



(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)



1-0023311

(51)⁷ A61K 45/00; A61P 27/02; A61K
31/675; A61K 31/728

(13) B

(21) 1-2013-01110

(22) 09/09/2011

(86) PCT/JP2011/070578 09/09/2011

(87) WO2012/033189 15/03/2012

(30) 2010-203198 10/09/2010 JP

(45) 27/04/2020 385

(43) 26/08/2013 305A

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

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651,
Japan

(72) SHICHIJO, Yuko (JP); DOTA, Atsuyoshi (JP); NAGANO Takashi (JP);
NAKAMURA Masatsugu (JP); SAKAMOTO Asuka (JP)

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

(54) DUNG DỊCH TRA MẮT CHỨA CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ P2Y₂ VÀ AXIT
HYALURONIC HOẶC MUỐI CỦA NÓ ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH KHÔ MẮT

(57) Sáng chế đề cập đến tác nhân để điều trị bệnh khô mắt bao gồm hỗn hợp của chất chủ vận thụ thể P2Y₂ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó tác nhân này có dạng phân liều là tác nhân tra mắt, có thể thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể và có thể cải thiện các rối loạn giác mạc biểu mô đáng kể, và do đó được mong đợi là một tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới tác nhân để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ, thuốc này chứa hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó, phương pháp điều trị bệnh khô mắt và sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập tới tác nhân để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ tác nhân này chứa hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó dạng phân liều là tác nhân tra mắt. Sáng chế còn đề cập tới phương pháp điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó. Sáng chế còn đề cập tới chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt. Sáng chế còn đề cập tới việc sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất tác nhân dùng để điều trị bệnh khô mắt.

Bệnh khô mắt là bệnh bắt đầu bằng các mức triệu chứng khô mắt khó chịu và cảm giác không thoải mái ở mắt và thường xuyên ngăn cản người bệnh thực hiện các hoạt động hằng ngày khi bệnh trở nên tồi tệ hơn. Số bệnh nhân mắc bệnh khô mắt tăng dần hằng năm liên quan tới sự xuất hiện của một xã hội đang bị già hóa và sự gia tăng công việc trên thiết bị đầu cuối hiển thị video (VDT: video display terminal) có máy tính cá nhân. Người ta cho rằng con số ước tính về số bệnh nhân mắc bệnh khô mắt là lớn hơn hoặc bằng 10.000.000 ở Mỹ và lớn hơn hoặc bằng 8.000.000 ở Nhật.

Mặc dù các điều kiện lâm sàng của bệnh khô mắt chưa được giải thích một cách hoàn toàn, có ý kiến cho rằng sự giảm thể tích nước mắt ở giác mạc và

kết mạc là do giảm tiết nước mắt, tăng bay hơi nước mắt và các nguyên nhân tương tự, là nguyên nhân gây bệnh chủ yếu của bệnh khô mắt. Đó là, bệnh khô giác mạc và kết mạc liên quan tới sự giảm thể tích nước mắt gây ra các triệu chứng bệnh học và/hoặc điều quan sát được bao gồm sự khó chịu ở mắt, cảm giác khô mắt, cảm giác mỏi mắt, sung huyết, và rối loạn viêm giác-kết mạc biểu mô. Nếu các triệu chứng và/hoặc điều quan sát được này tiến triển, thì cuối cùng sự bất bình thường về khả năng nhìn sẽ xảy ra. Do đó, việc điều trị bệnh khô mắt một cách đúng đắn là hoàn toàn quan trọng ở giai đoạn sớm.

Cho rằng điều mong muốn nhất đối với các phương pháp điều trị bệnh khô mắt là thúc đẩy sự tiết nước mắt ở bệnh nhân mắc bệnh khô mắt. Tuy nhiên, tác nhân để điều trị bệnh khô mắt có hoạt tính như vậy vẫn chưa được biết đến. Sau đó, ở phương pháp điều trị bệnh khô mắt thông thường, việc sử dụng dung dịch tra mắt là dung dịch nước mắt nhân tạo, việc ngăn chặn sự tiết nước mắt bằng nút điểm lệ hoặc tương tự nói chung là được lựa chọn.

Dưới dạng tác nhân để điều trị bệnh khô mắt, dung dịch tra mắt chứa axit hyaluronic, nói chung, được sử dụng. Mặc dù, axit hyaluronic không có tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt, nó được bộc lộ trong tài liệu Cornea, 12(5), 433-436 (1993) (NPL 1) rằng, khi axit hyaluronic giữ lại được nhiều phân tử nước, thì axit hyaluronic này có thể có tính chất giữ nước tuyệt vời. Mặc dù có các lý thuyết khác về cơ chế tác dụng của dung dịch tra mắt chứa axit hyaluronic để điều trị bệnh khô mắt, cho rằng tính chất giữ nước của axit hyaluronic có thể làm giảm thiểu sự khô giác mạc và kết mạc.

Mặt khác, thụ thể P2Y₂ là một trong số các dạng phụ của thụ thể P2Y mà là thụ thể purin và được cho là liên quan mật thiết đến sự điều hòa quá trình tiết ion clorua hoặc ion tương tự. Phôi tử đối với thụ thể P2Y được cho là nucleotit trong cơ thể sống, và nó được mô tả trong tài liệu Current Medicinal Chemistry, 13(3), 289-312 (2006) (NPL 2) rằng uridin-5'-triphosphat (UTP), adenosin-5'-triphosphat (ATP) và các dẫn xuất của chúng là ví dụ tiêu biểu cho nucleotit, P¹,P⁴-bis(5'-uridylyl)tetraphosphat (còn được gọi là “diquafosol” hoặc “INS-365”)

là ví dụ tiêu biểu cho dinucleotit và các chất tương tự có thể có tác dụng như là chất chủ vận đối với thụ thể P2Y₂.

Trong những năm gần đây, phát hiện ra rằng các chất chủ vận thụ thể P2Y₂ này có tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt, và các chất chủ vận thụ thể P2Y₂ này đang lôi kéo sự chú ý dưới dạng một tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt. Ví dụ, tài liệu Current Eye Research, 21(4), 782-787 (2000) (NPL 3) bộc lộ rằng UTP và ATP có thể thúc đẩy sự tiết nước mắt ở thỏ, và do đó có giả thuyết cho rằng sự tiết nước mắt này có thể được thúc đẩy bằng cách kích thích thụ thể P2Y₂. Trong tài liệu Cornea, 23(8), 784-792 (2004) (NPL 4), có báo cáo cho rằng dung dịch tra mắt chứa diquafosol thúc đẩy sự tiết nước mắt và làm giảm thiểu rối loạn viêm kết-giác mạc biểu mô trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tuy nhiên, vẫn có một số bệnh nhân mắc bệnh khô mắt nghiêm trọng, những người mà không thể được điều trị một cách thỏa đáng bằng các tác nhân điều trị bệnh khô mắt nêu trên, và do đó việc phát triển tác nhân để điều trị bệnh khô mắt có tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt tiềm năng hơn đang là nhu cầu.

Trong công bố patent Nhật số 2001-504858 (PTL 1), có đề xuất rằng axit hyaluronic có thể được thêm dưới dạng chất phụ gia vào chất thúc đẩy sự tiết nước mắt chứa hợp chất có thể hoạt hóa thụ thể purin (thụ thể P2Y₂). Tuy nhiên, như đã được đề cập đến trong tài liệu Dictionary of pharmaceutical additives, 220 (2007) (NPL 5), lượng lớn nhất của axit hyaluronic mà có thể được sử dụng làm chất phụ gia trong tác nhân tra mắt là 0,2mg/g (0,02% (trọng lượng)), và điều này chưa được mô tả hoặc đề xuất rằng ở nồng độ có tác dụng điều trị (không dưới 0,1% (trọng lượng/thể tích) về nồng độ trong dung dịch tra mắt) của axit hyaluronic và chất chủ vận thụ thể P2Y₂ được sử dụng phối hợp.

Như nêu trên, rõ ràng là không tìm thấy tác dụng gì có thể đạt được khi chất chủ vận thụ thể P2Y₂ và axit hyaluronic với lượng có tác dụng điều trị được sử dụng phối hợp.

Tài liệu trích dẫn

Tư liệu patent

PTL 1: Công bố patent Nhật số 2001-504858

Tư liệu không phải là patent

NPL 1: Cornea, 12(5), 433-436 (1993)

NPL 2: Current Medicinal Chemistry, 13(3), 289-312 (2006)

NPL 3: Current Eye Research, 21(4), 782-787 (2000)

NPL 4: Cornea, 23(8), 784-792 (2004)

NPL 5: Dictionary of pharmaceutical additives, 220 (2007)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, việc nghiên cứu tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt có tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt hiện đang là một vấn đề đáng quan tâm.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu và rộng rãi với mục đích tìm ra một tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt. Kết quả là, phát hiện ra rằng khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic với lượng có tác dụng điều trị (0,1% và 0,3%) hoặc muối của nó được sử dụng phối hợp ở mắt ở thỏ bình thường đã thúc đẩy đáng kể sự tiết nước mắt của thỏ. Phát hiện này dẫn tới sáng chế. Hơn nữa, khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng phối hợp ở mắt, đã quan sát thấy tác dụng giảm thiểu đáng kể rối loạn giác mạc biểu mô trong mô hình bệnh khô mắt.

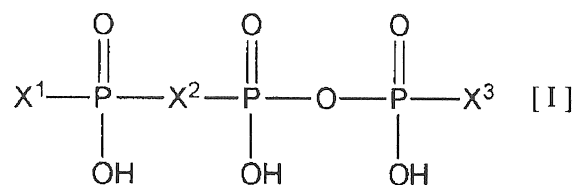
Trong lúc đó, khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ được sử dụng để bổ sung dưới dạng chất phụ gia (0,002%) được sử dụng phối hợp ở mắt, thì không quan sát thấy tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt nêu trên. Về kết quả này, việc đạt được tác dụng nêu trên là một kết quả phi thường.

Đó là, sáng chế đề xuất tác nhân để điều trị bệnh khô mắt (dưới đây còn được gọi là “tác nhân điều trị theo sáng chế”), khác biệt ở chỗ, tác nhân này

chứa hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể P2Y₂ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó dạng phân liều là tác nhân tra mắt.

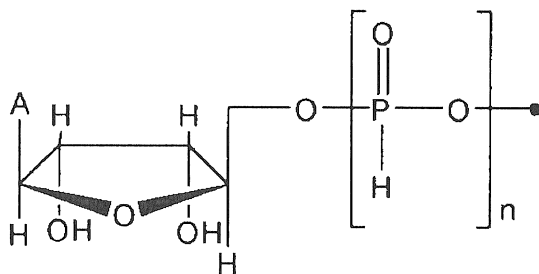
Tốt hơn, nếu chất chủ vận thụ thể P2Y₂ trong tác nhân để điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung [I] dưới đây (dưới đây còn được gọi chung là “hợp chất theo sáng chế”) hoặc muối của nó:

Công thức hóa học 1



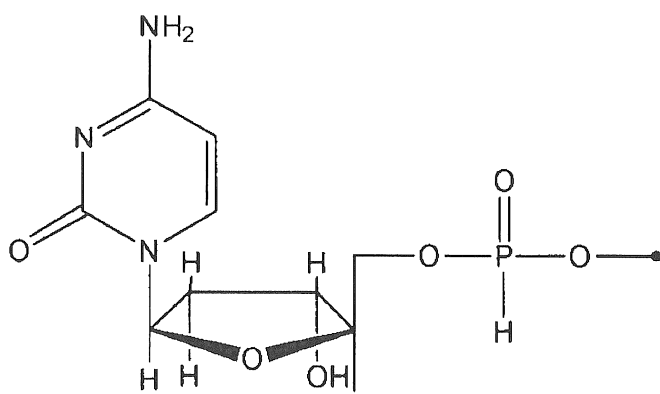
trong đó X¹ là nhóm hydroxy, nhóm thiol, nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 2



hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 3

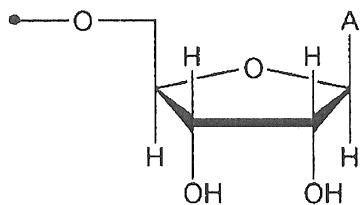


;

X^2 là nguyên tử oxy, -NH- hoặc $-CR^1R^2-$;

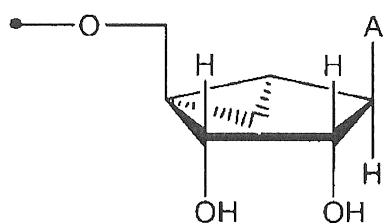
X^3 là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 4



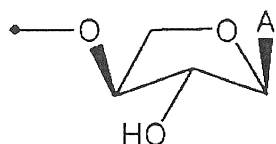
nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 5



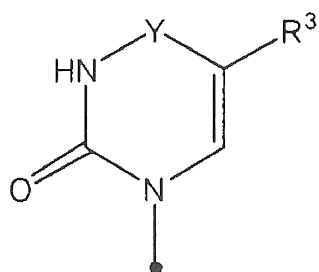
hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 6



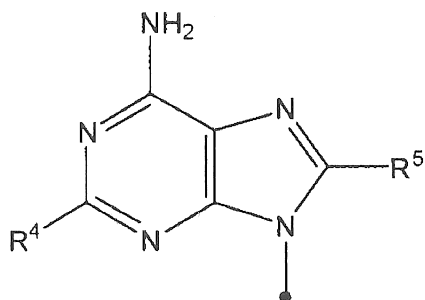
A là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 7



hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 8



;

Y là CO, CS hoặc CHSR⁶;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là giống hoặc khác nhau và độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4.

Tốt hơn, nếu chất chủ vận thụ thể P2Y₂ trong tác nhân để điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế là P¹, P⁴-bis(5'-uridyl)tetraphosphat (dưới đây còn được gọi là “diquafosol”), uridin 5'-triphosphat (UTP), adenosin 5'-triphosphat (ATP) hoặc muối của nó.

Tốt hơn, nếu dạng phân liều của tác nhân để điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế là dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất dung dịch tra mắt để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ, dung dịch này chứa hỗn hợp bao gồm diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Sáng chế còn đề xuất dung dịch tra mắt để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ, dung dịch này chứa hỗn hợp bao gồm diquafosol hoặc muối của nó ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Sáng chế còn đề xuất tiếp phương pháp điều trị bệnh khô mắt, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng phối hợp

chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó dạng phân liều là tác nhân tra mắt.

Ngoài ra, theo phương pháp điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế, tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ là hợp chất nêu trên theo sáng chế.

