dụng monome liên kết chéo. Trong một ví dụ cụ thể, các monome liên kết chéo bao gồm: etylenglycoldi(met)acrylat; metylenbis(met)acrylamit; 2-hydroxy-1,3-di(met)acryloxypropan; và trimetylolpropantri(met)acrylat. Tốt hơn, nếu lượng monome liên kết chéo được trộn là nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 4,0% trọng lượng so với tổng lượng monome được sử dụng. Việc trộn monome liên kết chéo giúp cho việc tạo thành cấu trúc mạng lưới của hydrogel và việc điều chỉnh độ bền cơ học.

Trong quy trình chế tạo thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế, với mục đích điều chỉnh các thuộc tính vật lý của thiết bị như tỷ lệ hàm lượng nước, hệ số phân tán, và lượng dược chất được giữ lại, có thể sử dụng monome có thể copolyme hóa được phụ thêm tùy ý. Các monome có thể copolyme hóa được tùy ý có thể được trộn mà không bị giới hạn gì cụ thể miễn là các monome có tính tương hợp với monome ion và monome silicon. Ví dụ, các monome có thể copolyme hóa được bao gồm: metyl(met)acrylat; 2-hydroxyetyl (met) acrylat; 2- hydroxypropyl(met)acrylat; isobutyl(met)acrylat; 2, 2, 2-trifloetyl(met)acrylat; và xyclohexyl(met)acrylat.

Thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế có thể được sản xuất bằng sự kết hợp của các bước đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Mặc dầu không bị giới hạn gì cụ thể, ví dụ, có thể tiến hành các bước dưới đây:

bước bổ sung chất khởi đầu quá trình polyme hóa vào hỗn hợp của các monome mà cấu thành hydrogel lưỡng tính (amphiphil), và tạo ra hỗn hợp monome lỏng bằng cách khuấy và hòa tan; bước đặt hỗn hợp monome lỏng thu được vào khuôn dập mong muốn để thu

được copolyme thông qua phản ứng copolyme hóa; bước làm nguội copolyme, tách copolyme khỏi khuôn dập, và cắt và đánh bóng copolyme nếu cần thiết sau đó là thu được hydrogel thông qua sự phong thủy hợp của copolyme được tạo ra; và bước tạo ra thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài, thiết bị này giữ lại được chất bên trong hydrogel, bằng cách chìm hydrogel thu được trong dung dịch mà trong đó được chất được hòa tan.

Về chất khởi đầu quá trình polyme hóa, có thể sử dụng rộng rãi những loại đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, có thể sử dụng các chất dưới đây: các chất khởi đầu quá trình polyme hóa trên cơ sở peroxit, như lauroyl peroxit, cumen hydroperoxit, và benzoyl peroxit, đây là chất khởi đầu quá trình polyme hóa gốc tiêu biểu; và các chất khởi đầu quá trình polyme hóa trên cơ sở azo, như azobisdimethylvaleronitril và azobisisobutyronitril. Lượng chất khởi đầu quá trình polyme hóa được bổ sung thì không bị giới hạn gì cụ thể miễn là lượng này là đủ để thúc đẩy phản ứng copolyme hóa các monome. Ví dụ, tốt hơn, nếu lượng chất khởi đầu quá trình polyme hóa được bổ sung là nằm trong khoảng từ 10 ppm đến 7.000 ppm so với tổng lượng của các monome.

Ví dụ, có thể thực hiện bước tạo ra copolyme bằng cách cho hỗn hợp monome lỏng vào khuôn dập của thiết bị y tế, thiết bị này được làm từ nhựa và các chất tương tự; làm tăng nhiệt độ theo các giai đoạn, hoặc một cách liên tục, trong khoảng từ 25 đến 120 độ C trong buồng ổn nhiệt hoặc các thiết bị tương tự; và hoàn thành phản ứng polyme hóa trong khoảng thời gian từ 5 đến 120 giờ. Về sự copolyme hóa, có thể sử dụng tia cực tím, tia điện tử, tia gamma, hoặc các yếu tố tương tự.

