



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024097

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 47/36; A61K 47/10; (13) B
A61K 47/18

(21) 1-2014-00227

(22) 22/06/2012

(86) PCT/JP2012/065957 22/06/2012

(87) WO2012/176865 27/12/2012

(30) 2011-139566 23/06/2011 JP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/03/2014 312A

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

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

(72) INAGAKI, Koji (JP); OGAWA, Toshihiro (JP); HORIBE, Yoshihide (JP); DOTA,
Atsuyoshi (JP); NAGANO, Takashi (JP); NAKAMURA, Masatsugu (JP);
NAKADA, Yuichiro (JP).

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

(54) DUNG DỊCH NHỎ MẮT CHỨA AXIT HYALURONIC HOẶC MUỐI CỦA NÓ
VÀ PROPYLEN GLYCOL VÀ PHƯƠNG PHÁP CẢI THIỆN ĐỘ HIỆU QUẢ KHI
BẢO QUẢN VÀ NGĂN NGỪA SỰ CHẢY NHỎ GIỌT CỦA DUNG DỊCH NHỎ
MẮT

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở
nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) và propylen glycol ở
nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua làm
chất bảo quản duy nhất ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể
tích) và chứa chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung
dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản và
ngăn ngừa sự chảy nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản và ngăn ngừa sự chảy nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khô mắt là bệnh bắt nguồn từ triệu chứng không quan trọng là tình trạng khô của mắt hoặc cảm giác không thoải mái như có một vật gì trong mắt, và tình trạng nghiêm trọng của nó sẽ ảnh hưởng một cách đáng kể vào cuộc sống hàng ngày. Số lượng bệnh nhân mắc phải chứng khô mắt này gia tăng hàng năm cùng với sự gia tăng của xã hội già hóa hoặc sự gia tăng của công việc mà liên quan đến các thiết bị đầu cuối thể hiện video (video display terminal: VDT) như máy tính cá nhân, và số bệnh nhân theo ước lượng là 10 triệu người hoặc lớn hơn ở Mỹ và 8 triệu người hoặc thậm chí lớn hơn ở Nhật.

Do trạng thái bệnh khô mắt vẫn chưa được phân loại một cách đầy đủ, nên người ta chỉ thấy rằng khô mắt gây ra rối loạn biểu mô giác-kết mạc và cuối cùng sẽ gây ra sự suy giảm thị lực. Do đó, việc điều trị một cách thích hợp ở giai đoạn sớm là cực kỳ quan trọng, rối loạn biểu mô giác-kết mạc gây ra bởi tình trạng khô mắt.

Nhỏ mắt là việc thông thường nhất của phương pháp điều trị bệnh khô mắt, và ở Nhật Bản, dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh khô mắt.

Như một dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat (sau đây sẽ gọi đơn giản là “dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat”), nhằm mục đích sử dụng nó nhiều lần, thì loại đa liều cho phép tự ý mở và đóng nắp hoặc loại tương tự (dung dịch nhỏ mắt Hyalein® 0,1%, dung dịch nhỏ mắt Hyalein® 0,3%, và tương tự) và loại liều duy nhất nhằm để

dùng liều đơn (dung dịch nhỏ mắt Hyalein® nhỏ 0,1%, dung dịch nhỏ mắt Hyalein® nhỏ 0,3%, và tương tự) là sẵn có.

Đối với dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat loại đa liều, nắp được mở ra và đóng lại, và do đó benzalkoni clorua được thêm vào đó làm chất bảo quản. Mặt khác, do loại liều đơn vị được dành cho liều duy nhất (dùng một lần), nên không có chất bảo quản nào được thêm vào.

Người ta chỉ ra rằng, chất bảo quản như benzalkoni clorua có khả năng gây phá hủy giác mạc. Ví dụ, như được bộc lộ trong tài liệu Clinical and Experimental Ophthalmology, 32, 180-184 (2004) (NPD 1), benzalkoni clorua được thấy là có khả năng gây rối loạn biểu mô giác mạc theo cách phụ thuộc vào nồng độ. Như được mô tả trên đây, do khô mắt chủ yếu là bệnh đi kèm chứng rối loạn biểu mô giác mạc, nên dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat loại liều duy nhất được sử dụng chỉ cho các bệnh nhân bị bệnh khô mắt nặng. Mặt khác, xét về chi phí sản xuất và các yếu tố tương tự khác, rất khó khăn để kê đơn dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat loại liều duy nhất cho tất cả các bệnh nhân bị khô mắt. Do đó, còn có khả năng là ảnh hưởng của rối loạn biểu mô giác mạc sẽ được làm giảm bằng cách làm giảm nồng độ của chất bảo quản trong dung dịch nhỏ mắt loại đa liều. Tuy nhiên, thực tế là, nếu nồng độ của chất bảo quản trong thuốc nhỏ mắt được làm giảm, thì sẽ không đạt được độ hiệu quả bảo quản thích hợp để sử dụng làm dạng đa liều. Ngoài ra, còn có vấn đề được quan tâm là, do sự thay đổi về các thành phần được trộn vào kéo theo sự làm giảm về đặc tính bảo quản, các đặc tính hóa lý của dung dịch nhỏ mắt sẽ khác các đặc tính này của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat thông thường.