Ngoài ra, theo phương pháp điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế, tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ là P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat, uridin 5'-triphosphat, adenosin 5'-triphosphat hoặc muối của nó.

Ngoài ra, theo phương pháp điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế, tốt hơn nếu tác nhân tra mắt là dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh khô mắt, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng phối hợp P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), trong đó dạng phân liều là dung dịch tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh khô mắt, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng phối hợp P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), trong đó dạng phân liều là dung dịch tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng phối hợp chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó dạng phân liều là tác nhân tra mắt.

Ngoài ra, theo chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối

của nó theo sáng chế, tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ là hợp chất nêu trên theo sáng chế.

Ngoài ra, theo chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó theo sáng chế, tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ là P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat, uridin 5'-triphosphat, adenosin 5'-triphosphat hoặc muối của nó.

Ngoài ra, theo chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó theo sáng chế, tốt hơn nếu tác nhân tra mắt là dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng phối hợp P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), trong đó dạng phân liều là dung dịch tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng phối hợp P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), trong đó dạng phân liều là dung dịch tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh khô mắt chứa chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, trong đó tác nhân để điều trị bệnh khô mắt có dạng phân liều là tác nhân tra mắt.

Cũng theo việc sử dụng theo sáng chế, chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$, tốt hơn là hợp chất nêu trên theo sáng chế.

Ngoài ra, theo việc sử dụng và chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó theo sáng chế, tốt hơn nếu chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ là P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat, uridin 5'-triphosphat, adenosin 5'-triphosphat hoặc muối của nó.

Ngoài ra, theo việc sử dụng theo sáng chế, tốt hơn nếu tác nhân tra mắt là dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất tác nhân để điều trị bệnh khô mắt chứa P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất tác nhân để điều trị bệnh khô mắt chứa P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Tác dụng có lợi của sáng chế

Như nêu trên, tác nhân điều trị theo sáng chế có thể thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể và có thể cải thiện đáng kể các rối loạn giác mạc biểu mô, và do đó được mong đợi là một loại tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt. Ngoài ra, phương pháp điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó, chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt, và việc sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất tác nhân điều trị bệnh khô mắt được đề xuất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ minh họa tiến trình thời gian của sự thay đổi về giá trị diện

tích mặt khum của nước mắt sau khi sử dụng thuốc thử nghiệm ở mắt.

Fig.2 là sơ đồ minh họa sự thay đổi về điểm số của phép nhuộm giác mạc bằng florexin trước và sau khi sử dụng thuốc thử nghiệm ở mắt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất tác nhân để điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, thuốc này chứa hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ với nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó với nồng độ có tác dụng điều trị. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh khô mắt bằng cách sử dụng phối hợp chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó, chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt, và việc sử dụng chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ và axit hyaluronic hoặc muối của nó để sản xuất thuốc điều trị bệnh khô mắt.

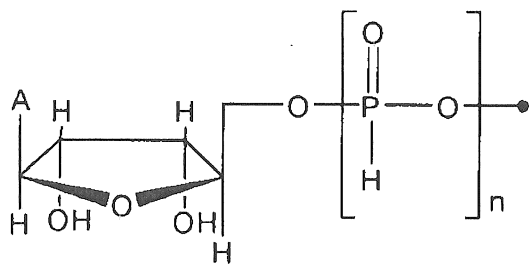
“Chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ” theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể là hợp chất bất kỳ với điều kiện là hợp chất này có thể gắn kết với thụ thể $P2Y_2$ và có thể hoạt hóa con đường truyền tín hiệu xuôi dòng của thụ thể $P2Y_2$. Chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ có thể dễ dàng được kiểm tra theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2), 157-160 (2001) hoặc các tài liệu tương tự.

Như đối với chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đại diện bởi công thức chung [I] hoặc muối của nó là được ưu tiên. Trong hợp chất theo sáng chế, nguyên tử halogen được dùng để chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt. Trong hợp chất theo sáng chế, số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn nếu nhóm alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, nhóm hexyl, nhóm isopropyl, nhóm isobutyl, nhóm isopentyl, nhóm isohexyl, nhóm t-butyl và nhóm 3,3-dimetylbutyl.

(a) Một ví dụ được ưu tiên về hợp chất theo sáng chế là hợp chất được đại diện bởi công thức chung [I] trong đó mỗi nhóm là như sau:

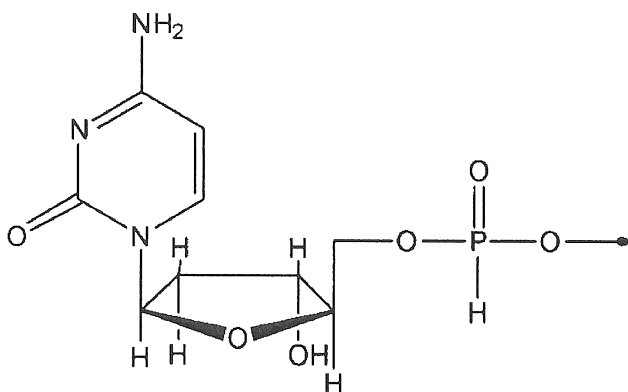
(a1) X^1 là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 9



hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 10

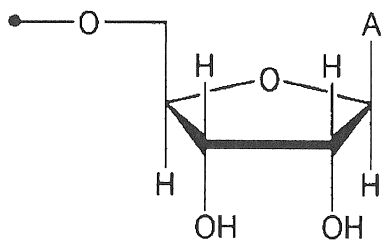


;

(a2) X^2 là nguyên tử oxy;

(a3) X^3 là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

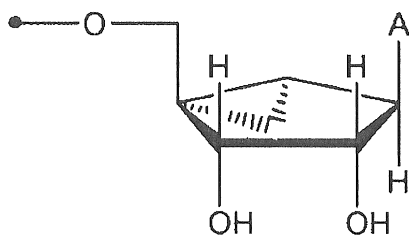
Công thức hóa học 11



,

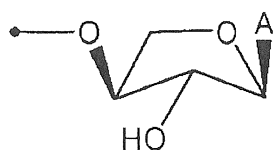
nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 12



hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

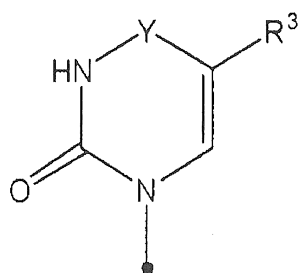
Công thức hóa học 13



;

(a4) A là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 14



;

(a5) Y là CO, CS hoặc CHSR⁶;

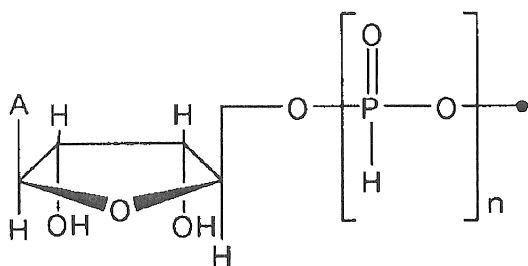
(a6) R³ và R⁶ có thể là giống hoặc khác nhau và độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl; và

(a7) n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4.

(b) Một ví dụ được ưu tiên khác về hợp chất theo sáng chế là hợp chất được đại diện bởi công thức chung [I] trong đó mỗi nhóm là như sau:

(b1) X¹ là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 15

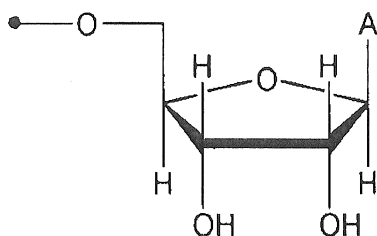


;

(b2) X^2 là nguyên tử oxy;

(b3) X^3 là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

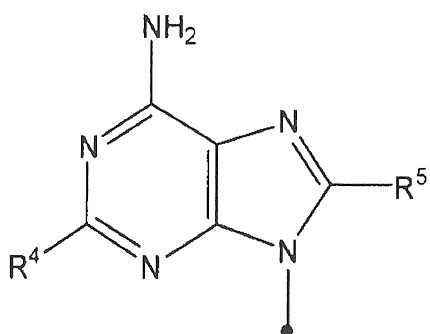
Công thức hóa học 16



;

(b4) A là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 17



;

(b5) R^4 và R^5 có thể là giống hoặc khác nhau và độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl; và

(b6) n bằng 1.

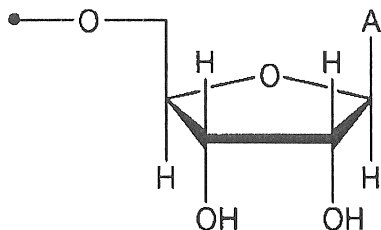
(c) Một ví dụ được ưu tiên khác nữa về hợp chất theo sáng chế là hợp chất được đại diện bởi công thức chung [I] trong đó mỗi nhóm là như sau:

(c1) X^1 là nhóm hydroxy hoặc nhóm thiol;

(c2) X^2 là nguyên tử oxy, -NH- hoặc $-CR^1R^2-$;

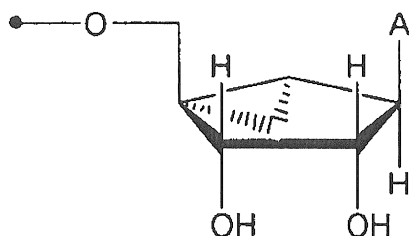
(c3) X^3 là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 18



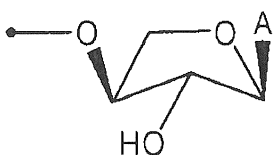
nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 19



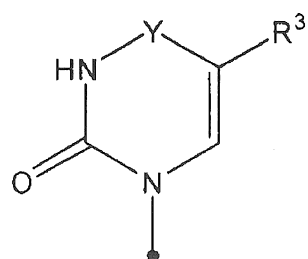
hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 20



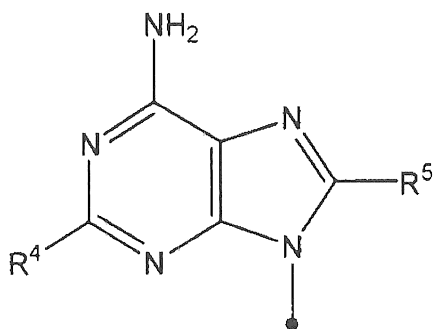
(a4) A là nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 21



hoặc nhóm được biểu diễn bằng công thức dưới đây:

Công thức hóa học 22



;

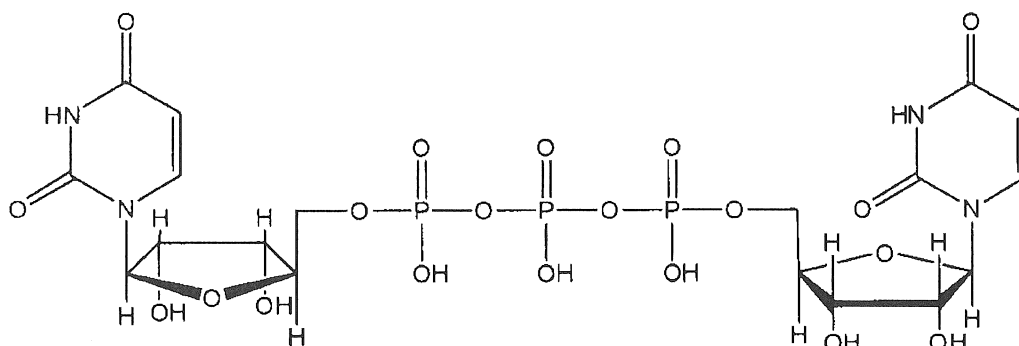
(c5) Y là CO, CS hoặc CHSR⁶; và

(c6) R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là giống hoặc khác nhau và độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl.

Ví dụ được đặc biệt ưu tiên về hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất nêu dưới đây và muối của nó.

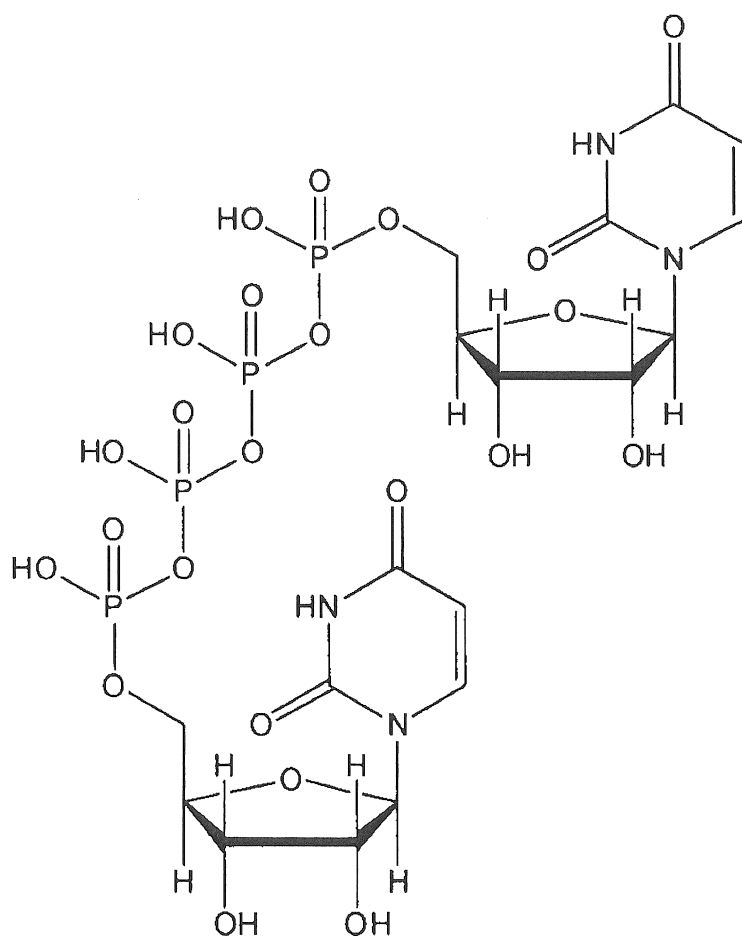
• P¹,P³-bis(5'-uridyl)triphosphat [Up3U]