Ví dụ, bước tạo ra copolyme có thể áp dụng phương pháp polyme hóa dung dịch, phương pháp này được thực hiện bằng cách bổ sung các loại dung môi khác nhau vào hỗn hợp monome lỏng. Các dung môi mà có thể được sử dụng cho phương pháp polyme hóa dung dịch thì không bị giới hạn gì cụ thể miễn là các dung môi là những loại đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này trong vai trò là dung môi được sử dụng trong phương pháp polyme hóa dung dịch. Ví dụ, các dung môi bao gồm: nước; tetrahydrofuran; glycerin; dimethylformamit; dimethyl sulfoxit; và 1,4-dioxan. Lượng dung môi được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 60% trọng lượng so

với tổng lượng của các monome. Tuy nhiên, vì mục đích đảm bảo rằng thiết bị y tế thu được cuối cùng có hình dạng tốt nhất, tốt hơn, nếu lượng này nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 40% trọng lượng.

Ví dụ, có thể thực hiện bước tạo ra hydrogel bằng cách làm nguội khuôn dập sau khi phản ứng copolyme hóa xuống đến nhiệt độ môi trường; tách copolyme khỏi khuôn dập; cắt và đánh bóng copolyme nếu cần thiết; và sau đó, đưa copolyme vào quy trình làm phòng thủy hợp để thu được hydrogel. Về chất dịch (chất dịch làm phòng) mà được sử dụng cho bước này, có thể sử dụng một cách rộng rãi những loại đã biết đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, các chất dịch bao gồm nước, dung dịch muối và chất đệm đẳng trương. Có thể thực hiện việc xử lý làm phòng dành cho phương pháp làm phòng thủy hợp, ví dụ, bằng cách chìm copolyme trong chất dịch làm phòng mà được gia nhiệt đến 60 đến 100 độ C trong một khoảng thời gian nhất định. Việc xử lý làm phòng giúp loại các monome chưa phản ứng được chứa trong polymer ra.

Ví dụ, có thể thực hiện bước tạo ra thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài bằng cách chìm hydrogel thu được bằng phương pháp xử lý làm phòng trong dung dịch mà trong đó dược chất được hòa tan. Dược chất mà được sử dụng trong quy trình chế tạo thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế được giữ bên trong hydrogel bằng liên kết ion với nhóm ion, nhóm này được cung cấp bởi monome ion. Do đó, dược chất được sử dụng thì được xác định trên cơ sở các thuộc tính của monome ion. Tuy nhiên, tốt hơn, nếu dược chất được sử dụng là dược chất tan trong nước. Trong sáng chế, về monome ion, tốt hơn, nếu sử dụng monome anion. Do đó, tốt hơn, nếu dược chất tan trong nước có cấu trúc chứa nhóm chức cation.

Về dược chất tan trong nước mà bao gồm nhóm chức cation, chất dưới đây được ưu tiên: dược chất mà về phương diện nội phân tử bao gồm ít nhất một bazơ amoni bậc bốn, hoặc bazơ amin từ bậc một đến bậc ba. Cụ thể hơn là, các dược chất tan trong nước bao gồm ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin và gatifloxacin.

Các dung môi mà được sử dụng để hòa tan dược chất bao gồm nước, các dung môi ưa nước và các dung môi hỗn hợp của nước và các dung môi ưa nước. Ví dụ, các dung

môi ưa nước bao gồm các rượu, như etanol, metanol, isopropanol, và n-butanol; và dimethyl sulfoxit.

Nồng độ của dược chất trong dung dịch dược chất, dung dịch này là thu được bằng cách hòa tan dược chất trong dung môi, thì không bị giới hạn gì cụ thể miễn là lượng này có thể được giữ lại bằng hydrogel lưỡng tính (amphiphil), hoặc lớn hơn mức mà hydrogel lưỡng tính (amphiphil) có thể giữ lại. Ví dụ, nồng độ này có thể được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này ấn định một cách thích hợp trên cơ sở tính tan của dược chất, nồng độ hữu hiệu thấp nhất, mà ở mức đó, các tác dụng y học xuất hiện, nồng độ an toàn tối đa, khoảng thời gian giải phóng dược chất, khoảng thời gian sử dụng thiết bị, hoặc các yếu tố tương tự.