Mặc dù các đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2004-359629 (PTD 1), 2009-196903 (PTD 2), và 2009-161454 (PTD 3) bộc lộ dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat, benzalkoni clorua, và propylen glycol, chúng hoàn toàn không nhắc đến dung dịch nhỏ mắt có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp và có các đặc tính hóa lý giống như các đặc tính của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat thông thường trong khi nồng độ của benzalkoni clorua trong dung dịch nhỏ mắt là bằng hoặc thấp hơn 0,0025%.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTD 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2004-359629

PTD 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2009-196903

PTD 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2009-161454

Tài liệu phi sáng chế

NPD 1: Clinical and Experimental Ophthalmology, 32, 180-184 (2004)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dung dịch nhỏ mắt có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp và có các đặc tính vật lý giống như các đặc tính của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat thông thường trong khi nồng độ của benzalkoni clorua được làm giảm.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat mà 0,002% (trọng lượng/thể tích) benzalkoni clorua được thêm vào không có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp, trong khi đó khi thêm propylen glycol vào đó sẽ có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp thậm chí khi nồng độ của benzalkoni clorua được làm giảm xuống đến 0,001% (trọng lượng/thể tích).

Mặt khác, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, nếu lớn hơn 1% (trọng lượng/thể tích) propylen glycol được thêm vào dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat, thì khoảng chấp nhận được của độ nhớt động học và/hoặc tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat mà được mô tả trong “Hyalein® ophthalmic solution 0.1%, Hyalein® ophthalmic solution 0.3%, Hyalein® mini ophthalmic solution 0.1%, and Hyalein® mini ophthalmic solution 0.3% medical supply interview form, November 2010 (Revised Seventh Edition) (sau đây được gọi là 'Hyalein interview form')” được loại trừ và sẽ hoàn thành sáng chế trong đó giới hạn trên của lượng propylen glycol được thêm vào được cho lên đến 1% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat chứa propylen glycol khó có khả năng nhỏ giọt và nó còn có tác dụng bảo vệ các tế bào biểu mô giác mạc không bị khô, sẽ được mô tả sau đây.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) và propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), dung dịch này chứa benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích) làm chất bảo quản duy nhất và chứa chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1 (sau đây sẽ gọi đơn giản là “dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế”).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế chứa dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế chứa edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, trong đó nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, trong đó nồng độ của propylen glycol là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, trong đó nồng độ của benzalkoni clorua là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt về cơ bản chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến

0,5% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích), chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1, dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, và edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dung dịch nhỏ mắt về cơ bản chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích), chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1, dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, và edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản của dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat ở nồng độ là 0,1 hoặc 0,3% (trọng lượng/thể tích) và benzalkoni clorua làm chất bảo quản duy nhất, có độ nhớt động của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 hoặc từ 17 đến 30mm²/s, và ngăn ngừa sự chảy nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt, phương pháp này bao gồm bước (a) trộn natri hyaluronat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,1 hoặc 0,3% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và chất làm trương nở ion với lượng sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1, bước (b) điều chỉnh độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, và bước (c) nạp đầy đồ chứa thuốc nhỏ mắt bằng dung dịch nhỏ mắt (sau đây, gọi chung đơn giản là “phương pháp theo sáng chế”).

Ngoài ra, trong bước (a) của phương pháp theo sáng chế, edetat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) tốt hơn là được trộn thêm vào.

Ngoài ra, trong bước (a) của phương pháp theo sáng chế, propylen glycol với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích) tốt hơn là được trộn vào.

Ngoài ra, trong bước (a) của phương pháp theo sáng chế, benzalkoni clorua với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích) tốt hơn là được trộn vào.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp bằng cách chứa propylen glycol bất chấp một thực tế là nồng độ là benzalkoni clorua trong dung dịch nhỏ mắt là bằng hoặc thấp hơn 0,002% (trọng lượng/thể tích), trong khi nó có tỷ lệ độ nhớt động học và áp suất thẩm thấu tuân theo dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó (sau đây sẽ gọi đơn giản là “dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic”). Ngoài ra, như đã rõ ràng từ các kết quả về các thử nghiệm kiểm tra thuốc giọt và thử nghiệm đánh giá tác dụng bảo vệ đối với tế bào biểu mô giác mạc mà sẽ được mô tả sau đây, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế còn có tác dụng khó có khả năng nhỏ giọt và bảo vệ các tế bào biểu mô giác mạc bị khô.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ biểu thị ảnh hưởng của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat chứa propylen glycol đối với sự phá hủy tế bào giác mạc do bị khô, trong đó tung độ là khả năng sống sót của tế bào.

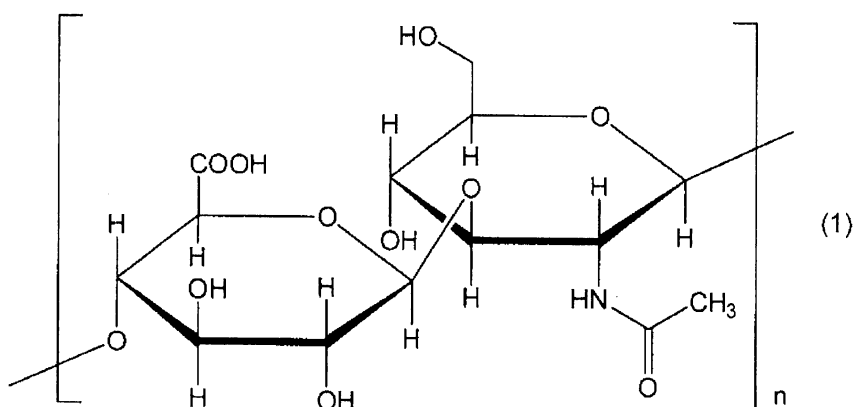
Mô tả chi tiết sáng chế

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) và propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), khác biệt ở chỗ dung dịch nhỏ mắt chứa benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích) làm chất bảo quản duy nhất và