Công thức hóa học 23



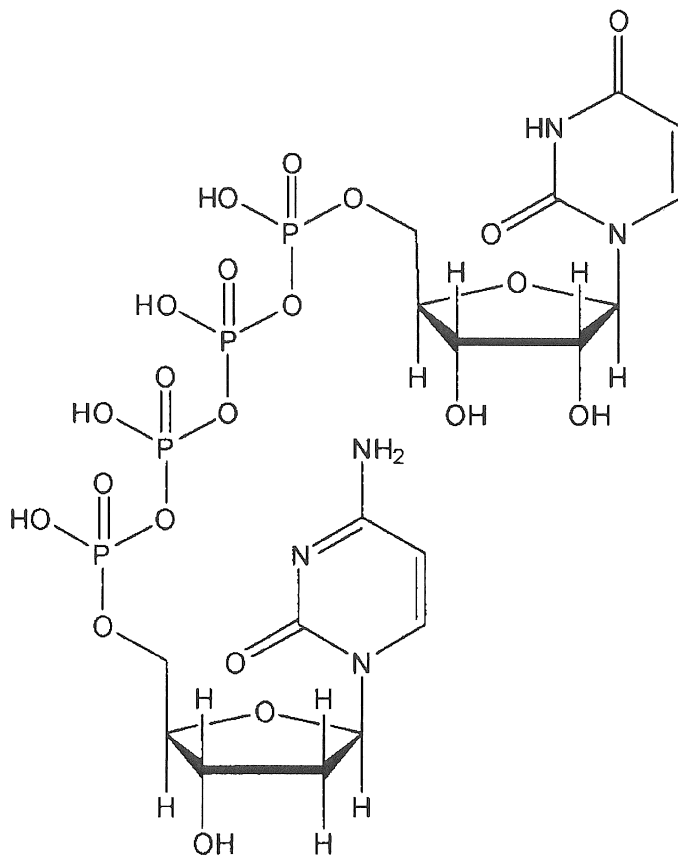
• P¹,P⁴-bis(5'-uridyl)tetraphosphat [diquafosol]

Công thức hóa học 24

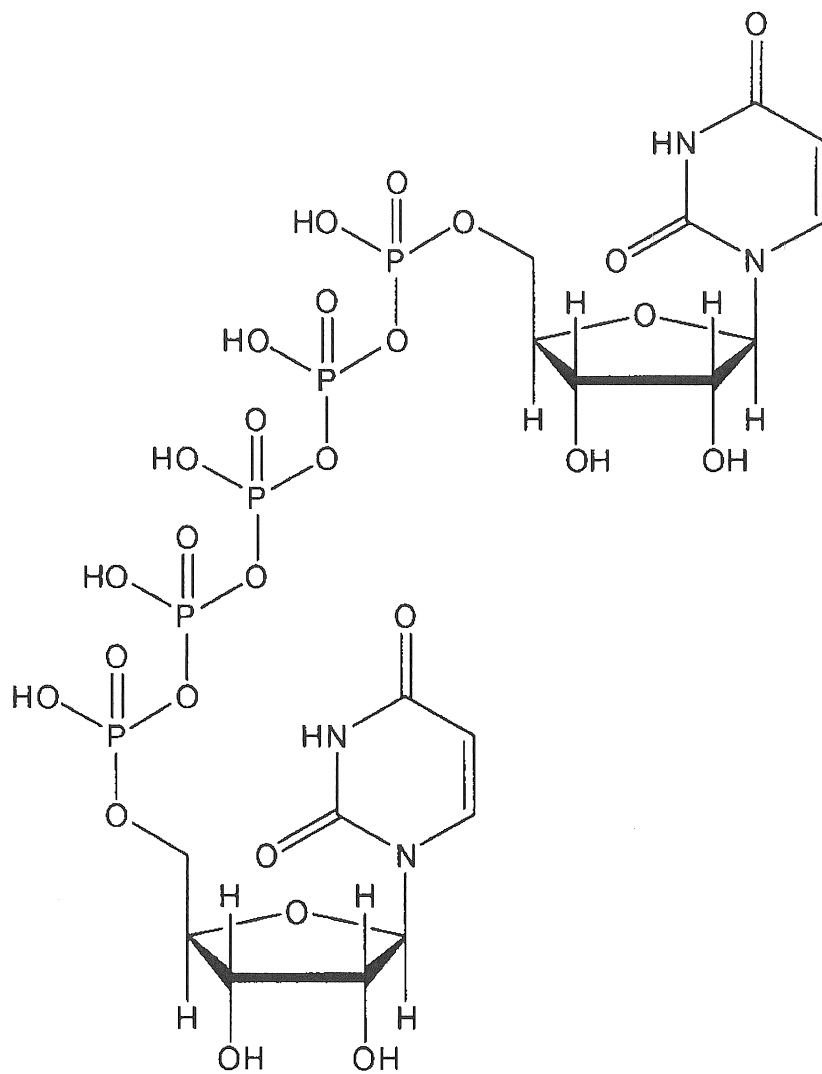


- P¹-(uridin 5')-P⁴-(2'-deoxyxytidin 5')tetraphosphat [Denufosol]

Công thức hóa học 25

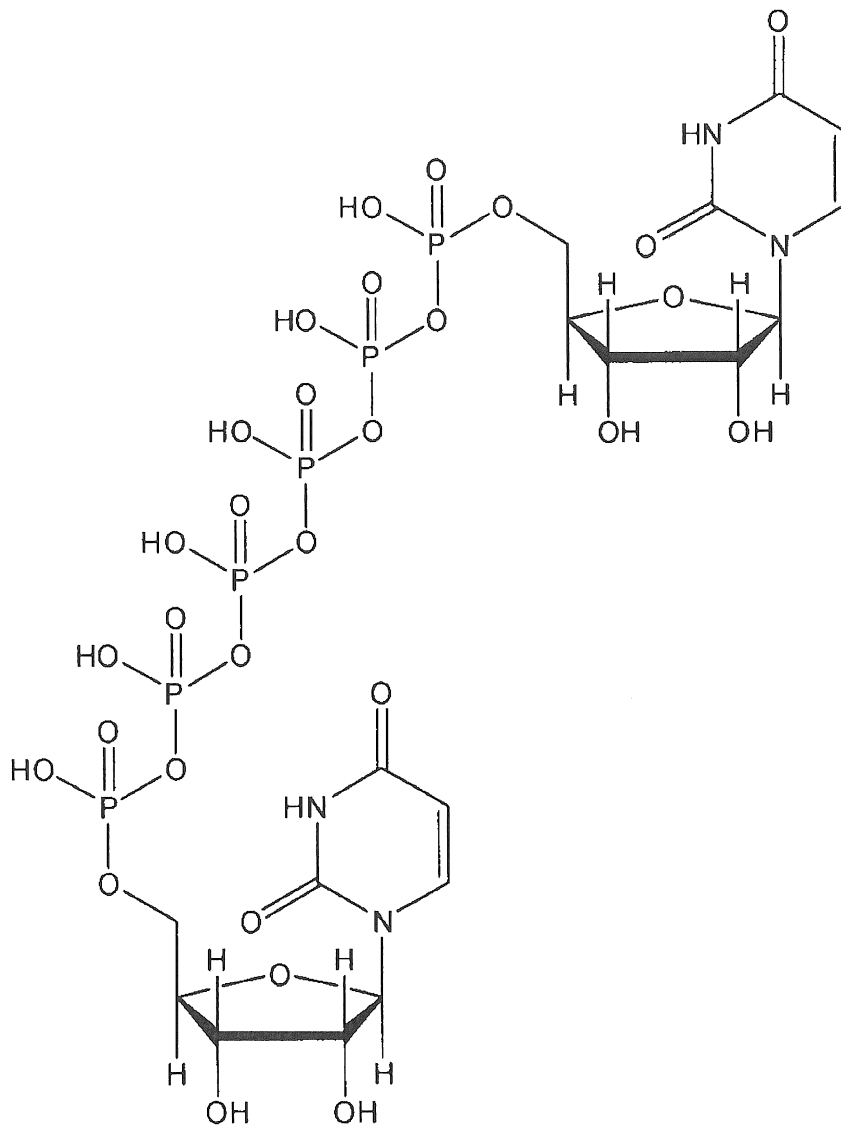


- P¹,P⁵-bis(5'-uridylyl)pentaphosphat [Up5U]

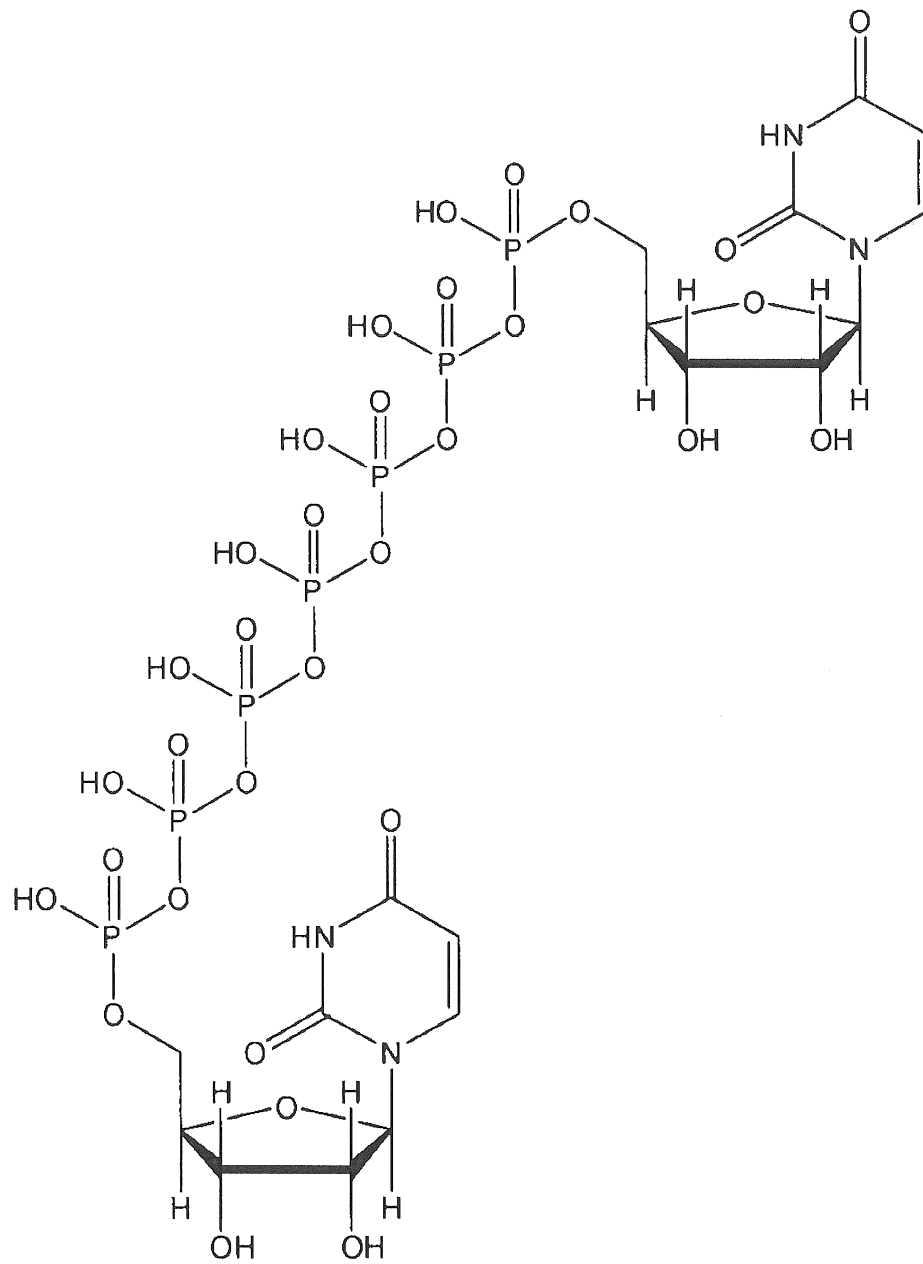


- P^1, P^6 -bis(5'-uridy)hexaphosphat [Up6U]

Công thức hóa học 27

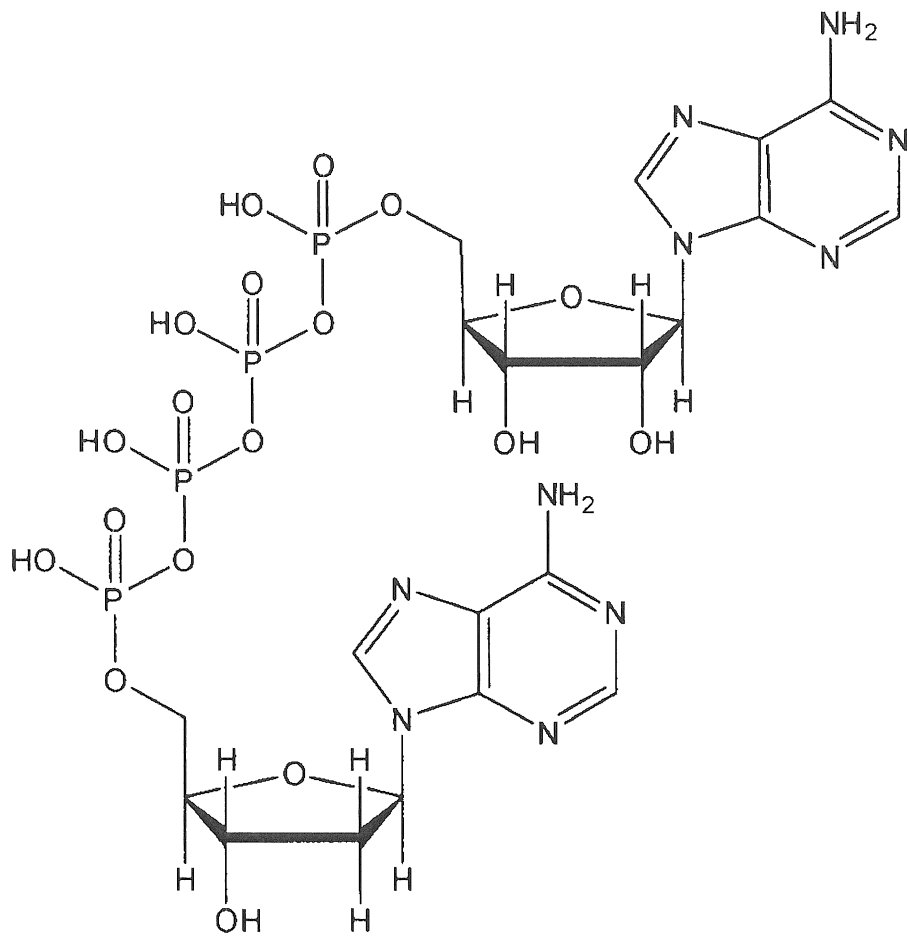


- P¹,P⁷-bis(5'-uridyl)heptaphosphat [Up7U]