Có thể tạo thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài của sáng chế thành các hình dạng khác nhau, và áp dụng nó trong các lĩnh vực khác nhau. Cụ thể hơn là, có thể biến thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài thành kính áp tròng khi mà hình dạng của nó được xử lý để điều chỉnh theo độ cong của màng trước của mắt. Ngoài ra, về thiết bị dùng cho mắt có hình vòng mà được điều chỉnh theo độ cong của phần màng cứng, có thể biến thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài thành kính nội nhãn (intraocular lens-IOL) khi mà hình dạng của nó được xử lý cho hợp với hình dạng bên trong mắt. Nếu hình dạng của thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài được tạo thành tấm, thì thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài có thể đóng vai trò là miếng dán vào da, như thuốc đắp. Nếu hình dạng của thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài được tạo thành viên nang, thì thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài có thể đóng vai trò là tác nhân được dùng qua đường miệng hoặc các tác nhân tương tự.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở phần các ví dụ.

Dung dịch monome của thiết bị y tế theo các ví dụ và các ví dụ so sánh của sáng chế được điều chế theo lượng chế phẩm được thể hiện trong bảng 1, và được khuấy trong một giờ với việc thay thế nitơ đủ. Sau khi khuấy, mỗi hỗn hợp monome lỏng được rót vào

khuôn dập dùng cho kính mắt. Sau đó, nhiệt độ được tăng lên trong khoảng từ 50 đến 100 độ C trong 25 giờ, và thu được polyme. Sau khi polyme thu được được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, thì lấy polyme ra khỏi khuôn. Sau đó, polyme được nhúng trong nước cất ở 80 độ C trong bốn giờ, nhờ đó, cho được polyme vào quy trình làm phòng thủy hợp. Các thiết bị y tế thu được đều là hydrogel không màu và trong suốt.

Dìm các thiết bị y tế này trong 10ml dung dịch dược chất mà đã được điều chế trước theo lượng chế phẩm được thể hiện trong bảng 1, ở 25 độ C trong 48 giờ sao cho được chất cation được giữ lại. Sau đó, các thiết bị y tế được đánh giá theo các khía cạnh dưới đây.

#### Đo tỷ lệ hàm lượng nước

Sau khi làm phòng các thiết bị y tế và lau hết lượng nước dư, thì đo trọng lượng ( $W_1$ ) của các thiết bị chứa nước. Sau đó, làm khô các thiết bị y tế trong máy sấy qua đêm ở 60 độ C. Trọng lượng ( $W_2$ ) của các thiết bị đã được làm khô được đo. Trên cơ sở mỗi trọng lượng của thiết bị, tính tỷ lệ hàm lượng nước.

Tỷ lệ hàm lượng nước (tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng) =  $[(W_1 - W_2)/W_1] \times 100$

#### Đánh giá lượng dược chất được giữ lại

Dìm các thiết bị y tế trong 10ml metanol ở 25 độ C, và để trong đó trong 24 giờ. Sau khi lấy các thiết bị ra, xác định lượng dược chất được chứa trong metanol bằng cách sử dụng HPLC (JASCO Corporation; Column Phenomenex Luna C18 5 $\mu$  150 $\times$ 4,6mm). Các trị số thu được được sử dụng làm lượng của các dược chất được giữ lại.

#### Đánh giá hiệu suất giải phóng thuốc kéo dài

Dìm các thiết bị y tế trong 10ml dung dịch muối ở 25 hoặc 37 độ C. Đối với mỗi thiết bị y tế, sau khoảng thời gian được xác định trước (4, 8, 24, hoặc 72 giờ) trôi qua, chất dịch dìm được lấy mẫu; lượng dược chất được chứa trong chất dịch dìm được xác định bằng cách sử dụng HPLC (JASCO Corporation; Column Phenomenex Luna C18 5 $\mu$  150 $\times$ 4,6mm). Các trị số thu được được biểu đạt ở dạng tỷ lệ phần trăm so với tổng lượng dược chất bị giữ lại, và hiệu suất giải phóng thuốc kéo dài được đánh giá.

