



(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)



1-0028537

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 31/13

(13) B

(21) 1-2011-02654

(22) 12/04/2010

(86) PCT/IB2010/051573 12/04/2010

(87) WO/2010/122442 28/10/2010

(30) 09290298.0 21/04/2009 EP

(45) 25/06/2021 399

(43) 27/08/2012 293A

(73) PIERRE FABRE DERMATOLOGIE (FR)

45 Place Abel Gance, 92100 Boulogne Billancourt, France

(72) CHAUMONT, Christine (FR); CORDOLIANI, Jean-Francois (FR); LEVERD, Elie (FR); MUGUET, Valerie (FR).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) DUNG DỊCH NƯỚC CHỨA PROPRANOLOL DÙNG CHO TRẺ EM

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nước không chứa rượu chứa propranolol, chất làm ngọt loại không đường và hầu như không chứa chất bảo quản thơm. Dung dịch theo sáng chế đặc biệt thích hợp để sử dụng cho trẻ em.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch được phẩm và cụ thể hơn là sáng chế đề cập đến dung dịch dùng cho trẻ em chứa propranolol hoặc muối được dụng của nó, chất làm ngọt loại không phải đường và chất bảo quản bất kỳ với lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích ngoài propranolol hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

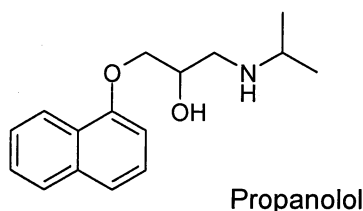
Bệnh u máu mao mạch ở trẻ em (Infantile capillary hemangiomas-IH) thường xuất hiện ở da và gan, và là khối u mô mềm phổ biến nhất ở 4 đến 10% trẻ có độ tuổi dưới 1 tuổi. Mặc dù, thời gian tiến triển bệnh lành tính và tự hạn chế, nhưng bệnh IH thông thường hiếm khi là nguyên nhân gây ra các biến chứng khu trú chẳng hạn như loét hoặc xuất huyết trong suốt giai đoạn tăng sinh của chúng, tuy nhiên trong một vài trường hợp có thể làm suy yếu các chức năng cảm giác hoặc quan trọng đặc biệt là khi có mặt lần lượt trên đường hô hấp trên và các vùng hốc mắt.

Trong khi đó việc hiểu về sự tiến triển và sự thoái triển của IH vẫn còn là một vấn đề, đã phát hiện ra một phương pháp điều trị thay thế cho các corticosteroit sử dụng qua đường miệng, vincristin hoặc interferon alfa-1a và 2b, nhờ đó tránh được các tác dụng phụ bất buộc ở các bệnh nhân trẻ. Vì các bệnh nhân là trẻ em hay trẻ nhỏ, nên việc dung nạp các thuốc điều trị của bệnh nhân là cực kỳ quan trọng.

Như được thông báo bởi C. Léauté-Labrèze và các đồng tác giả trong tài liệu *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*, N. Engl. J. Chem. (2008) 358; 24: 2649-51, đã nhận thấy và chứng minh được rằng các chất phong bế beta, ví dụ propranolol, có thể được sử dụng hiệu quả để kiểm soát và thậm chí để điều trị sự tiến triển của bệnh IH.

Propranolol, (1-(isopropylamino)-3-(naphtalen-1-yloxy)propan-2-ol), là một chất phong bế beta không chọn lọc được dung nạp tốt thường được sử dụng cho trẻ em trong các chỉ định về tim như được mô tả trong một vài công bố, ví dụ của

Villain và các đồng tác giả trong tài liệu *Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome*, Eur Heart J. 2004, 25:1405-11; của Fritz và các đồng tác giả trong tài liệu *Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review*. J. Perinatol 1998; 18:38-44 và của Kilian K. trong tài liệu *Hypertension in neonates causes and treatments*, J Perinat Neonatal Nurs, 2003; 17:65-74.



Propranolol đặc biệt sẵn có trên thị trường dưới nhiều chế phẩm khác nhau ở dạng sản phẩm Syprol®, sản phẩm Avlocardyl® hoặc dung dịch uống được của Roxane Laboratories. Tuy nhiên, các dung dịch hiện nay không thích hợp để sử dụng cho trẻ em. Ví dụ, dung dịch của Roxanne Laboratories chứa rượu (0,6%) mà đặc biệt độc với các bệnh nhân trẻ.