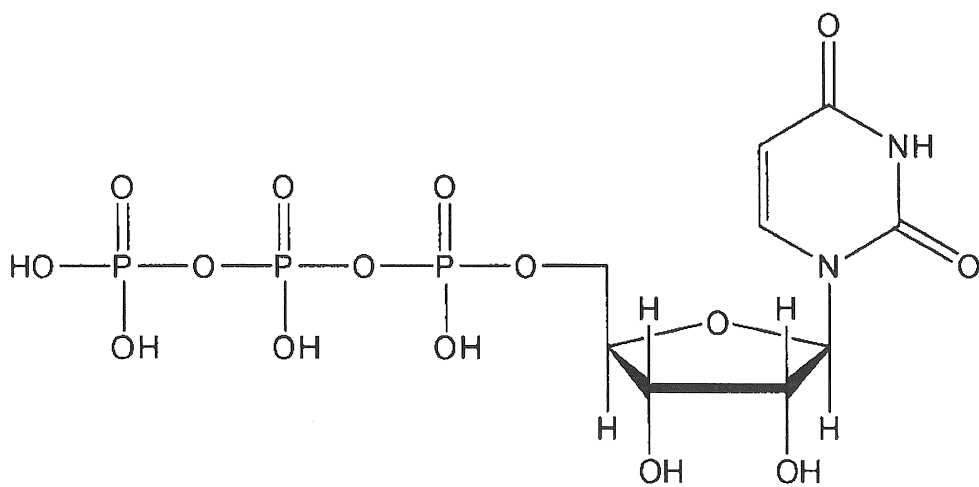
- P^1, P^4 -bis(5'-adenosyl)tetraphosphat [Ap4A]

Công thức hóa học 29



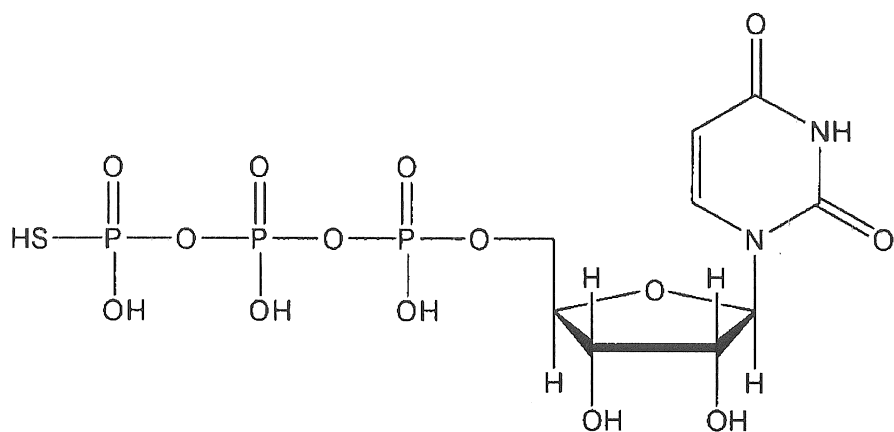
- Uridin 5'-triphosphat [UTP]

Công thức hóa học 30



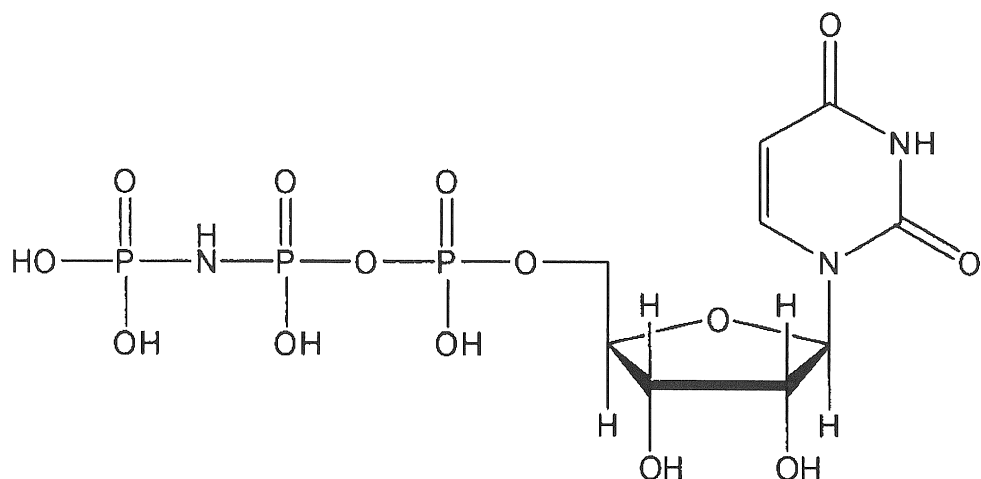
- Uridin 5'-O-(3-thiotriphosphat) [UTP γ S]

Công thức hóa học 31



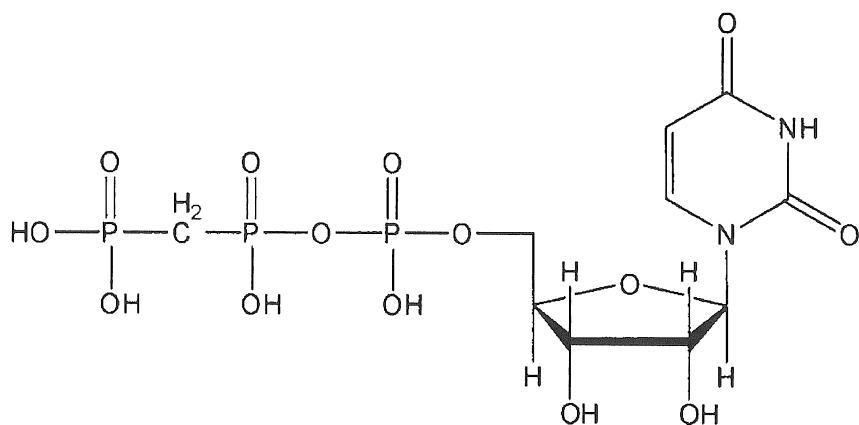
- Uridin 5'-(β,γ -imit)triphosphat [β,γ -imit-UTP]

Công thức hóa học 32



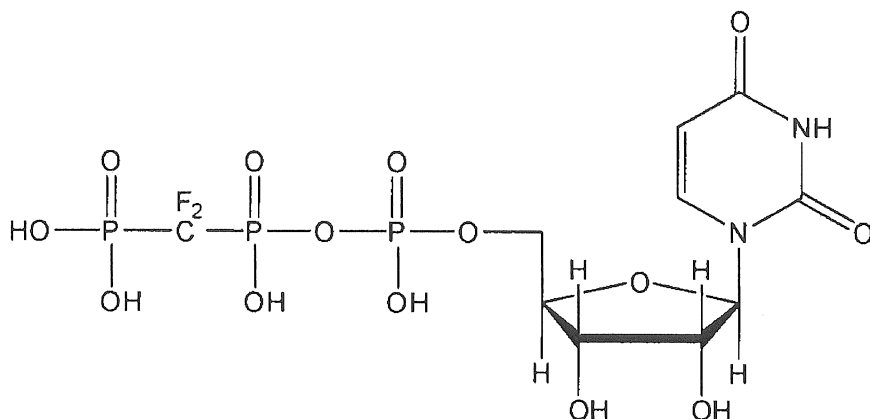
- Uridin 5'-(β,γ -metylen)triphosphat [β,γ -metylen-UTP]

Công thức hóa học 33



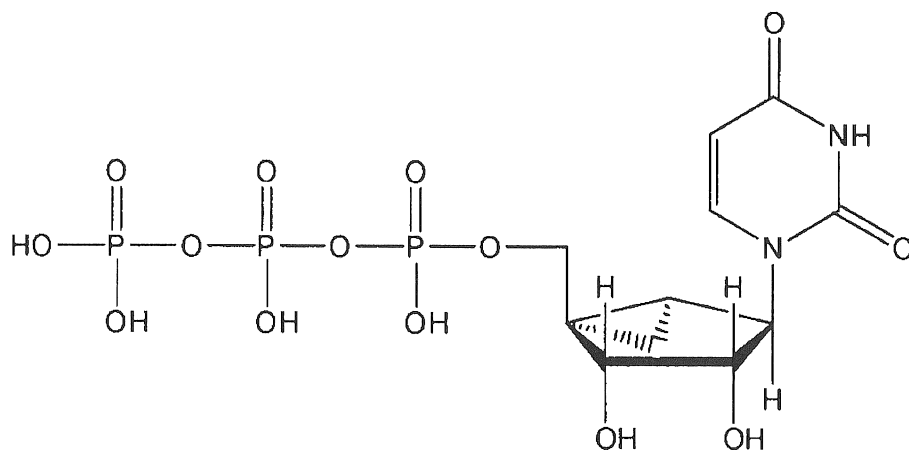
- Uridin 5'-(β,γ -diflometylen)triphosphat [β,γ -diflometylen-UTP]

Công thức hóa học 34



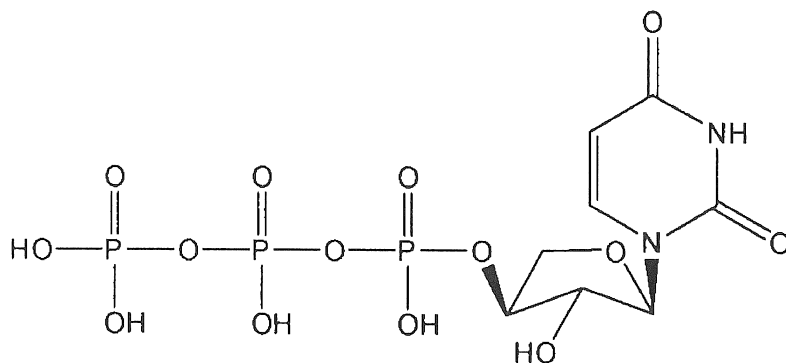
- (N)-Methanocarpa-UTP

Công thức hóa học 35



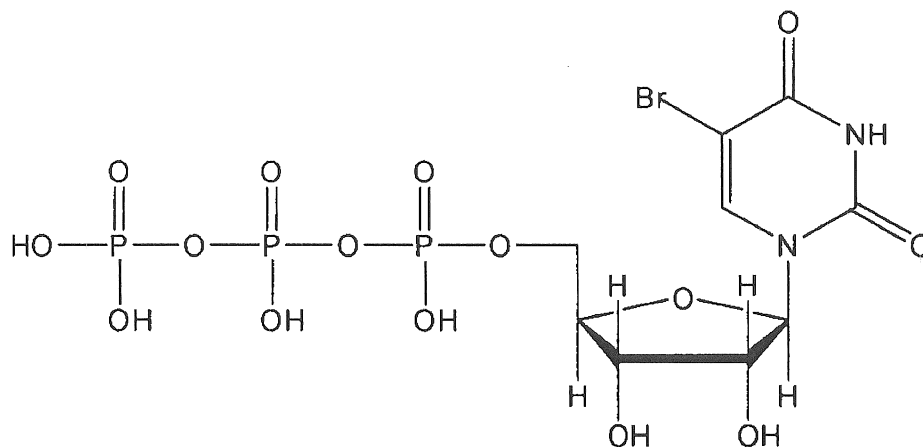
- L- α -threofuranosyl-UTP [MRS-2488]

Công thức hóa học 36



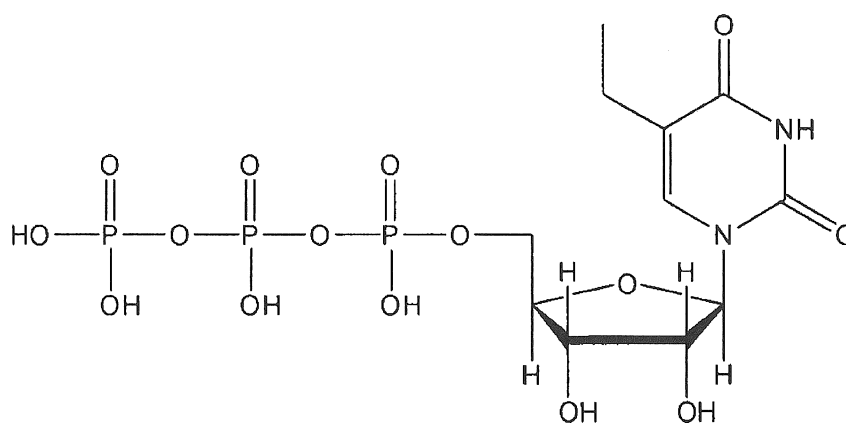
• 5-Bromouridin 5'-triphosphat [5-Br-UTP]

Công thức hóa học 37



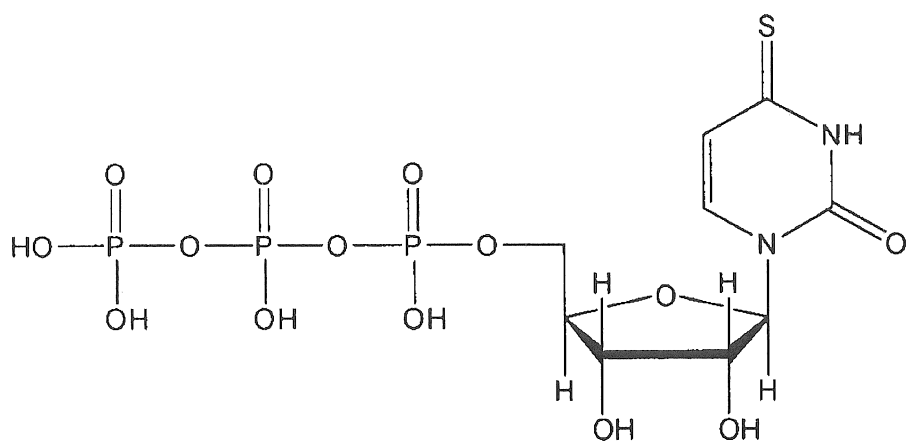
• 5-Etyluridin 5'-triphosphat [5-etyl-UTP]

Công thức hóa học 38



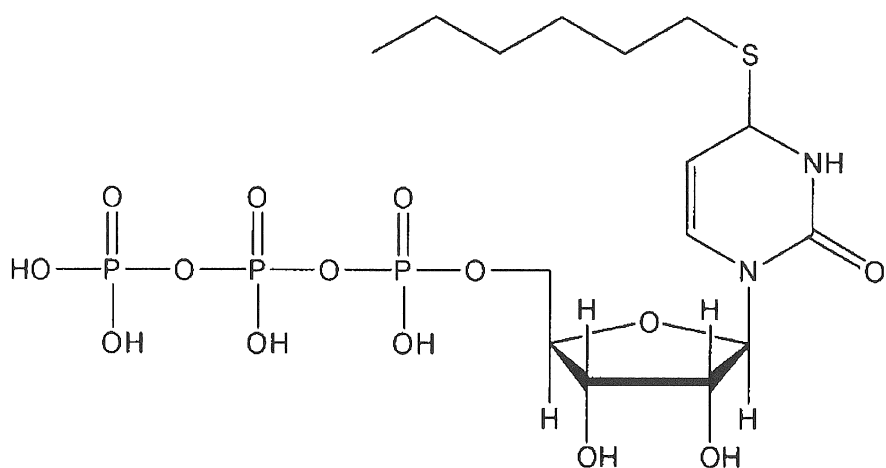
• 4-Thiouridin 5'-triphosphat [4-thio-UTP]