chứa chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1. Cần lưu ý rằng, “dung dịch nhỏ mắt” theo sáng chế là để chỉ dung dịch nhỏ mắt chứa nước làm chất dẫn.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được sử dụng không chỉ để điều trị rối loạn biểu mô kết-giác mạc kèm theo các tình trạng nội sinh như khô mắt (hội chứng khô mắt), hội chứng Sjögren, và hội chứng Stevens-Johnson mà còn điều trị rối loạn biểu mô kết-giác mạc kèm theo các tình trạng ngoại sinh, mà do hậu phẫu thuật hoặc do thuốc gây ra, hoặc gây ra do chấn thương hoặc sử dụng thấu kính (lens) tiếp xúc, hoặc dạng tương tự khác. Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế này có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp nhờ chứa propylen glycol bất chấp một thực tế là nồng độ của benzalkoni clorua trong dung dịch nhỏ mắt là bằng hoặc thấp hơn 0,002% (trọng lượng/thể tích), trong khi nó có tỷ lệ độ nhớt động học và áp suất thẩm thấu tuân theo dung dịch nhỏ mắt axit hyaluronic. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế còn có hiệu quả về khả năng nhỏ giọt kém và bảo vệ các tế bào biểu mô giác mạc không bị khô.

Axit hyaluronic theo sáng chế là hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) dưới đây:



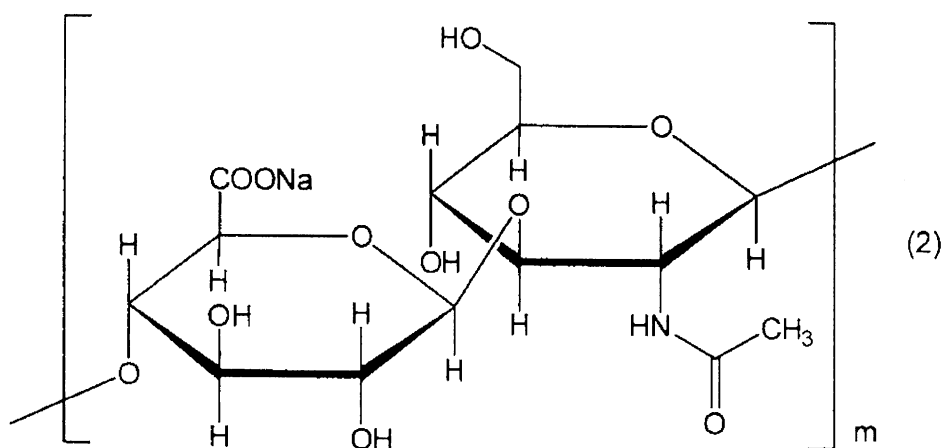
trong đó, n là số tự nhiên.

Axit hyaluronic có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 500.000 đến 3.900.000 được ưu tiên là “axit hyaluronic” trong sáng chế, và axit

hyaluronic có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 500.000 đến 1.200.000 là được ưu tiên hơn.

Muối của axit hyaluronic là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó là muối được dụng, và ví dụ về các muối này bao gồm: muối với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydriodic, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric; muối với các 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 tannic, axit triflometansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, lauryl sulfat este, methyl sulfat, axit naphtalensulfonic, và axit sulfosalixylic; muối amoni bậc bốn với methyl bromua, methyl iodua, và các axit tương tự khác; muối với các ion halogen như ion bromin, ion clo, và ion iot; muối với các kim loại kiềm như lithi, natri, và kali; muối với các kim loại kiềm thổ như canxi và magie; muối kim loại với sắt, kẽm và các kim loại tương tự khác; muối với amoniac; muối với các amin hữu cơ như trietylendiamin, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-deoxy-1-(metylamin)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, procain, và N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin; và các muối tương tự khác.

Muối natri được thể hiện trong công thức chung (2) dưới đây (sau đây được gọi là “natri hyaluronat”) được ưu tiên là “muối của axit hyaluronic” trong sáng chế:



trong đó, m là số tự nhiên.

“Axit hyaluronic hoặc muối của nó” trong sáng chế có thể ở dạng hydrat hoặc solvat.

Trong trường hợp mà chất đồng phân dị hình hoặc chất đồng phân quay quang là có mặt đối với axit hyaluronic, thì chất đồng phân hoặc muối của nó cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, trong trường hợp mà hiện tượng tautome proton là có mặt đối với axit hyaluronic, thì tautome hoặc muối của nó cũng được bao hàm trong sáng chế.

Trong trường hợp mà chất đa hình và nhóm đa hình (hệ đa hình) có mặt trong axit hyaluronic hoặc muối của nó, thì hydrat, hoặc solvat, chất đa hình và nhóm đa hình (hệ đa hình) này cũng được bao hàm trong sáng chế. Do đó, nhóm đa hình (hệ đa hình) tức là dạng tinh thể riêng biệt ở mỗi giai đoạn trong trường hợp mà dạng tinh thể sẽ thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện và trạng thái chế biến, kết tinh, bảo quản, và các điều kiện tương tự khác của các tinh thể này (tình trạng theo sáng chế bao gồm cả tình trạng được bào chế), và toàn bộ quy trình của nó.

“Axit hyaluronic hoặc muối của nó” còn có thể được tạo ra theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực hóa học tổng hợp hữu cơ, và còn có thể được tạo ra theo phương pháp được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 1-115902. Ngoài ra, sản phẩm có bán sẵn trên thị trường từ Sigma và các hãng tương tự cũng có thể được sử dụng làm “axit hyaluronic hoặc muối của nó” trong sáng chế, và ví dụ, “natri hyaluronat” là có bán sẵn trên thị trường của hãng Sigma (catalogue No.: H5388).

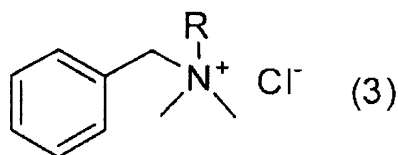
Mặc dù dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế cũng có thể chứa hoạt chất khác ngoài “axit hyaluronic hoặc muối của nó,” nhưng tốt hơn là chứa “axit hyaluronic hoặc muối của nó” làm hoạt chất duy nhất.