Tốc độ giải phóng kéo dài (%) = (Lượng dược chất được giải phóng theo phương thức kéo dài sau mỗi khoảng thời gian trôi qua / Tổng lượng dược chất bị giữ lại)  $\times 100$

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

Bảng 1, và các Fig.1 và 2 biểu thị các kết quả của phép đánh giá đối với các thiết bị y tế thu được. Trong các ví dụ 1 đến 3, sự bùng nổ ban đầu bị kìm lại. Ngoài ra, hiện tượng giải phóng kéo dài của dược chất là có thể xảy ra trong 72 giờ, cho thấy rằng hiệu suất giải phóng kéo dài của dược chất đang nằm trong vòng kiểm soát.

Trong ví dụ so sánh 1, không thể giữ lại được lượng dược chất đủ về phương diện trị liệu. Có thể giả thiết rằng kết quả như vậy là do monome ion không được đưa vào như là hợp phần của thiết bị y tế.

Trong ví dụ so sánh 2, không thể kiểm soát được việc giải phóng dược chất. Có thể giả thiết rằng kết quả như vậy là do monome chứa silicon không được đưa vào như là hợp phần của thiết bị y tế.

Như đã được mô tả trên đây, theo sáng chế, vì monome ion được lấy vào như là hợp phần của thiết bị y tế giải phóng thuốc kéo dài, nên có thể giữ lại liều lượng có tác dụng điều trị của các dược chất. Ngoài ra, vì monome chứa silicon được đưa vào, nên có thể kiểm soát được lượng dược chất được giữ lại mà được giải phóng, cũng như có thể giải phóng các dược chất theo phương thức kéo dài trong khoảng thời gian dài mà kìm giữ được sự bùng nổ ban đầu.

Bảng 1

|                                    |                                          |         | Ví dụ 1               | Ví dụ 2               | Ví dụ 3               | Ví dụ so<br>sánh 1    | Ví dụ so<br>sánh 2    |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Chế phẩm<br>hydrogel               | Monome<br>chứa<br>nhóm ion               | MAA     | 10                    | 10                    | 10                    | -                     | 10                    |
|                                    |                                          | HOMS    | -                     | 5                     | -                     | -                     | -                     |
|                                    | Monome<br>chứa<br>nhóm<br>silyl          | TM0701  | 10                    | 10                    | -                     | 10                    | -                     |
|                                    |                                          | FM0711  | -                     | 5                     | -                     | -                     | -                     |
|                                    |                                          | STA0198 | -                     | -                     | 10                    | -                     | -                     |
|                                    | Monome<br>có thể<br>copolyme<br>hóa được | 8F      | 30                    | -                     | 25                    | 20                    | -                     |
|                                    |                                          | DMAA    | 20                    | -                     | -                     | -                     | -                     |
|                                    |                                          | NVP     | -                     | 10                    | 30                    | 44,5                  | -                     |
|                                    |                                          | HEMA    | 34,5-                 | 44                    | 24,5                  | 25                    | 75                    |
|                                    |                                          | DNBAAm  | -                     | 15                    | -                     | -                     | -                     |
|                                    | Chất liên<br>kết chéo                    | EDMA    | 0,5                   | -                     | 0,5                   | 0,5                   | 3                     |
|                                    |                                          | 1,9-NDA | -                     | 1                     | -                     | -                     | 12                    |
|                                    | Chất khởi<br>đầu (bên<br>ngoài)          | AIBN    | 0,3                   | 0,3                   | 0,3                   | 0,3                   | 0,3                   |
| Chế phẩm<br>dung dịch<br>dược chất | Ofloxacin                                |         | 0,3                   | -                     | 0,3                   | 0,3                   | 0,3                   |
|                                    | Gatifloxacin                             |         | -                     | 0,3                   | -                     | -                     | -                     |
|                                    | Natri clorua                             |         | 0,85                  | 0,85                  | 0,85                  | 0,85                  | 0,85                  |
|                                    | Axit clohydric                           |         | Lượng<br>thích<br>hợp | Lượng<br>thích<br>hợp | Lượng<br>thích<br>hợp | Lượng<br>thích<br>hợp | Lượng<br>thích<br>hợp |
|                                    | Nước tinh khiết                          |         | 100ml                 | 100ml                 | 100ml                 | 100ml                 | 100ml                 |
| Kết quả<br>đánh giá                | Tỷ lệ hàm lượng nước                     |         | 36                    | 34                    | 38                    | 32                    | 38                    |
|                                    | Lượng dược chất bị                       |         | 43572                 | 47032                 | 23788                 | 9018                  | 39700                 |