Công thức hóa học 39



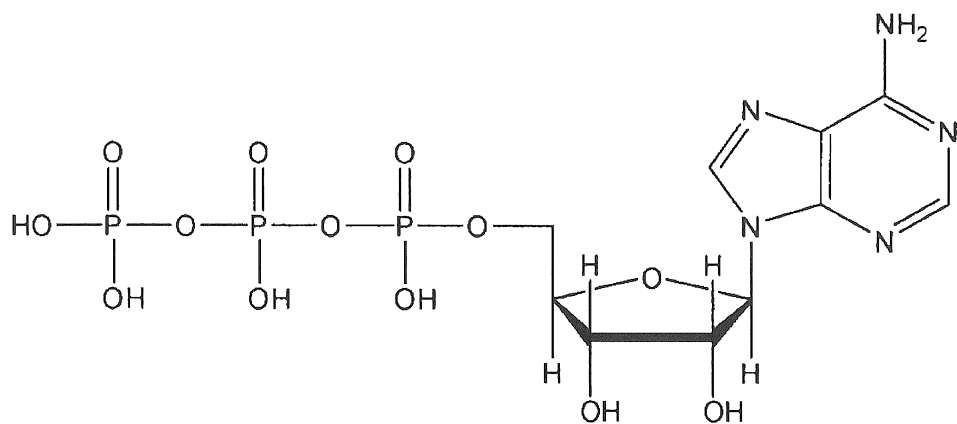
- 4-Hexylthiouridin 5'-triphosphat [4-hexylthio-UTP]

Công thức hóa học 40



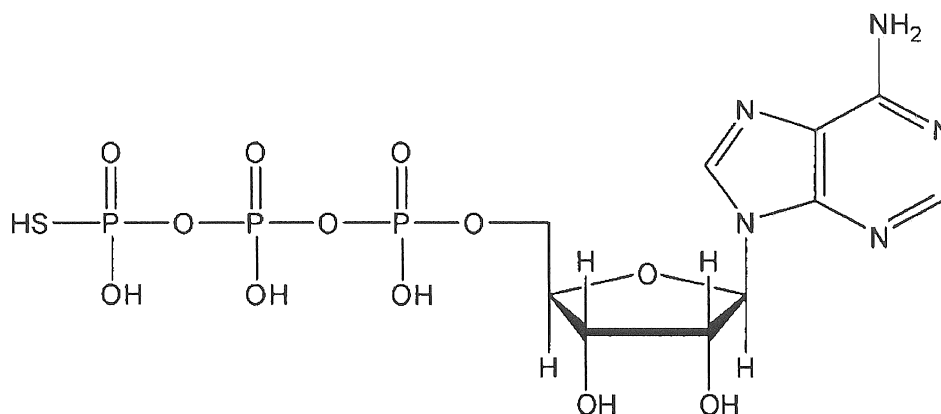
- Adenosin 5'-triphosphat [ATP]

Công thức hóa học 41



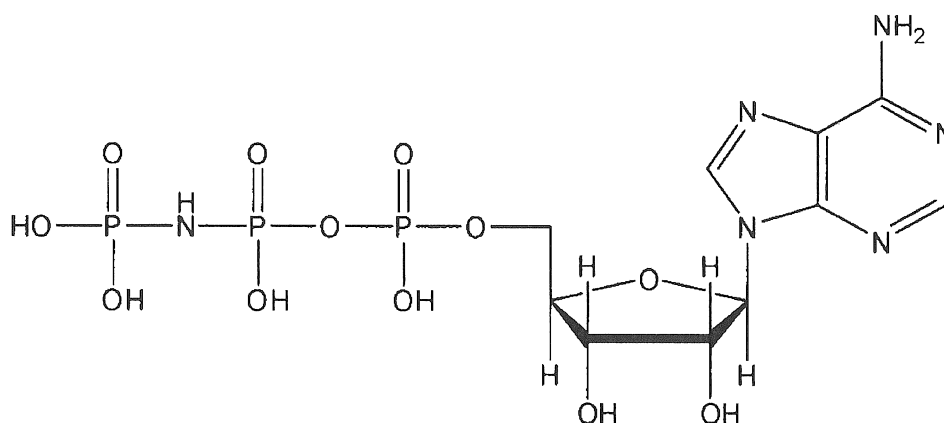
- Adenosin 5'-O-(3-thiotriphosphat) [ATP γ S]

Công thức hóa học 42



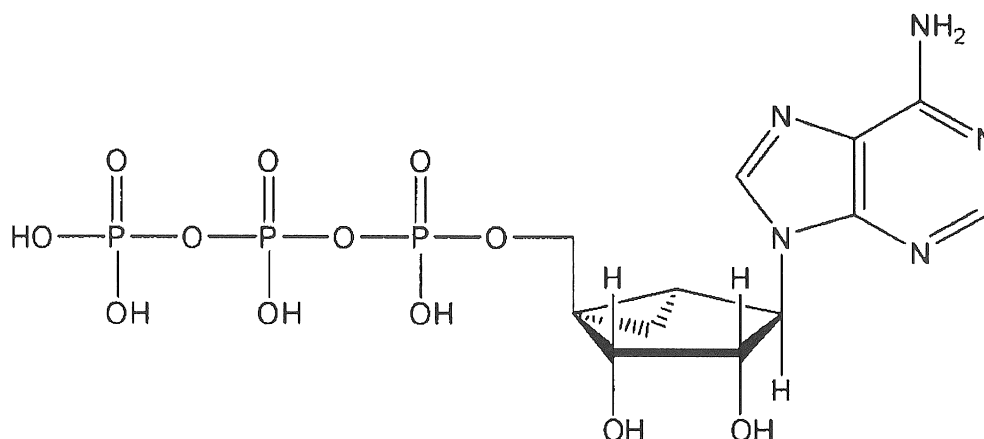
- Adenosin 5'-(β,γ -imit)triphosphat [β,γ -imido-ATP]

Công thức hóa học 43



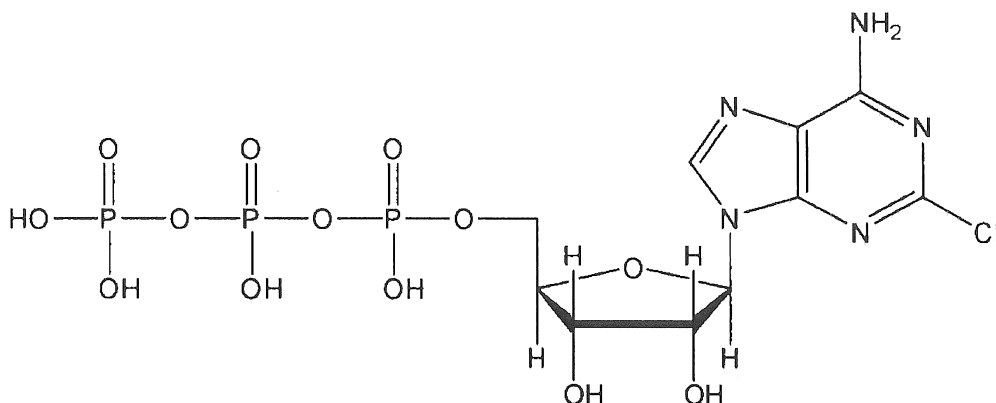
- (N)-Metanocarpa-ATP

Công thức hóa học 44



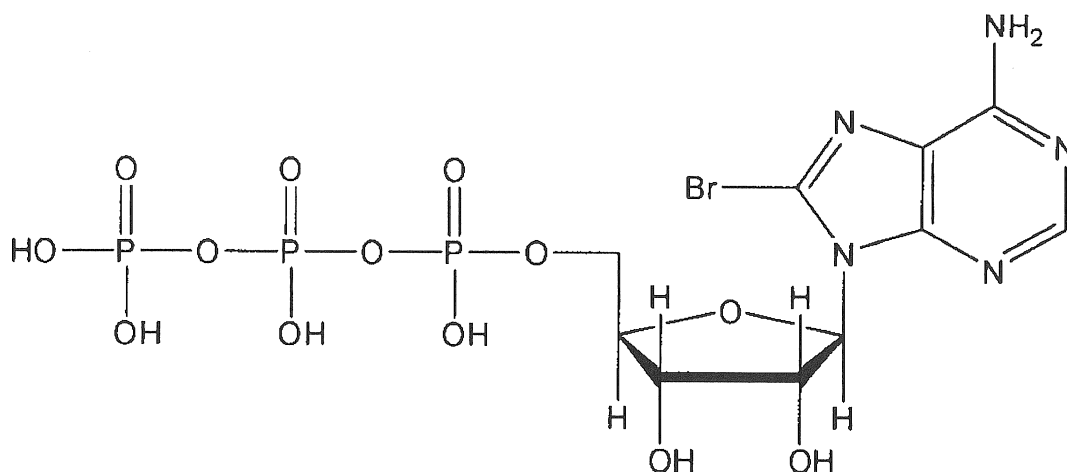
- 2-Cloadenosin 5'-triphosphat [2-chloro-ATP]

Công thức hóa học 45



- 8-Bromoadenosin 5'-triphosphat [8-bromo-ATP]

Công thức hóa học 46



Hợp chất được đặc biệt ưu tiên dùng làm chất chủ vận thụ thể P2Y₂ theo sáng chế là diquafosol, UTP, ATP hoặc muối của nó.

Hợp chất được ưu tiên nhất dùng làm chất chủ vận thụ thể P2Y₂ theo sáng chế là diquafosol hoặc muối của nó.

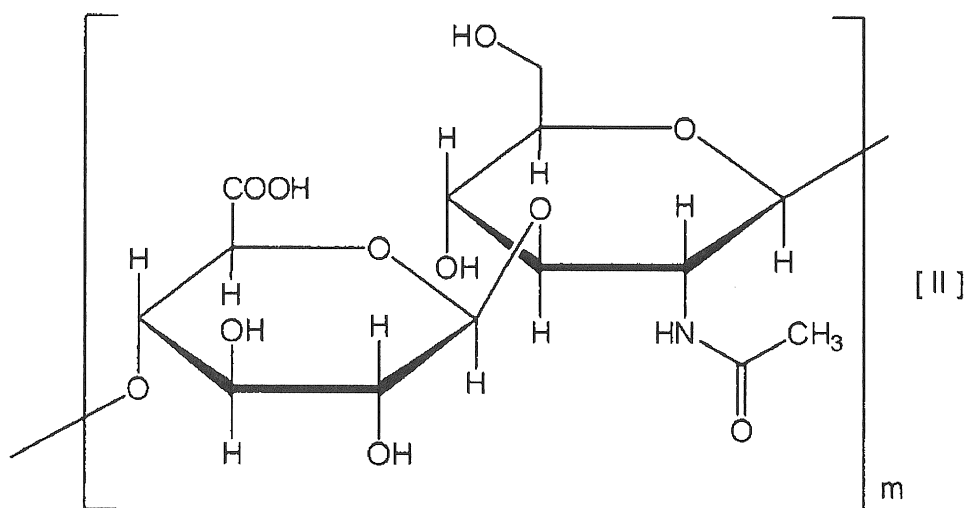
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực tổng hợp hóa học hữu cơ, như các phương pháp được bộc lộ trong tài liệu Nucleic acids research, 15(8), 3573-3580 (1987) và Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2), 157-160 (2001). Theo cách khác, hợp chất hiện đang được bán trên thị trường như sản phẩm được sản xuất và bán bởi

Sigma, có thể được sử dụng làm hợp chất theo sáng chế.

Trong số các ví dụ của hợp chất theo sáng chế, cụ thể là diquafosol và muối của nó có thể được tạo ra bởi phương pháp được mô tả trong công bố patent Nhật số 2001-510484. Muối natri của UTP (số catalog: U6625), muối natri của ATP (số catalog: A7699), muối lithi của ATP γ S (số catalog: A1388) và các hợp chất tương tự được bán sẵn trên thị trường bởi Sigma.

Axit hyaluronic được sử dụng trong tác nhân để điều trị bệnh khô mắt theo sáng chế là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung dưới đây [II]:

Công thức hóa học 47



trong đó m là số tự nhiên.

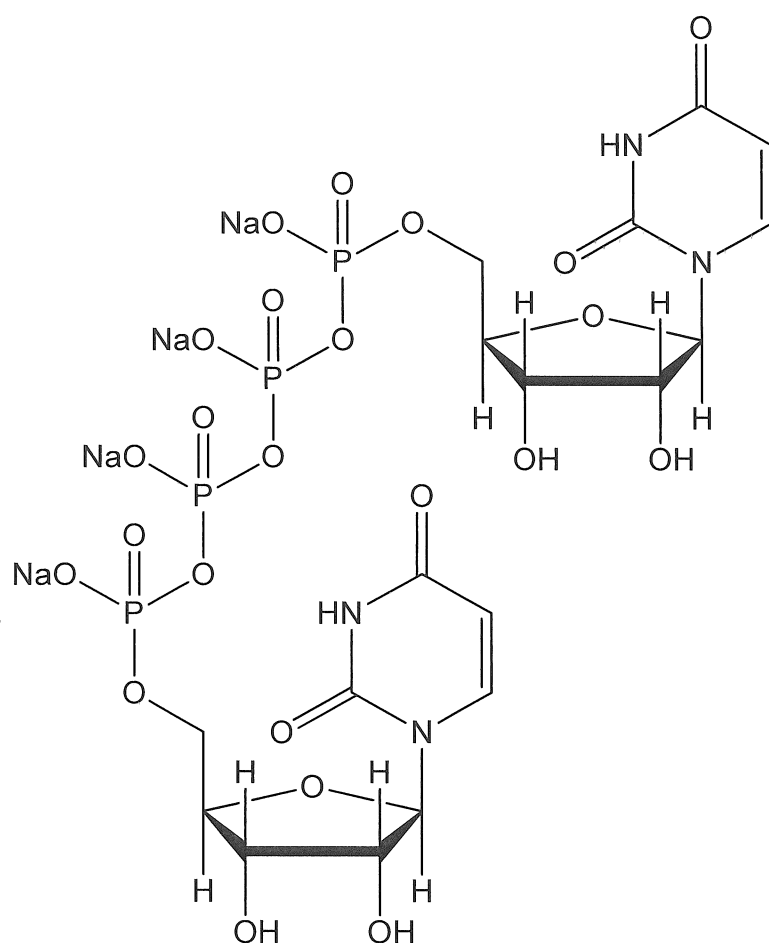
Tốt hơn, nếu “axit hyaluronic” được sử dụng theo sáng chế axit hyaluronic có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 500.000 đến 3.900.000, tốt hơn là axit hyaluronic có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 500.000 đến 1.200.000.