Nồng độ của “axit hyaluronic hoặc muối của nó” trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,1% (trọng lượng/thể tích) hoặc 0,3% (trọng lượng/thể tích).

Thuật ngữ “nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó” nêu trên đây tức là cả nồng độ của “axit hyaluronic (dạng tự do)” lẫn nồng độ của “muối của axit hyaluronic.” Ví dụ, “0,1% (trọng lượng/thể tích) axit hyaluronic hoặc muối của nó” tức là cả trường hợp mà nồng độ của “axit hyaluronic (dạng tự do)” trong dung dịch nhỏ mắt là 0,1% (trọng lượng/thể tích) lẫn trường hợp mà nồng độ của “muối của axit hyaluronic” là 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Nồng độ của “propylen glycol” trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích) và tốt hơn là từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích).

Benzalkoni clorua là hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (3) dưới đây:



trong đó R là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 8 đến 18.

“Benzalkoni clorua” được ưu tiên trong sáng chế là benzalkoni clorua, trong đó R trong công thức chung (3) trên đây là “C₁₂H₂₅” (sau đây được gọi là “benzalkoni clorua (C12)”).

Nồng độ của “benzalkoni clorua” trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích) và tốt hơn là từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích).

Thuật ngữ “chứa benzalkoni clorua làm chất bảo quản duy nhất” trong sáng chế tức là dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế chứa benzalkoni clorua, trong khi nó không chứa benzethoni clorua, clohexidin gluconat, paraben, axit sorbic và muối của nó, cloobutanol, axit boric, borax, và clorit.

Thuật ngữ “chứa chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1” trong sáng chế tức là tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được điều chỉnh trong phạm vi từ “0,9 đến 1,1” bằng cách thêm vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, chất làm trương nở ion ngoài propylen glycol hoặc chất tương tự khác. Cần lưu ý rằng, tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được xác định dễ dàng bằng cách sử dụng máy phân tích độ thẩm thấu tự động.

Chất làm trương nở ion được sử dụng trong sáng chế là để chỉ chất làm trương nở ion của natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, hoặc chất tương tự khác.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế tốt hơn là chứa dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0. Thuật ngữ “chứa dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0” trong sáng chế tức là độ pH của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được điều chỉnh trong phạm vi từ “6,0 đến 7,0” bằng cách thêm dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, và lượng thêm vào (nồng độ) của dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH là không bị giới hạn cụ thể miễn sao độ pH của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có thể được điều chỉnh trong phạm vi này.

Ví dụ cụ thể về “dung dịch đệm” trong sáng chế bao gồm natri phosphat, natri phosphat diaxit, dinatri phosphat, natri axetat, axit epsilon-amino caproic, và các chất tương tự khác, và axit epsilon-amino caproic là được đặc biệt ưu tiên. Cần lưu ý rằng, axit boric và borax là không được bao gồm trong “dung dịch đệm” trong sáng chế.

“Chất điều chỉnh độ pH” trong sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó có thể điều chỉnh độ pH của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, và các ví dụ cụ thể bao gồm axit clohydric loãng, natri hydroxit, và các chất tương tự khác.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có độ nhớt động học gần như là bằng với độ nhớt của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat thông thường. Ví dụ, trong trường hợp

mà nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là 0,1% (trọng lượng/thể tích), độ nhớt động học của nó nằm trong khoảng từ “3,0 đến 4,0mm²/s” được mô tả trong the Hyalein® ophthalmic solution 0.1% or Hyalein® mini ophthalmic solution 0.1% medical supply interview form. Ngoài ra, Trong trường hợp mà nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó trong dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế là 0,3% (trọng lượng/thể tích), độ nhớt động học của nó nằm trong khoảng từ “17 đến 30mm²/s” được mô tả trong the Hyalein® ophthalmic solution 0.3% or Hyalein® mini ophthalmic solution 0.3% medical supply interview form.

Dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế tốt hơn là chứa edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích). Ở đây, thuật ngữ “edetat” trong sáng chế tức là muối của axit edetic (axit etylendiamintetra axetic) như mononatri edetat, dinatri edetat, trinatri edetat, và tetranatri edetat, và hydrat của nó. Dinatri edetat dihydrat (sau đây được gọi là “natri edetat hydrat”) được ưu tiên là “edetat” trong sáng chế.

Mặc dù chất phụ trợ được dụng có thể được thêm vào dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế nếu cần, dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế tốt hơn là không chứa chất phụ trợ mà không được chỉ định để chứa trong đó và làm ảnh hưởng đến tác dụng của dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế, và tốt hơn nữa là, nó không chứa chất phụ trợ không được chỉ định để chứa trong đó.

Sáng chế đề xuất phương án ưu tiên về dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế được mô tả trên đây, trong đó dung dịch nhỏ mắt về cơ bản chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,002% (trọng lượng/thể tích), chất làm trương nở ion ở nồng độ sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1, dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, và edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích). Trong dung dịch nhỏ mắt trong nước trong phương án của sáng chế, tốt hơn là, nồng độ của axit

hyaluronic hoặc muối của nó là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích), nồng độ của propylen glycol là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích), và nồng độ của benzalkoni clorua là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích).

Thuật ngữ “để cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản” trong phương pháp theo sáng chế tức là dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat chứa benzalkoni clorua ở nồng độ không lớn hơn 0,002% (trọng lượng/thể tích) được làm cải thiện để vượt qua thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản được xác định (ví dụ, thử nghiệm độ hiệu quả khi được bảo quản theo tiêu chuẩn của dược điển Nhật Japanese Pharmacopoeia, the 15th Edition) mà không cần tăng lượng chất bảo quản thêm vào.