|            |                                           |            |     |     |     |     |      |
|------------|-------------------------------------------|------------|-----|-----|-----|-----|------|
|            | kìm giữ (µg/g)                            |            |     |     |     |     |      |
|            | Tốc độ<br>giải<br>phóng kéo<br>dài (25°C) | Sau 4 giờ  | 7%  | -   | -   | 27% | 68%  |
|            |                                           | Sau 8 giờ  | 13% | -   | -   | 38% | 86%  |
|            |                                           | Sau 24 giờ | 32% | -   | -   | 69% | 100% |
|            |                                           | Sau 72 giờ | 76% | -   | -   | 86% | -    |
|            | Tốc độ<br>giải<br>phóng kéo<br>dài (27°C) | Sau 4 giờ  | 7%  | 22% | 24% | 28% | 81%  |
|            |                                           | Sau 8 giờ  | 14% | 29% | 35% | 40% | 95%  |
|            |                                           | Sau 24 giờ | 37% | 42% | 53% | 70% | 100% |
| Sau 72 giờ |                                           | 78%        | 68% | 88% | 91% | -   |      |

Ý nghĩa của các chữ viết tắt trong các ví dụ và các ví dụ so sánh là như sau:

MAA; axit metacrylic

MOESA; axit 2- metacryloyloxyetyl suxinic

TM0701; Silaplane TM-0701 (do Chisso Corporation sản xuất; 3- tris (trimetylsiloxy) silylpropylmetacrylat)

FM0711; Silaplane FM-0711 (do Chisso Corporation sản xuất: metacryloyl oxypolydimetylsiloxan cuối)

SIA0198: 3-metyldimetoxy silylpropylacrylat (do Gelest, Inc sản xuất)

8F: 1H, 1H, 5H-octaflopentyl acrylat

DMAA; dimetylacrylamit

NVP; N-vinylpyrrolidon

HEMA; 2-hydroxyetyl metacrylat

DNBAAm; N,N-di-n-butyl metacrylamit

EDMA; etylen glycol dimetacrylat

1,9-NDA; 1,9-nonan diol dimetacrylat

AIBN; azobisisobutyronitril

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài chứa hydrogel lưỡng tính (amphiphil) dùng để giữ lại dược chất tan trong nước chứa nhóm chức cation, trong đó tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng 24 giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu, và hydrogel lưỡng tính (amphiphil) là copolyme thu được thông qua phản ứng copolyme hóa đối với hỗn hợp monome lỏng chứa 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng của monome chứa silicon và 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng monome anion chứa nhóm carboxyl.
2. Kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài theo điểm 1, trong đó tốc độ giải phóng kéo dài của dược chất là nhỏ hơn hoặc bằng 25% trọng lượng bốn giờ sau khi hiện tượng giải phóng dược chất bắt đầu.
3. Kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài theo điểm 1, trong đó hỗn hợp monome lỏng còn chứa monome liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 4,0% trọng lượng so với tổng lượng monome được sử dụng.
4. Kính áp tròng y tế giải phóng thuốc kéo dài theo điểm 1, trong đó hydrogel lưỡng tính chứa monome chứa silicon bao gồm từ 1 đến 3 nhóm monoalkylsiloxyl, dialkylsiloxyl, hoặc trialkylsiloxyl.