Muối của hợp chất theo sáng chế hoặc axit hyaluronic không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện là muối này là muối được dùng. Ví dụ về muối bao gồm: muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric; muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit tartaric, axit adipic, axit

gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit terephthalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hippuric, 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 este của axit sulfuric, metyl sulfat, axit naphtalensulfonic và axit sulfosalixylic; muối amoni bậc bốn với metyl bromua và metyl iodua; muối với ion halogen như ion brom, ion clo và ion iot; muối với kim loại kiềm như lithi, natri và kali; muối với kim loại kiềm thổ như canxi và magie; muối kim loại với sắt, kẽm và các kim loại tương tự; muối với amoniac; và muối với amin hữu cơ như trietylendiamin, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-deoxy-1-(metylamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, procain và N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin.

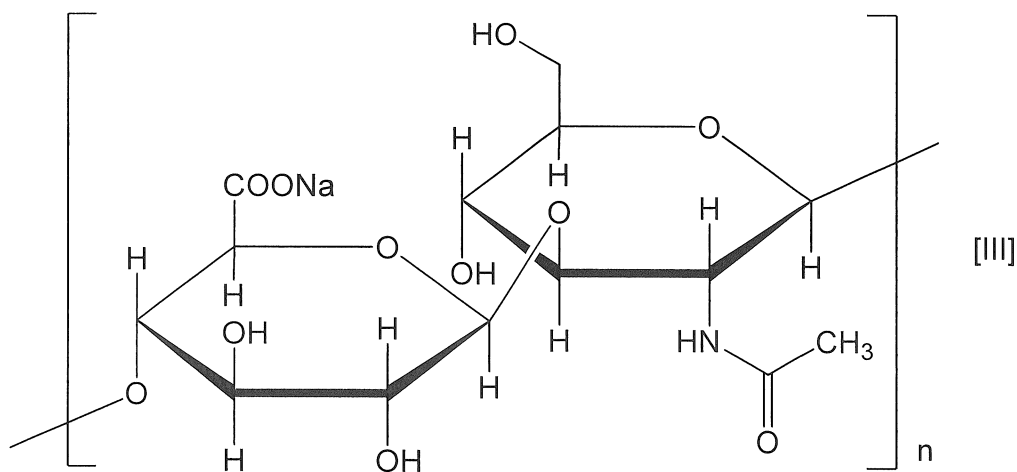
Dưới dạng muối của hợp chất theo sáng chế hoặc axit hyaluronic, muối natri là được ưu tiên. Cụ thể, khi hợp chất theo sáng chế là diquafosol, muối tetranatri của diquafosol mà được đại diện bởi công thức dưới đây (sau đây đơn giản được gọi là “diquafosol natri”) là được ưu tiên.

Công thức hóa học 48



Dưới dạng muối natri của axit hyaluronic, muối natri được đại diện bởi công thức chung [III] dưới đây (sau đây còn được gọi là “natri hyaluronat”) là được đặc biệt ưu tiên:

Công thức hóa học 49



trong đó n là số tự nhiên.

Hợp chất theo sáng chế, axit hyaluronic hoặc muối của nó có thể có dạng hydrat hoặc solvat.

Nếu hợp chất theo sáng chế hoặc axit hyaluronic có chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân quang học, thì chất đồng phân hoặc muối của nó cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Nếu hợp chất theo sáng chế hoặc axit hyaluronic có proton tautome, thì tautome hoặc muối của nó cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Nếu hợp chất theo sáng chế, axit hyaluronic hoặc muối của nó, hydrat hoặc solvat có chất đa hình tinh thể hoặc nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể), thì chất đa hình tinh thể và nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể) cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ “nhóm đa hình tinh thể (hệ đa hình tinh thể)” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ dạng tinh thể riêng rẽ trong mỗi bước riêng rẽ của quá trình thay đổi dạng tinh thể và toàn bộ quá trình này phụ thuộc vào tình trạng và trạng thái của quá trình sản xuất, kết tinh và bảo quản tinh thể (trạng thái này bao gồm trạng thái đã được bào chế).

Axit hyaluronic và muối của nó có thể được tạo ra theo các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực tổng hợp hóa học hữu cơ, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Nhật đang được xét nghiệm số 1-115902. Axit hyaluronic và muối của nó được sử dụng theo sáng chế có thể là sản phẩm có bán sẵn trên thị trường được sản xuất và bán ra bởi Sigma hoặc các hãng tương tự. Ví dụ, muối natri của axit hyaluronic (số catalog: H5388) hiện đang được bán trên thị trường từ hãng Sigma.

Theo sáng chế, thuật ngữ “khác biệt ở chỗ chứa hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị” được dùng để chỉ thuốc tra mắt hỗn hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng ở cùng một thời điểm, và còn được dùng để chỉ thuốc tra mắt bao gồm chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và thuốc tra mắt bao gồm axit

hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng riêng rẽ và liên tiếp.

Theo sáng chế, thuật ngữ “nồng độ có tác dụng điều trị” được dùng để chỉ nồng độ tại đó thuốc thể hiện tác dụng dược lý của nó ở mắt khi thuốc này được sử dụng khu trú ở mắt.

Theo sáng chế, “nồng độ có tác dụng điều trị” đặc biệt của chất chủ vận thụ thể P2Y₂ có thể thay đổi phụ thuộc vào dạng hợp chất được lựa chọn làm chất chủ vận thụ thể P2Y₂, dạng phân liều của thuốc điều trị theo sáng chế hoặc các loại tương tự. Ví dụ, khi chất chủ vận thụ thể P2Y₂ là diquafosol hoặc muối của nó, nồng độ có tác dụng điều trị nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,3 đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích), khi dung dịch tra mắt được chọn làm dạng phân liều, và nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% (trọng lượng), tốt hơn là từ 0,3 đến 10% (trọng lượng), tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% (trọng lượng), còn tốt hơn nữa là 3% (trọng lượng) khi mỡ tra mắt được chọn làm dạng phân liều. Khi chất chủ vận thụ thể P2Y₂ là UTP, ATP hoặc muối của nó, nồng độ có tác dụng điều trị nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,3 đến 20% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% (trọng lượng/thể tích) khi dung dịch tra mắt được chọn làm dạng phân liều, và nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% (trọng lượng), tốt hơn là từ 0,3 đến 20% (trọng lượng), tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% (trọng lượng), khi mỡ tra mắt được chọn làm dạng phân liều.

Theo sáng chế, “nồng độ có tác dụng điều trị” đặc biệt của axit hyaluronic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,05 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) khi dung dịch tra mắt được chọn làm dạng phân liều, và nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% (trọng lượng), tốt hơn là từ 0,05 đến 5% (trọng lượng), tốt hơn nữa là 0,05 đến 1% (trọng lượng), còn tốt hơn nữa là nằm

trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng) khi mỡ tra mắt được chọn làm dạng phân liều.

Nồng độ của “diquafosol hoặc muối của nó”, “UTP hoặc muối của nó”, “ATP hoặc muối của nó” hoặc “axit hyaluronic hoặc muối của nó” theo sáng chế có thể là nồng độ của dạng tự do hoặc muối của diquafosol, UTP, ATP hoặc axit hyaluronic.

Theo sáng chế, “bệnh khô mắt” được xác định là “bệnh mạn tính xảy ra ở nước mắt và biểu mô giác mạc và kết mạc gây ra bởi các yếu tố khác, mà đi kèm với sự khó chịu ở mắt và rối loạn thị giác”. Bệnh khô mắt theo sáng chế bao gồm viêm giác-kết mạc khô (KCS: keratoconjunctivitis sicca), và còn bao gồm cả bệnh khô mắt do thiếu nước mắt và bệnh khô mắt do bay hơi.

Bệnh khô mắt do thiếu nước mắt được phân loại thành bệnh khô mắt đi kèm với hội chứng Sjogren và bệnh khô mắt dạng không có triệu chứng Sjogren. Bệnh khô mắt dạng không có triệu chứng Sjogren bao gồm: bệnh khô mắt đi kèm với bệnh tuyến nước mắt như tắc tuyến lệ bẩm sinh, bệnh sáo, và bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD: graft versus host disease) đi kèm với cấy ghép tủy xương; bệnh khô mắt đi kèm với tắc tuyến lệ gây ra bởi bệnh pemphigus ở mắt, hội chứng Stevens-Johnson, bệnh đau mắt hột hoặc các bệnh tương tự; bệnh khô mắt đi kèm với sự giảm tiết nước mắt phản ứng gây ra bởi bệnh đái tháo đường, phẫu thuật giác mạc khúc xạ (LASIK: phẫu thuật giác mạc với sự hỗ trợ của tia laser ngay tại chỗ (laser(-assisted) in situ keratomileusis)) hoặc các bệnh tương tự; và v.v..

Bệnh khô mắt do bay hơi bao gồm bệnh khô mắt đi kèm với sự giảm lớp dầu gây ra bởi loạn chức năng tuyến Meibomius, viêm mí mắt hoặc các bệnh tương tự; bệnh khô mắt đi kèm với sự chớp mắt không hoàn toàn hoặc sự đóng mí mắt không toàn toàn gây ra bởi chứng lờ mắt, chứng hở mí hoặc các bệnh tương tự; bệnh khô mắt đi kèm với sự giảm độ ổn định của nước mắt gây ra bởi việc dùng kính áp tròng; bệnh khô mắt đi kèm với sự giảm tiết dịch nhầy từ tế bào hình đài; bệnh khô mắt đi kèm với mô VDT; và v.v..

Theo sáng chế, thuật ngữ “điều trị bệnh khô mắt” được xác định là việc cải thiện toàn bộ các triệu chứng bệnh lý và/hoặc các quan sát được đi kèm với bệnh khô mắt nhờ việc thúc đẩy sự tiết nước mắt hoặc tương tự, và bao gồm việc cải thiện các triệu chứng của người bệnh đi kèm với bệnh khô mắt, như cảm giác khô mắt, sự khó chịu ở mắt, cảm giác mỏi mắt, cảm giác nặng, cảm giác sợ ánh sáng, đau mắt và nhìn mờ (nhìn mờ sương), cũng như cải thiện chứng sung huyết đi kèm với bệnh khô mắt, rối loạn biểu mô giác-kết mạc và v.v..

Thuốc điều trị theo sáng chế có thể được bào chế thành thuốc tra mắt hỗn hợp bằng cách trộn chất chủ vận thụ thể P2Y₂, axit hyaluronic hoặc muối của nó, và chất phụ gia được dụng cùng với nhau và sử dụng kỹ thuật nói chung là đã được sử dụng. Theo cách khác, chất phụ gia được dụng có thể được thêm lần lượt vào chất chủ vận thụ thể P2Y₂ hoặc axit hyaluronic hoặc muối của nó, và hỗn hợp tạo ra có thể được bào chế dưới dạng thuốc tra mắt thực thể đơn bằng cách sử dụng kỹ thuật nói chung là đã được sử dụng.

Dung dịch tra mắt chỉ chứa diquafosol hoặc muối của nó làm hoạt chất có thể được bào chế theo phương pháp được bộc lộ trong công bố patent Nhật số 2003-160491. Ở Nhật, dung dịch tra mắt “DIQUAS[®] 3%”, chỉ chứa diquafosol natri làm hoạt chất ở nồng độ 0,3% (trọng lượng/thể tích), hiện đang được bán sẵn trên thị trường. Ngoài ra, ở Nhật, dung dịch tra mắt chỉ chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó làm hoạt chất, như dung dịch tra mắt “Hyalein[®] 0,1%”, chỉ chứa natri hyaluronat làm hoạt chất ở nồng độ 0,1% (trọng lượng/thể tích), và dung dịch tra mắt “Hyalein[®] Mini 0,3%” chỉ chứa natri hyaluronat làm hoạt chất ở nồng độ 0,3% (trọng lượng/thể tích) hiện cũng đang được bán trên thị trường.

Theo sáng chế, tác nhân điều trị theo sáng chế được sử dụng khu trú ở mắt. Ví dụ về cách sử dụng tác nhân điều trị theo sáng chế bao gồm nhỏ mắt (kể cả sử dụng khu trú ở mắt ở dạng mỡ tra mắt), sử dụng dưới kết mạc, sử dụng ở túi kết mạc và sử dụng dưới gân bao Tenon, và trong đó sử dụng theo cách nhỏ mắt là được đặc biệt ưu tiên.

Theo sáng chế, dạng phân liều của “tác nhân tra mắt” không bị giới hạn

cụ thể, với điều kiện là tác nhân này có thể được sử dụng khu trú ở mắt. Ví dụ về dạng phân liều bao gồm dung dịch tra mắt, mỡ tra mắt, thuốc tiêm, cao dán, gel, và chất xen kẽ. Trong số các dạng phân liều này, dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt là được ưu tiên. Dạng phân liều có thể được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường nói chung được sử dụng trong lĩnh vực này. Ngoài các dạng bào chế này, tác nhân điều trị theo sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm để cấy trong mắt hoặc chế phẩm được cải biến sao cho thích hợp đối với một hệ thống phân phối thuốc (DDS: drug delivery system) như vi cầu.

Dung dịch tra mắt có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất phụ gia chính xác được chọn từ các chất đẳng trương như natri clorua, kali clorua và glyxerin đậm đặc; chất đệm như natri phosphat, natri axetat và axit epsilon-aminocaproic; chất hoạt động bề mặt như polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyl 40 stearat và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa; chất làm ổn định như natri xitrat và natri edetat; và chất bảo quản như benzalkoni clorua và paraben theo yêu cầu. Độ pH của dung dịch tra mắt là độ pH bất kỳ với điều kiện giá trị độ pH này phải rơi vào khoảng chấp nhận được đối với mắt và nói chung là và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 8.

Mỡ tra mắt có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất dẫn thường được sử dụng, như petrolatum trắng và parafin lỏng.

Thuốc tiêm có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất phụ gia mà chính xác được chọn từ các chất đẳng trương như natri clorua; chất đệm như natri phosphat; chất hoạt động bề mặt như polyoxyetylen sorbitan monooleat; và chất làm đặc như methyl xeluloza theo yêu cầu.