“Ngăn ngừa nhỏ giọt” trong phương pháp theo sáng chế tức là, trong trường hợp mà vật chứa thuốc giọt dùng cho mắt được nạp đầy dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat và sau đó thao tác nhỏ giọt được thực hiện, thường xuyên xuất hiện hiện tượng sao cho dung dịch nhỏ mắt sẽ chảy ra từ đầu nhỏ của đồ chứa thuốc mắt nhỏ giọt tiến ra phía ngoài (giọt) được chậm lại so với dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat không chứa propylen glycol.

Trong bước (a) của phương pháp theo sáng chế, thành phần khác không phải là natri hyaluronat, benzalkoni clorua, propylen glycol, và chất làm trương nở ion cũng có thể được trộn vào, và cụ thể, edetat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) tốt hơn là được trộn vào.

Bước (b) của phương pháp theo sáng chế tức là thêm dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH vào dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat nhờ đó điều chỉnh được độ pH nằm trong khoảng từ “6,0 đến 7,0”. Độ pH của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat có thể được điều chỉnh trong phạm vi sao cho, lượng thêm vào (nồng độ) của dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH là không bị giới hạn cụ thể.

Vật chứa thuốc giọt dùng cho mắt được nạp đầy bằng dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat trong bước (c) của phương pháp theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể

miễn sao nó được sử dụng một cách bình thường như đồ chứa thuốc giọt dùng cho mắt, và đồ chứa thuốc giọt dùng cho mắt được làm từ polyetylen là được đặc biệt ưu tiên.

Phương pháp theo sáng chế còn bao gồm các bước khác không phải các bước (a), (b), và (c).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thông qua các kết quả về thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản, thử nghiệm xác định độ nhớt động học, thử nghiệm kiểm tra độ nhỏ giọt, và thử nghiệm đánh giá tác dụng bảo vệ đối với tế bào biểu mô giác mạc, cũng như các ví dụ điều chế được thể hiện dưới đây, các ví dụ này chỉ nhằm để hiểu sáng chế một cách tốt hơn và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản

Thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản được thực hiện để kiểm tra ảnh hưởng của propylen glycol lên độ hiệu quả khi bảo quản của dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic.

Điều chế mẫu

Chế phẩm so sánh 1, 2

Ở đây, 0,3g natri hyaluronat, 0,7g natri clorua, 0,15g kali clorua, 0,2g axit epsilon-amino caproic, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,0025g benzalkoni clorua (C12) được hòa tan trong nước để thu được 100ml sản phẩm, rồi thêm tiếp vào đó axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit. Sản phẩm tạo thành có độ pH là 6,0 được sử dụng làm chế phẩm so sánh 1 và sản phẩm tạo thành có độ pH là 7,0 được sử dụng làm chế phẩm so sánh 2.

Chế phẩm so sánh 3, 4

Chế phẩm so sánh 3, 4 được điều chế như trong chế phẩm so sánh 1 và 2 trên đây, trừ bước là lượng benzalkoni clorua (C12) thêm vào được đặt đến 0,002g.

Chế phẩm 1

Ở đây, 0,3g natri hyaluronat, 0,7g natri clorua, 0,25g propylen glycol, 0,2g axit epsilon-amino caproic, 0,01g natri edetat hydrat, và 0,001g benzalkoni clorua (C12) được hòa tan trong nước để thu được 100ml sản phẩm, rồi thêm tiếp vào đó axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit. Sản phẩm tạo thành có độ pH là 6,0.

Chế phẩm 2

Chế phẩm 2 được điều chế như trong chế phẩm 1 trên đây trừ bước là lượng natri hyaluronat thêm vào được đặt đến 0,1g và lượng benzalkoni clorua (C12) thêm vào được đặt đến 0,0012g.

Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản được thực hiện phù hợp với thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản được định ra trong Japanese Pharmacopoeia, the 15th edition (sau đây sẽ gọi đơn giản là “Japanese Pharmacopoeia”). Trong thử nghiệm này, *Escherichia Coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*), và *Aspergillus niger* (*A. niger*) được sử dụng làm các chủng thử nghiệm.

Kết quả thử nghiệm

Bảng 1 thể hiện kết quả thử nghiệm. Trong bảng 1, “N.D.” thể hiện rằng không có vi sinh vật nào được phát hiện.

Bảng 1

Thành phần	Chế phẩm so sánh 1	Chế phẩm so sánh 2	Chế phẩm so sánh 3	Chế phẩm so sánh 4	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2
Natri Hyaluronat	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,1%
Natri Clorua	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Kali Clorua	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	—	—
Propylen Glycol	—	—	—	—	0,25%	0,25%
Axit Epsilon-Amino Caproic	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Natri Edetat Hydrat	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Benzalkoni Clorua (C12)	0,0025 %	0,0025 %	0,002%	0,002%	0,001 %	0,0012 %
Axit clohydric loãng/Natri Hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Độ pH	6,0	7,0	6,0	7,0	6,0	6,0

Kết quả thử nghiệm độ hiệu quả khi bảo quản: Giảm theo logarit							
E. Coli	1w	4,3	4,5	2,2	2,3	4,1	6,1
	2w	N.D.	N.D.	6,1	N.D.	N.D.	N.D.
	3w	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	4w	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
P. aeruginosa	1w	N.D.	N.D.	2,2	5,3	N.D.	2,4
	2w	N.D.	N.D.	2,5	5,6	N.D.	4,4
	3w	N.D.	N.D.	2,6	N.D.	N.D.	4,7
	4w	N.D.	N.D.	3,1	N.D.	N.D.	5,5
S. aureus	1w	4,8	5,4	3,0	5,1	2,2	4,3
	2w	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	3w	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	4w	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C. albicans	1w	0,5	0,6	0,5	1,1	0,5	0,5