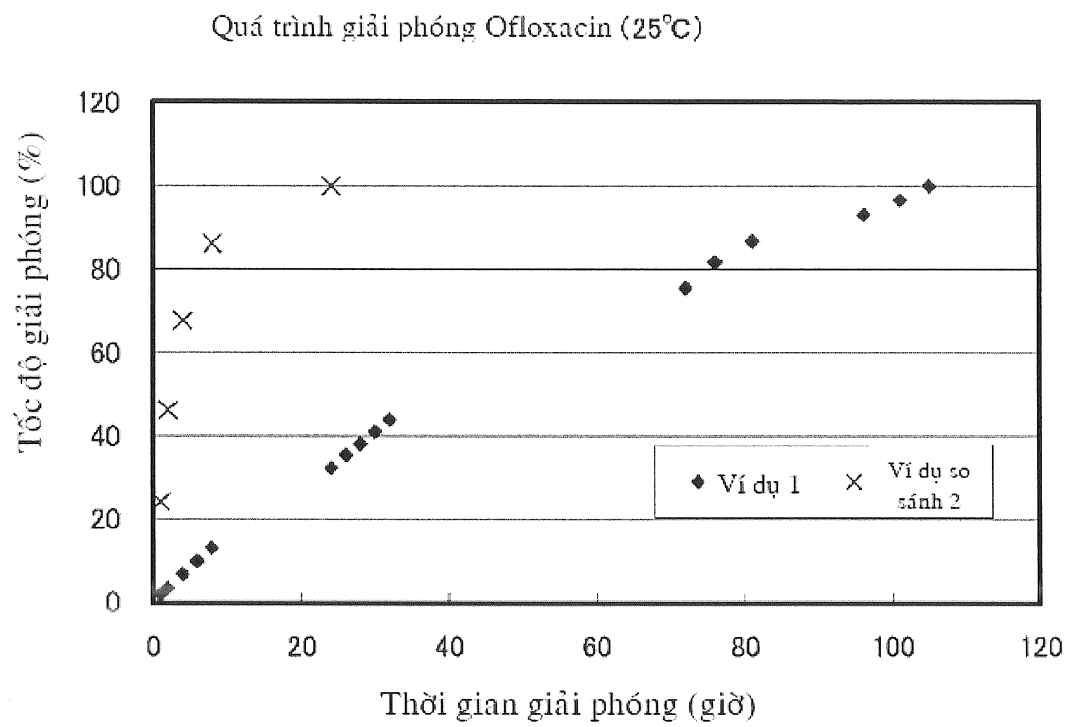


Fig. 1

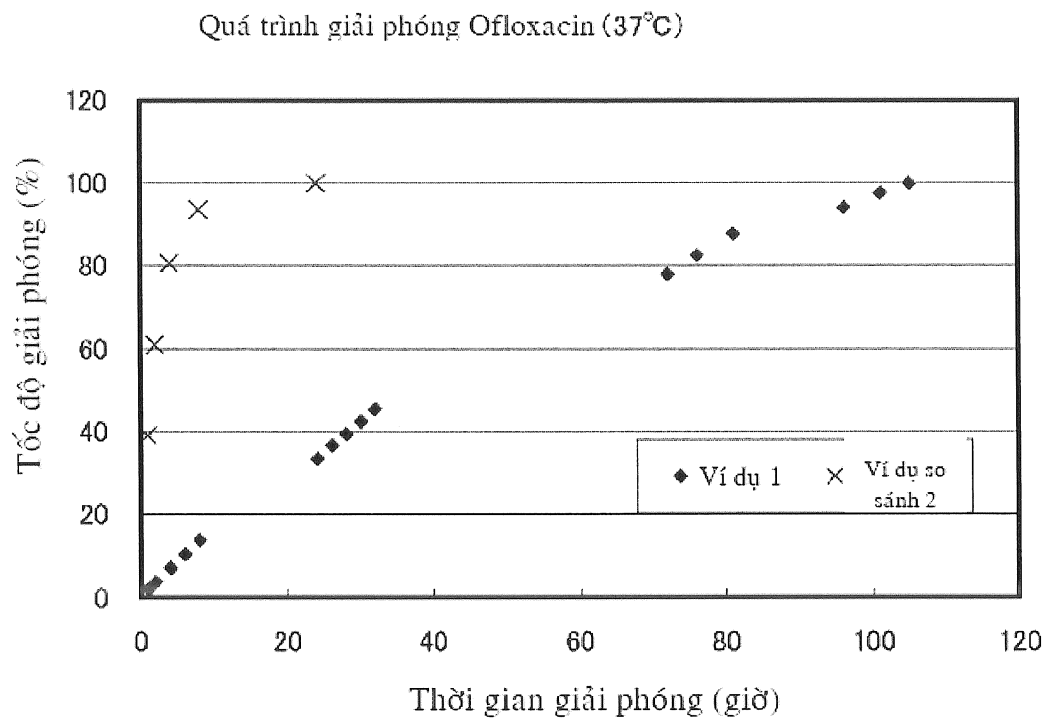


Fig. 2