Chất xen kẽ có thể được bào chế bằng cách tán thành bột và trộn polymer có thể thoái biến sinh học như hydroxy propyl xeluloza, hydroxy propyl methyl xeluloza, carboxyvinyl polyme hoặc axit polyacrylic với hợp chất theo sáng chế và ép và đúc bột tạo ra, trong đó tá dược, chất kết dính, chất làm ổn định, chất điều chỉnh độ pH hoặc chất tương tự có thể được sử dụng, nếu cần.

Việc bào chế thuốc cấy nội mắt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng

polymer có thể thoái biến sinh học như axit polylactic, axit polyglycolic, copolymer của axit lactic - axit glycolic hoặc hydroxy propyl xenluloza.

Theo sáng chế, chế độ liều lượng của tác nhân điều trị theo sáng chế có thể thay đổi một cách thích hợp phụ thuộc vào dạng phân liều được sử dụng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý, tuổi và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân được cho sử dụng tác nhân điều trị theo sáng chế, hướng dẫn của thầy thuốc và các yếu tố tương tự. Ví dụ, khi dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt được chọn làm dạng phân liều của tác nhân điều trị theo sáng chế, dung dịch tra mắt hoặc mỡ tra mắt có thể được sử dụng khu trú ở mắt từ 1 đến 10 liều chia mỗi ngày, tốt hơn là từ 2 đến 8 liều chia mỗi ngày, tốt hơn nữa là từ 4 đến 6 liều chia mỗi ngày. Chế độ liều lượng nghĩa là chế độ liều lượng đối với chế phẩm tra mắt chứa chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị, cũng như chế độ liều lượng đối với trường hợp trong đó thuốc tra mắt chứa chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và tác nhân tra mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng riêng rẽ và tiếp theo.

Sau đây, các kết quả của các thử nghiệm được lý và ví dụ điều chế được thể hiện. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa vào chỉ để hỗ trợ việc hiểu rõ sáng chế và không được cho là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm được lý 1

Sự thay đổi về thể tích dịch nước mắt có thể được đánh giá bằng cách đo giá trị diện tích mặt khum của nước mắt bằng dung dịch florescein (Exp. Eye. Res., 78(3), 399-407 (2004)). Sau đó, tiến trình thời gian của sự thay đổi về giá trị diện tích mặt khum của nước mắt sau khi sử dụng tiếp sau diquafosol natri, là chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$, và natri hyaluronat ở mắt được đánh giá theo phương pháp của Murakami và các đồng tác giả (Ophthalmic Res., 34, 371-374 (2002)), bằng cách sử dụng thử trắng đục bình thường.

Phương pháp bào chế thuốc

Diquafosol natri (30mg) được hòa tan trong dung dịch đệm phosphat, và kali clorua, natri clorua, benzalkonium clorua và chất điều chỉnh độ pH được thêm vào dung dịch tạo ra để tạo ra dung dịch nước đẳng trương và trung tính (1ml), dung dịch này được sử dụng làm dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% trong thử nghiệm này. Dung dịch nước mắt nhân tạo, “Soft Santear 0,1%” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. được sử dụng. “Dung dịch tra mắt Hyalein® 0,1%” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. được sử dụng làm dung dịch tra mắt natri hyaluronat.

Phương pháp thử nghiệm và phương pháp sử dụng thuốc

Dung dịch florescein 0,1% (3µl) được sử dụng lên mặt khum nước mắt của mi dưới của mỗi thỏ trắng đực bình thường (tổng cộng 40 mắt của 20 thỏ), và ảnh của mặt khum nước mắt được nhuộm bằng florescein tích tụ ở mi mắt được chụp lại. Diện tích của phần mặt khum nước mắt được nhuộm màu trong ảnh được tính bằng cách sử dụng phần mềm phân tích hình ảnh, và giá trị tạo ra được sử dụng làm đường gốc. Sau đó, dung dịch nước mắt nhân tạo, dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt axit hyaluronic 0,1% được sử dụng như sau.

- nhóm chỉ sử dụng dung dịch nước mắt nhân tạo: dung dịch nước mắt nhân tạo (50µl) được nhỏ một lần vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thỏ).
- Nhóm chỉ sử dụng diquafosol: dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50µl) được nhỏ một lần vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thỏ).
- Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic: dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% (50µl) được nhỏ một lần vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thỏ).
- Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/dung dịch nước mắt nhân tạo: 5 phút sau khi sử dụng dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50µl) ở mắt, dung dịch nước mắt nhân tạo (50µl) được nhỏ vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thỏ).
- Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic: 5 phút sau khi nhỏ dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50µl) vào mắt, dung dịch tra mắt natri

hyaluronat 0,1% (50 μ l) được nhỏ vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thỏ).

Về dung nhóm chỉ sử dụng dung dịch nước mắt nhân tạo, nhóm chỉ sử dụng diquafosol, và nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic, sau khi sử dụng 10 phút và 35 phút, dung dịch florescein 0,1% (3 μ l) được nhỏ giọt lên mặt khum nước mắt của mi mắt dưới, và ảnh của mặt khum nước mắt được nhuộm màu bằng florescein tích tụ ở mi mắt được ghi lại. Mặt khác, về nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/dung dịch nước mắt nhân tạo và nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic, 10 phút và 35 phút sau khi sử dụng thuốc đầu tiên, quy trình tương tự đối với các nhóm có sử dụng thuốc đơn được thực hiện.

Phương pháp đánh giá

Sự thay đổi về diện tích mặt khum nước mắt trước và sau khi sử dụng mỗi thuốc được tính là “giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ ”. Giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ ở mỗi phép đo được thể hiện trên Fig.1. Theo Fig.1, mỗi giá trị là giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của 8 ví dụ.

Kết quả

Ở nhóm chỉ sử dụng diquafosol, quan sát thấy sự tăng về giá trị diện tích mặt khum của nước mắt ở cả 10 phút và 35 phút sau khi sử dụng. Ngược lại, trong nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic, quan sát thấy có sự tăng nhẹ về giá trị diện tích mặt khum của nước mắt 10 phút sau khi sử dụng và không quan sát thấy sự tăng về giá trị diện tích mặt khum nước mắt 35 phút sau khi sử dụng. Mặt khác, về nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic, quan sát thấy sự tăng về giá trị diện tích mặt khum nước mắt ở mức độ nhiều hơn trong nhóm chỉ sử dụng diquafosol hoặc nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic cả 10 phút và 35 phút sau khi sử dụng (nghĩa là 5 phút và 30 phút sau khi sử dụng thuốc thứ hai). Về nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/dung dịch nước mắt nhân tạo, chỉ quan sát thấy mức tăng gần như tương đương về giá trị diện tích mặt khum nước mắt như trong nhóm chỉ sử dụng diquafosol.

Thảo luận

Như đã được nêu trong phần “Lĩnh vực kỹ thuật đã biết”, axit hyaluronic không có tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt. Thực tế là, dung dịch tra mắt axit hyaluronic 0,1% không làm tăng giá trị diện tích mặt khum nước mắt ở tất cả 35 phút sau khi sử dụng. Tuy nhiên, khi dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% được sử dụng phối hợp, ngạc nhiên là quan sát thấy mức tăng lớn về diện tích giá trị mặt khum nước mắt trong khoảng thời gian giữa 10 phút sau khi sử dụng thuốc đầu tiên và 35 phút sau khi sử dụng thuốc đầu tiên so sánh với kết quả nhận được khi sử dụng riêng rẽ mỗi dung dịch tra mắt. Mặt khác, cho rằng khi dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% được sử dụng phối hợp, quan sát thấy mức thúc đẩy sự tiết nước mắt nhiều hơn đáng kể so với tổng toàn bộ mức đạt được khi sử dụng riêng rẽ mỗi dung dịch tra mắt. Như nêu trên, có giả thuyết cho rằng tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể có thể đạt được khi chất chủ vận thụ thể P2Y₂ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng phối hợp.

Thử nghiệm dược lý 2

Mô hình chuột đồng mà từ đó tuyển lệ lõi được cắt ra thường được sử dụng làm mô hình để đánh giá tác dụng điều trị lên các rối loạn giác mạc biểu mô gây ra bởi bệnh khô mắt, và còn được sử dụng làm mô hình để đánh giá tác dụng điều trị của chất chủ vận thụ thể P2Y₂ (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42(1), 96-100 (2001)). Bằng cách sử dụng mô hình bệnh khô mắt trong đó sử dụng thêm dòng khí vào mô hình chuột đồng, thử nghiệm này được kiểm tra liệu có hoặc không có tác dụng cải thiện lên các rối loạn giác mạc biểu mô có thể nhận được bằng cách sử dụng phối hợp chất chủ vận thụ thể P2Y₂ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị.

Phương pháp tạo ra mô hình bệnh khô mắt

Bằng cách sử dụng chuột đồng SD đực, mô hình chuột đồng mà từ đó tuyển lệ lõi được cắt ra được tạo ra theo phương pháp của Fujihara và các đồng

tác giả (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42(1), 96-100 (2001)). Đó là, somnopentyl được sử dụng cho chuột đồng để gây tê toàn bộ, tuyến lệ lồi được cắt ra khỏi chuột và sau đó dòng khí (trong 8 tuần) được sử dụng thêm cho chuột để gây ra rối loạn giác mạc biểu mô.

Phương pháp bào chế thuốc

Theo cách tương tự như trong thử nghiệm dược lý 1, dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% được điều chế. “Soft Santear” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. được sử dụng làm dung dịch nước mắt nhân tạo, và dung dịch tra mắt “Hyalein® 0,1%” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. được sử dụng làm “dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1%”.

Phương pháp thử nghiệm và phương pháp sử dụng thuốc

Với chuột đồng bị gây rối loạn giác mạc biểu mô, dung dịch nước mắt nhân tạo, dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt axit hyaluronic 0,1% được sử dụng theo cách dưới đây.

- Nhóm chỉ sử dụng dung dịch nước mắt nhân tạo: dung dịch nước mắt nhân tạo (5μl) được nhỏ giọt vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong 6 tuần (8 mắt của mỗi nhóm có 4 chuột).

- Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic: dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% (5μl) được nhỏ giọt vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong 6 tuần (8 mắt của mỗi nhóm có 4 chuột).

- Nhóm chỉ sử dụng diquafosol: dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (5μl) được nhỏ giọt vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong 6 tuần (8 mắt của mỗi nhóm có 4 chuột).

- Nhóm sử dụng hỗn hợp dung dịch nước mắt nhân tạo/axit hyaluronic: dung dịch nước mắt nhân tạo và dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% (5μl đối với mỗi dung dịch) được nhỏ giọt vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong 6 tuần (6 mắt của mỗi nhóm có 3 chuột).

- Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic: dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1% được nhỏ giọt vào cả hai mắt 6 lần mỗi ngày trong 6 tuần (8 mắt của mỗi nhóm có 4 chuột).

Trong số các con chuột bị gây rối loạn giác mạc biểu mô, các chuột không được sử dụng thuốc trong 6 tuần được xác định là nhóm không được sử dụng (8 mắt của mỗi nhóm có 4 chuột).

6 tuần sau khi bắt đầu nhỏ thuốc vào mắt, phần giác mạc bị ảnh hưởng được nhuộm màu bằng florescein, và sự xuất hiện của rối loạn giác mạc biểu mô được xác định theo phương pháp của Murakami và các đồng tác giả (Journal of Eye (Atarashii Ganka), 21(1), 87-90 (2004)). Đó là, về mỗi phần phía trên, phần trung gian và phần phía dưới của giác mạc, điểm số của mức độ nhuộm bằng florescein được xác định theo tiêu chuẩn nêu dưới đây, và giá trị trung bình của tổng toàn bộ các điểm số được tính. Trong mỗi điểm số 0, 1, 2 và 3, giá trị trung gian được đặt bằng 0,5.

Tiêu chuẩn xác định

0: không bị nhuộm màu

1: bị nhuộm màu rải rác, trong đó các phần bị nhuộm màu dạng điểm nằm cách xa nhau

2: độ nhuộm màu vừa phải, trong đó một số phần bị nhuộm màu dạng điểm nằm liền kề phần khác

3: bị nhuộm màu dày đặc, trong đó các phần bị nhuộm màu dạng điểm nằm liền kề với một phần khác

Kết quả

Đồ thị về điểm số nhuộm màu bằng florescein đối với mỗi nhóm được thể hiện trên Fig.2. Trong đồ thị này, mỗi điểm số là giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn cho 6 hoặc 8 ví dụ.

Rõ ràng từ Fig.2 là trong nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic và nhóm chỉ sử dụng diquafosol, mặc dù quan sát thấy có xu hướng tăng điểm số nhuộm màu

bằng florescein, không quan sát thấy sự gia tăng mà có thể được cho là đáng kể về mặt thống kê. Mặt khác, trong nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic, quan sát thấy có sự tăng đáng kể về điểm số nhuộm màu bằng florescein, trong đó tác dụng gia tăng này đáng kể về mặt thống kê ($p < 0,05$, thử nghiệm đa Tukey (khi so sánh với nhóm không được sử dụng)).

Thảo luận

Rõ ràng từ các kết quả nêu trên, đã chứng minh được rằng rối loạn giác mạc biểu mô nặng mà không thể được điều trị bằng cách sử dụng đơn lẻ mỗi trong số các dung dịch tra mắt có thể được cải thiện bằng cách sử dụng phối hợp dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1%. Nói theo cách khác, việc sử dụng phối hợp chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được mong đợi là có tác dụng điều trị tuyệt vời lên bệnh khô mắt đi kèm với các rối loạn giác mạc biểu mô nặng.

Thử nghiệm dược lý 3

Đối với mục đích kiểm tra là liệu có hoặc không quan sát thấy sự tăng về giá trị diện tích mặt khum nước mắt khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị được kết hợp với axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ mà được sử dụng dưới dạng chất phụ gia, tiến trình thời gian của sự thay đổi về giá trị diện tích mặt khum của nước mắt sau khi nhỏ mắt tiếp theo diquafosol natri 3% và natri hyaluronat 0,002% được đánh giá theo cùng một cách như trong thử nghiệm dược lý 1.

Phương pháp bào chế thuốc

Dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% được bào chế theo cách tương tự như trong thử nghiệm dược lý 1 nêu trên. Dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,002% được bào chế bằng cách pha loãng dung dịch tra mắt “Hyalein® 0,3%” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. bằng nước muối sinh lý.