	2w	1,5	1,9	0,9	1,8	1,2	2,4
	3w	2,4	1,8	1,6	3,1	3,2	3,9
	4w	3,2	5,8	2,3	4,3	4,0	4,9
A. niger	1w	1,6	1,5	1,0	1,2	-0,2	-0,2
	2w	3,4	3,2	1,9	3,2	0,0	0,4
	3w	4,2	4,4	2,4	3,9	0,1	0,7
	4w	5,3	N.D.	3,0	4,7	0,1	0,9
Việc xác định (Dựa trên Japanese Pharmacopoeia)		Vượt qua	Vượt qua	Không vượt qua	Vượt qua	Vượt qua	Vượt qua

q.s. = Lượng vừa đủ; w: Tuần

Bàn luận

Như được thể hiện trong bảng 1, rõ ràng rằng dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat đã thỏa mãn các tiêu chí được xác định trong tài liệu “*Japanese Pharmacopoeia General Information Preservatives-Effectiveness Tests Category IA*” trong khoảng pH chấp nhận được với sự có mặt của 0,0025% (trọng lượng/thể tích) benzalkoni clorua (pH 6,0 và 7,0), tuy nhiên, nó không thỏa mãn tiêu chí ở độ pH = 6,0 với sự có mặt của 0,002% (trọng lượng/thể tích) benzalkoni clorua và không có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp. Do đó, độ hiệu quả khi bảo quản ở độ pH = 6,0 mà tại đó độ hiệu quả khi bảo quản là yếu hơn được đánh giá với sự có mặt của 0,25% (trọng lượng/thể tích) propylen glycol. Như thế, rõ ràng rằng 0,1% (trọng lượng/thể tích) dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat thỏa mãn các tiêu chí theo tài liệu “*Japanese Pharmacopoeia General Information Preservatives-Effectiveness Tests Category IA*” ở nồng độ của benzalkoni clorua là 0,0012% (trọng lượng/thể tích) và 0,3% (trọng lượng/thể tích) dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat cũng thỏa mãn tiêu chí ở nồng độ của benzalkoni clorua là 0,001% (trọng lượng/thể tích) và cả hai đều có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp. Từ những điều trên, ta thấy rằng, bằng cách thêm propylen glycol, dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic sẽ có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp thậm chí khi nồng độ của benzalkoni clorua được đặt đến 0,002% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn.

Thử nghiệm xác định độ nhớt động học

Thử nghiệm xác định độ nhớt động học được thực hiện để kiểm tra độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic, trong đó propylen glycol được trộn lẫn trong trường hợp mà tỷ lệ áp suất thẩm thấu của nó được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1.

Điều chế mẫu

Chế phẩm so sánh

Ở đây, 0,3g natri hyaluronat, 0,2g axit epsilon-amino caproic, 0,8g natri clorua, 0,0015g benzalkoni clorua (C12), và 0,01g natri edetat hydrat được hòa tan trong nước để thu được 100ml sản phẩm, rồi thêm tiếp vào đó axit clohydric loãng và/hoặc natri

hydroxit. Sản phẩm tạo thành có độ pH là 6,5 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu của 1,0 được sử dụng làm chế phẩm so sánh.

Các chế phẩm từ 1 đến 5

Các chế phẩm từ 1 đến 5 được điều chế tương tự với chế phẩm so sánh trên đây trừ bước là lượng natri clorua và propylen glycol thêm vào được thay đổi cho thích hợp để điều chỉnh tỷ lệ áp suất thẩm thấu đến 1,0 (xem Bảng 2).

Phương pháp thử nghiệm

Theo trang 4 của tài liệu Hyalein interview form, các khoảng cho phép của tỷ lệ áp suất thẩm thấu và độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat 0,3% (trọng lượng/thể tích) là lần lượt nằm trong khoảng “từ 0,9 đến 1,1” và “từ 17 đến 30mm²/s”. Do đó, tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat được điều chỉnh đến khoảng “từ 0,9 đến 1,1” kèm theo sử dụng propylen glycol và chất làm trương nở ion, và sau đó độ nhớt động học của tỷ lệ áp suất thẩm thấu được xác định. Cần lưu ý rằng, trong thử nghiệm xác định độ nhớt động học, độ nhớt động học ở nhiệt độ xác định là 30°C được xác định theo tài liệu “Japanese Pharmacopoeia General Tests, Viscosity Determination Method I Viscosity Measurement by Capillary Tube.” Ngoài ra, tỷ lệ áp suất thẩm thấu được xác định với việc sử dụng máy phân tích độ thẩm thấu tự động (của nhà sản xuất Arkray, Inc.) theo tài liệu “Japanese Pharmacopoeia General Tests Osmolarity Determination.”

Kết quả thử nghiệm

Bảng 2 thể hiện kết quả thử nghiệm.

Bảng 2

Thành phần được trộn	Chế phẩm so sánh	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3	Chế phẩm 4	Chế phẩm 5

Natri Hyaluronat	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Axit Epsilon-Amino Caproic	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Natri Clorua	0,8%	0,7%	0,6%	0,5%	0,4%	0,3%
Propylen Glycol	—	0,25%	0,5%	0,75%	1%	1,25%
Benzalkoni Clorua (C12)	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,0015 %	0,0015%
Natri Edetat Hydrat	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Axit clohydric loãng/Natri Hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Tỷ lệ áp suất thẩm thấu	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Độ nhớt động học (mm ² /s)	25	26	27	28	30	34

q.s. = Lượng vừa đủ

Bàn luận

Như được thấy rõ từ bảng 2, ta thấy rằng, với nồng độ của propylen glycol được trộn là 1% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat 0,3% (trọng lượng/thể tích) là nằm trong khoảng cho phép (từ 17 đến 30mm²/s), trong khi độ nhớt động học vượt quá khả năng cho phép của độ nhớt động học ở nồng độ bằng hoặc lớn hơn. Ngoài ra, theo ước tính từ kết quả trên đây, với nồng độ của propylen glycol được trộn là 1% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn, độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat 0,1% (trọng lượng/thể tích) cũng nằm trong khoảng cho phép (từ 3,0 đến 4,0mm²/s). Từ những điều trên, ta thấy rằng, trong việc trộn propylen glycol trong dung dịch nhỏ mắt axit hyaluronic, nồng độ của propylen glycol được trộn sẽ là 1,0% (trọng lượng/thể tích) hoặc thấp hơn.