Phương pháp thử nghiệm và phương pháp sử dụng thuốc

Với thử trắng được bình thường (24 mắt của tổng cộng 12 thử), ảnh của mặt khum nước mắt trước khi sử dụng thuốc được ghi lại theo cách tương tự như trong thử nghiệm được lý 1. Sau đó, dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% và dung dịch tra mắt axit hyaluronic 0,002% được sử dụng theo cách dưới đây và ảnh của mặt khum nước mắt lại lần nữa được ghi lại 35 phút sau khi sử dụng.

- Nhóm chỉ sử dụng diquafosol: dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50 μ l) được nhỏ một lần vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thử).
- Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic: dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,002% (50 μ l) được nhỏ một lần vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thử).
- Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic: 5 phút sau khi nhỏ dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50 μ l) vào mắt, dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,002% (50 μ l) được nhỏ vào mắt (8 mắt của mỗi nhóm có 4 thử).

Kết quả

Sự thay đổi về diện tích mặt khum nước mắt trước và sau khi sử dụng mỗi thuốc được tính là “giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ ”. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Nhóm	Giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ (mm ²)
Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic	-0,497
Nhóm chỉ sử dụng diquafosol	1,127
Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic	0,928

Thảo luận

Như thấy rõ từ bảng 1, trong nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic, mặc dù quan sát thấy sự tăng về giá trị diện tích mặt khum của nước mắt lớn hơn so với nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic, tác dụng là tương đương hoặc thấp hơn nhóm chỉ sử dụng diquafosol. Nói theo cách khác, chứng minh được rằng dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,002% không thúc đẩy tác dụng tiết nước mắt của dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% chút nào cả.

Như nêu trên, chứng minh được rằng đạt được tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng phối hợp (xem thử nghiệm dược lý 1), và rằng không quan sát thấy tác dụng này khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ mà được sử dụng dưới dạng chất phụ gia được sử dụng phối hợp.

Thử nghiệm dược lý 4

Tiến trình thời gian của sự thay đổi về giá trị diện tích mặt khum nước mắt sau khi nhỏ liên tiếp dung dịch diquafosol natri 3% và dung dịch natri hyaluronat 0,3% vào mắt được đánh giá theo cách tương tự như trong thử nghiệm dược lý 1.

Phương pháp bào chế thuốc

Dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% được bào chế theo cách tương tự như trong thử nghiệm dược lý 1 nêu trên. “Dung dịch tra mắt Hyalein[®] 0,3%” được sản xuất và bán bởi Santen Pharmaceutical Co., Ltd. được sử dụng làm dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,3%.

Phương pháp thử nghiệm và phương pháp sử dụng thuốc

Với mỗi thử trắng được bình thường (18 mắt của tổng cộng 9 thử), ảnh của mặt khum nước mắt được chụp trước khi sử dụng mỗi thuốc theo cách tương tự như trong thử nghiệm dược lý 1. Sau đó, dung dịch tra mắt diquafosol natri 3%

và dung dịch tra mắt axit hyaluronic 0,3% được sử dụng theo cách dưới đây, và ảnh của mắt khum nước mắt được chụp lại lần nữa sau 35 phút.

- Nhóm chỉ sử dụng diquafosol: dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50 μ l) được nhỏ giọt vào mắt một lần (6 mắt của mỗi nhóm có 3 thỏ).
- Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic: dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,3% (50 μ l) được nhỏ giọt vào mắt một lần (6 mắt của mỗi nhóm có 3 thỏ).
- Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic: 5 phút sau khi nhỏ dung dịch tra mắt diquafosol natri 3% (50 μ l) vào mắt, dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,3% (50 μ l) được nhỏ giọt vào mắt (6 mắt của mỗi nhóm có 3 thỏ).

Kết quả

Sự thay đổi về diện tích mặt khum nước mắt trước và sau khi sử dụng mỗi thuốc được tính là “giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ ”. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Nhóm	Giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ (mm ²)
Nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic	0,559
Nhóm chỉ sử dụng diquafosol	1,434
Nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic	3,373

Thảo luận

Như thấy rõ từ bảng 2, trong nhóm sử dụng hỗn hợp diquafosol/axit hyaluronic, quan sát được tổng toàn bộ “giá trị diện tích mặt khum nước mắt Δ ” cao hơn rất nhiều so với nhóm chỉ sử dụng axit hyaluronic hoặc nhóm chỉ sử dụng diquafosol. Nói theo cách khác, nhận thấy rằng dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,3% có thể thúc đẩy đáng kể tác dụng tiết nước mắt của dung dịch

tra mắt diquafosol natri 3%, như trong trường hợp của dung dịch tra mắt natri hyaluronat 0,1%.

Như nêu trên, xác nhận lần nữa rằng tác dụng thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể có thể đạt được khi chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị được sử dụng phối hợp.

Ví dụ điều chế

Thuốc theo sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng ví dụ điều chế sau. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi ví dụ điều chế này.

Ví dụ 1

Dung dịch tra mắt (nồng độ của diquafosol natri: 3% (trọng lượng/thể tích), nồng độ của natri hyaluronat: 0,1% (trọng lượng/thể tích))

Trong 100ml:

diquafosol natri 3,0g

natri hyaluronat 0,1g

natri clorua 0,9g

natri hydrogen phosphat hydrat vừa đủ

nước tinh khiết vô khuẩn vừa đủ

Diquafosol natri, natri hyaluronat và các thành phần khác được thêm vào nước tinh khiết vô khuẩn, và hỗn hợp tạo ra được trộn kỹ, bằng cách đó điều chế được dung dịch tra mắt. Dung dịch tra mắt có nồng độ diquafosol natri bằng 0,5% (trọng lượng/thể tích), 1% (trọng lượng/thể tích) hoặc 5% (trọng lượng/thể tích) và nồng độ natri hyaluronat bằng 0,3% (trọng lượng/thể tích) hoặc 0,5% (trọng lượng/thể tích) có thể được bào chế bằng cách thay đổi lượng diquafosol natri và natri hyaluronat được thêm vào.

Ví dụ 2

Mỡ tra mắt (nồng độ của diquafosol natri: 3% (trọng lượng), nồng độ của natri

hyaluronat: 0,1% (trọng lượng))

trong 100g:

diquafosol natri 3,0g

natri hyaluronat 0,1mg

parafin lỏng 10mg

petrolatum trắng vừa đủ

Diquafosol natri và natri hyaluronat được cho vào petrolatum trắng và parafin lỏng được làm nóng chảy đồng nhất và hỗn hợp tạo ra được trộn kỹ và sau đó làm lạnh từ từ, bằng cách đó điều chế được mỡ tra mắt. Mỡ tra mắt có nồng độ diquafosol natri bằng 0,5% (trọng lượng/thể tích), 1% (trọng lượng/thể tích) hoặc 5% (trọng lượng/thể tích) và nồng độ natri hyaluronat bằng 0,3% (trọng lượng/thể tích) hoặc 0,5% (trọng lượng/thể tích) có thể được bào chế bằng cách thay đổi lượng diquafosol natri và natri hyaluronat được thêm vào.

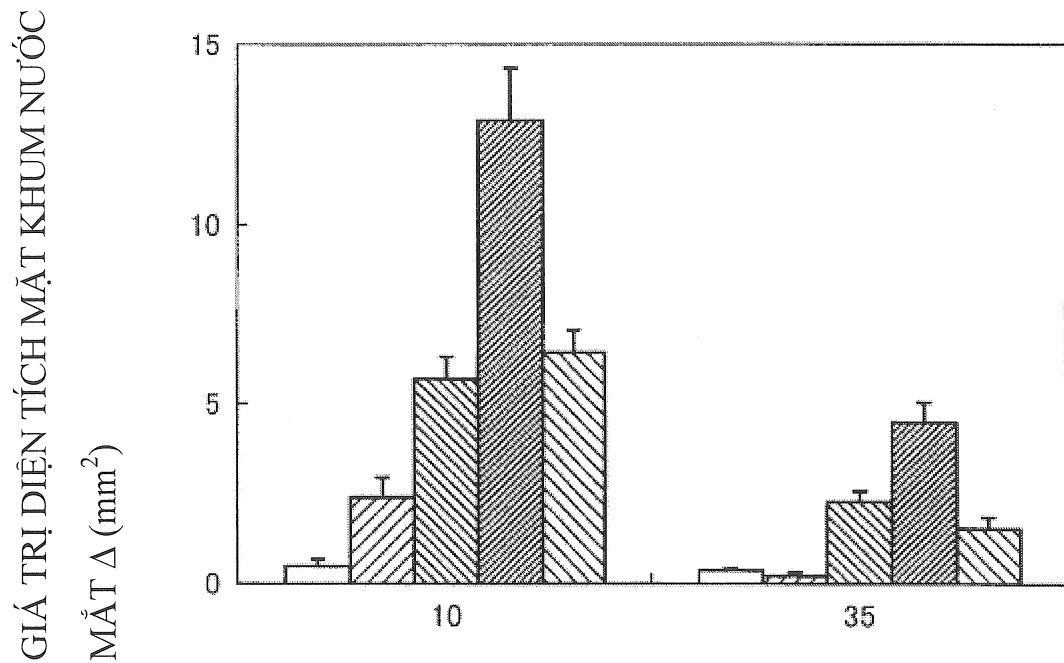
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Tác nhân để điều trị bệnh khô mắt được đặc trưng bởi việc kết hợp chất chủ vận thụ thể $P2Y_2$ ở nồng độ có tác dụng điều trị và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ có tác dụng điều trị và có dạng phân liều là tác nhân tra mắt có thể thúc đẩy sự tiết nước mắt đáng kể và có thể cải thiện các rối loạn giác mạc biểu mô đáng kể, và do đó được mong đợi là một tác nhân mới để điều trị bệnh khô mắt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch tra mắt để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ, dung dịch này chứa hỗn hợp bao gồm P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).
2. Dung dịch tra mắt để điều trị bệnh khô mắt, khác biệt ở chỗ, dung dịch này chứa hỗn hợp bao gồm P^1, P^4 -bis(5'-uridyl)tetraphosphat hoặc muối của nó ở nồng độ 3% (trọng lượng/thể tích) và axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích).

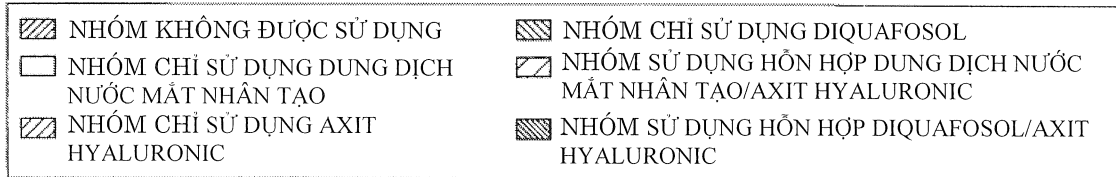
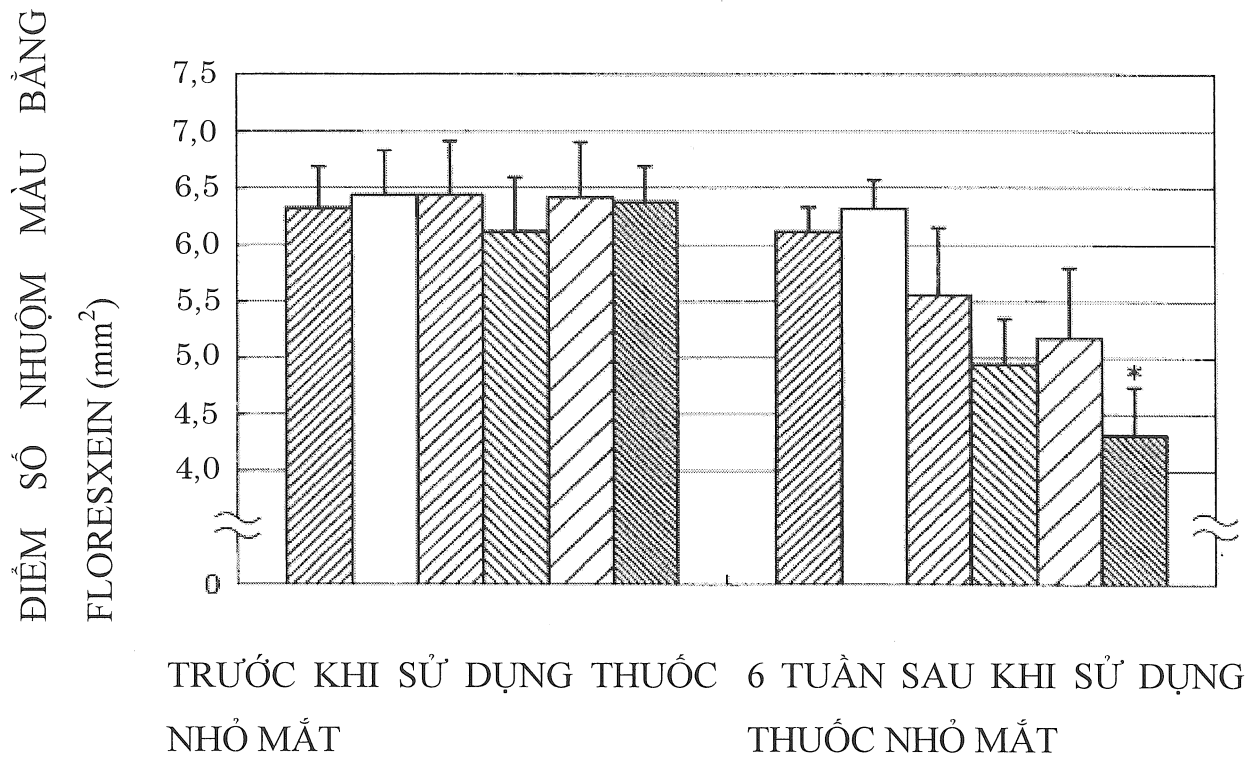
Fig.1



THỜI GIAN SAU KHI SỬ DỤNG THUỐC ĐỀU TIÊN Ở MẮT (PHÚT)

- NHÓM CHỈ SỬ DỤNG DUNG DỊCH NƯỚC MẮT NHÂN TẠO
- ▨ NHÓM CHỈ SỬ DỤNG AXIT HYALURONIC
- ▩ NHÓM CHỈ SỬ DỤNG DIQUAFOSOL
- NHÓM SỬ DỤNG HỖN HỢP DIQUAFOSOL/AXIT HYALURONIC
- ▤ NHÓM SỬ DỤNG HỖN HỢP DIQUAFOSOL/DUNG DỊCH NƯỚC MẮT NHÂN TẠO

Fig.2



*P<0,05 (SO SÁNH VỚI NHÓM KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG, THỬ NGHIỆM ĐA TURKEY)