Thử nghiệm kiểm tra độ nhỏ giọt

Thử nghiệm kiểm tra độ nhỏ giọt được thực hiện để kiểm tra ảnh hưởng của propylen glycol lên độ nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic.

Điều chế chất phản ứng

Chế phẩm không có Propylen Glycol

“Hyalein® dung dịch nhỏ mắt 0,1%” có bán sẵn trên thị trường được sử dụng.

Chế phẩm chứa Propylen Glycol

Natri hyaluronat (0,1g), dung dịch đệm (axit epsilon-amino caproic), natri clorua, propylen glycol, benzalkoni clorua (C12), và natri edetat hydrat được hòa tan trong nước để thu được 100ml sản phẩm (tỷ lệ áp suất thẩm thấu: 0,9 đến 1,1), rồi thêm tiếp vào đó axit clohydric loãng và/hoặc natri hydroxit. Sản phẩm tạo thành có độ pH là 6,5.

Phương pháp thử nghiệm

Đồ chứa thuốc giọt dùng cho mắt làm từ polyetylen được nạp đầy bằng chế phẩm không chứa propylen glycol hoặc chế phẩm chứa propylen glycol thể tích 5ml, và 5 đối tượng khỏe mạnh thực hiện 6 lần thao tác giống như thao tác được thực hiện tại thời điểm nhỏ giọt vào mắt. Đối với mỗi thao tác, có nhỏ giọt hoặc không nhỏ giọt (hiện tượng mà dung dịch nhỏ mắt chảy ra từ đầu bé của đồ chứa thuốc giọt dùng cho mắt ra phía bên ngoài) xảy ra sẽ được đánh giá.

Kết quả thử nghiệm

Bảng 3 thể hiện các kết quả thử nghiệm.

Bảng 3

Số lần xác định	Chế phẩm không chứa Propylen Glycol		Chế phẩm chứa Propylen Glycol	
	Nhỏ giọt	Không nhỏ giọt	Nhỏ giọt	Không nhỏ giọt
1	1	4	0	5
2	0	5	0	5
3	1	4	0	5
4	0	5	0	5
5	0	5	0	5
6	0	5	0	5
Tổng cộng	2	28	0	30

Bàn luận

Như được thấy rõ từ bảng 3, với chế phẩm không chứa propylen glycol, có một số trường hợp nhỏ giọt, trong khi đó với chế phẩm chứa propylen glycol, không quan sát được sự nhỏ giọt. Từ những điều trên, ta thấy rằng dung dịch nhỏ mắt theo sáng chế có được sự cải thiện về độ nhỏ giọt khi so sánh với dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic thông thường, trong đó propylen glycol không được trộn vào.

Thử nghiệm đánh giá tác dụng bảo vệ đối với tế bào biểu mô giác mạc

Thử nghiệm đánh giá tác dụng bảo vệ đối với tế bào biểu mô giác mạc được thực hiện để nghiên cứu ảnh hưởng của dung dịch nhỏ mắt chứa propylen glycol chứa axit hyaluronic đối với sự phá hủy tế bào giác mạc do tình trạng khô.

Phương pháp thử nghiệm

Các tế bào biểu mô giác mạc của người bất tử SV40: (HCE-T: RIKEN BioResource Center, Japan., Cell No.: RCB2280) được gieo mầm kết tinh vào đĩa 96 lỗ (1×10^4 tế bào/lỗ) và được nuôi cấy trong 1 ngày trong môi trường nuôi cấy SHEM. Vào ngày tiếp theo, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường nuôi cấy D-MEM/F12 chứa 0,25% (trọng lượng/thể tích) propylen glycol, 0,03% (trọng lượng/thể tích) natri hyaluronat, hoặc 0,25% (trọng lượng/thể tích) propylen glycol và 0,03% (trọng lượng/thể tích) natri hyaluronat, và sau đó các tế bào biểu mô giác mạc được nuôi cấy trong 1 giờ (sau đây, còn được gọi là “nhóm riêng propylen glycol”, “nhóm riêng axit hyaluronic” hoặc “nhóm hỗn hợp propylen glycol/axit hyaluronic”). Cần lưu ý rằng, nhóm mà môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường nuôi cấy D-MEM/F12 không chứa chất được thử nghiệm và do đó, các tế bào biểu mô giác mạc được nuôi cấy trong 1 giờ được xác định là “nhóm chất dẫn”. Sau khi nuôi cấy, môi trường nuôi cấy đối với mỗi nhóm được thay thế bằng môi trường nuôi cấy D-MEM/F12 không chứa hợp chất thử nghiệm và tiếp đó các tế bào được sấy khô trong 7,5 phút. Sau khi sấy khô, khả năng sống của tế bào được xác định bằng cách sử dụng bộ Kit thử nghiệm tăng sinh tế bào (Cell Proliferation Assay Kit: sản phẩm của Promega, catalogue No.: G3580) (tương ứng với độ hấp thụ là 490nm).

Kết quả thử nghiệm

Fig. 1 thể hiện kết quả thử nghiệm.

Bàn luận

Như được thấy rõ từ Fig. 1, mức giảm khả năng sống sót của các tế bào biểu mô giác mạc do sấy khô (xem nhóm chất dẫn) là không được làm giảm một cách đáng kể bằng

cách xử lý chỉ riêng propylen glycol hoặc riêng axit hyaluronic alone (xem nhóm riêng propylen glycol, nhóm riêng axit hyaluronic). Mặt khác, có thể khẳng định sự thật là mức giảm khả năng sống sót của tế bào được làm giảm một cách đáng kể trong nhóm hỗn hợp propylen glycol/natri hyaluronat. Từ những kết quả trên, dung dịch nhỏ mắt chứa propylen glycol chứa axit hyaluronic được coi là có tác dụng bảo vệ các tế bào biểu mô mắt không bị khô.

Ví dụ bào chế

Mặc dù được chất theo sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ thêm bằng các ví dụ bào chế sau đây, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ bào chế này.

Ví dụ bào chế 1

Trong 100ml của dung dịch nhỏ mắt (0,1% (trọng lượng/thể tích))

natri hyaluronat	0,1g
axit epsilon-amino-caproic	0,2g
natri clorua	0,6g
propylen glycol	0,5g
benzalkoni clorua (C12)	0,001 đến 0,002g
natri edetat hydrat	0,001 đến 0,1g
axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat 0,1% (trọng lượng/thể tích) có pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu từ 0,9 đến 1,1 có thể được điều chế

bằng cách thêm natri hyaluronat và các thành phần trên đây được thêm vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn đều.

Ví dụ bào chế 2

Trong 100ml của dung dịch nhỏ mắt (0,3% (trọng lượng/thể tích))

natri hyaluronat	0,3g
axit epsilon-amino-caproic	0,2g
natri clorua	0,5g
propylen glycol	0,75g
benzalkoni clorua (C12)	0,001 đến 0,002g
natri edetat hydrat	0,001 đến 0,1g
axit clohydric loãng	lượng vừa đủ
natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết vô trùng	lượng vừa đủ

Dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat 0,3% (trọng lượng/thể tích) có pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0 và tỷ lệ áp suất thẩm thấu từ 0,9 đến 1,1 có thể được điều chế bằng cách thêm natri hyaluronat và các thành phần trên đây vào nước tinh khiết vô trùng và chúng được trộn đều.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic theo sáng chế có độ hiệu quả khi bảo quản thích hợp bằng cách chứa propylen glycol bất chấp thực tế là nồng độ của benzalkoni clorua trong dung dịch nhỏ mắt là bằng hoặc thấp hơn 0,002% (trọng lượng/thể tích), trong khi nó có tỷ lệ áp suất thẩm thấu và độ nhớt động học cho phép là dung dịch nhỏ mắt axit hyaluronic. Ngoài ra, dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic theo sáng chế

có tác dụng về khả năng nhỏ giọt kém và bảo vệ các tế bào biểu mô giác mạc không bị khô, và do đó là được mong đợi đóng vai trò làm dung dịch nhỏ mắt có khả năng điều trị bệnh khô mắt một cách có độ hiệu quả hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nhỏ mắt chứa axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), trong đó dung dịch này chứa:

benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích) làm chất bảo quản duy nhất; và

chất làm trương nở ion sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1.

2. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó dung dịch này chứa dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0.

3. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung dịch này chứa edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

4. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó:

nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích).

5. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 1, trong đó:

nồng độ của propylen glycol là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích).

6. Dung dịch nhỏ mắt, trong đó dung dịch này chủ yếu chứa:

axit hyaluronic hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích);

propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích);

benzalkoni clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích);

chất làm trương nở ion;

dung dịch đệm và chất điều chỉnh độ pH với lượng sao cho độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0; và

edetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1.

7. Dung dịch nhỏ mắt theo điểm 6, trong đó:

nồng độ của axit hyaluronic hoặc muối của nó là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (trọng lượng/thể tích), và

nồng độ của propylen glycol là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích).

8. Phương pháp cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản và ngăn ngừa sự chảy nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat ở nồng độ là 0,1% (trọng lượng/thể tích) và benzalkoni clorua làm chất bảo quản duy nhất, trong đó độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt là nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0mm²/s, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

bước (a) trộn natri hyaluronat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt là 0,1% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và chất làm trương nở ion sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1;

bước (b) điều chỉnh độ pH của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0; và

bước (c) nạp đầy vật chứa thuốc nhỏ mắt bằng dung dịch nhỏ mắt.

9. Phương pháp cải thiện độ hiệu quả khi bảo quản và ngăn ngừa sự chảy nhỏ giọt của dung dịch nhỏ mắt chứa natri hyaluronat ở nồng độ là 0,3% (trọng lượng/thể tích) và benzalkoni clorua làm chất bảo quản duy nhất, trong đó độ nhớt động học của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 17 đến 30mm²/s, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

bước (a) trộn natri hyaluronat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt là 0,3% (trọng lượng/thể tích), benzalkoni clorua với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,0015% (trọng lượng/thể tích), propylen glycol với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), và chất làm trương nở ion sao cho tỷ lệ áp suất thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1;

bước (b) điều chỉnh độ pH của dung dịch nhỏ mắt từ 6,0 đến 7,0; và

bước (c) nạp đầy vật chứa thuốc nhỏ mắt bằng dung dịch nhỏ mắt.

10. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó:

ở bước (a), trộn thêm edetat với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

11. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó:

ở bước (a), trộn thêm propylen glycol với lượng sao cho nồng độ trong dung dịch nhỏ mắt nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75% (trọng lượng/thể tích).

FIG. 1