Một vài dung dịch nước chứa propranolol đã được mô tả. Ví dụ, trong đơn yêu cầu cấp patent Pháp số FR 2 688 405, các chế phẩm giải phóng kéo dài sử dụng qua đường miệng chứa các chất phong bế beta chẳng hạn như propranolol được bào chế với các polysacarit và còn chứa chất bảo quản chẳng hạn như paraben. Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 4,600,708 mô tả các chế phẩm dạng liều lỏng dùng để điều trị chứa propranolol HCl chứa lexithin và tất cả các chế phẩm ví dụ được bọc lớp chứa metyl- và propylparaben. Đơn yêu cầu cấp patent Châu Âu số EP 732 064 đề cập đến chất làm giảm vị đắng mà bao gồm este của mono hoặc diglyxerit và muối của axit polycarboxylic. Chất này được dùng để che vị propranolol HCl trong dung dịch lỏng, tuy nhiên chất này cũng bao gồm tá dược butyl-paraben. Các chất bảo quản này không thích hợp để sử dụng cho trẻ em.

Các dung dịch sử dụng ngay chứa propranolol cũng được biết đến. Các dung dịch này được điều chế bằng cách hòa tan các viên nén propranolol đã nghiền trong dung dịch nước cùng với chất bảo quản chẳng hạn như paraben hoặc các chất bảo

quản loại thơm. Quả thực, việc sử dụng chúng thường được khuyến cáo như được thông báo bởi D. Woods trong tài liệu “*Extemporaneous formulations of Oral Liquids, a guide*”. Các dung dịch sử dụng ngay đã biết khác để sử dụng qua đường miệng chứa propranolol là các loại sirô dựa trên tá dược sucroza, mà không được làm thích ứng cho các bệnh nhân trẻ em. Các sirô này được đề xuất ví dụ trong tài liệu “*Formulation in Pharmacy Practice*” 2nd ed (www.pharminfotech.co.nz), hoặc bởi V. Das Gupta trong tài liệu “*Stability of Propranolol Hydrochlorua Suspension and solution compounded from injection or tablets*”, Am. J. of Hospital Pharmacy, (1987) 44:360-361.

Tuy nhiên, mặc dù nhiều chế phẩm chứa các chất phong bế beta đã được đề cập trong lĩnh vực này, nhưng chưa có chế phẩm nào thích hợp cho các bệnh nhân là trẻ em vì chúng chứa các tá dược rượu hoặc chất bảo quản thơm chẳng hạn như rượu benzylic mà cần được đánh giá cẩn thận ở các bệnh nhân trẻ có độ tuổi lên đến ba tuổi. Hơn thế nữa, cũng chứng minh được rằng axit benzoic, natri benzoat và kali benzoat có thể làm tăng nguy cơ vàng da ở trẻ sơ sinh. Tương tự, etanol được loại trừ. Do đó, vì các chất bảo quản thơm và các tá dược rượu phải không được sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ do quá trình chuyển hóa ở trẻ chưa hoàn thiện. Do đó, cần bào chế các chế phẩm chứa propranolol an toàn và thích hợp để sử dụng cho trẻ em.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến dung dịch nước không chứa rượu etylic chứa propranolol, chất làm ngọt loại không đường và chất bảo quản bất kỳ với lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích ngoài propranolol hoặc muối được dùng của nó.

Theo một phương án, ít nhất một chất làm ngọt loại không đường này được chọn từ sacarin, muối sacarin, natri sacarin, canxi sacarin, sucraloza, kali axetosulfam, steviosit, steviol, manitol, erythritol, lactitol, maltitol, alitam, miraculin, monelin, thaumatin, và hỗn hợp của chúng, và ví dụ được chọn từ sacarin natri.

Theo một phương án, chất làm ngọt loại không đường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, chất phong bế beta đó là propranolol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, dung dịch nước còn chứa ít nhất một chất tạo hương và/hoặc ít nhất một chất làm tăng độ nhớt.

Theo một phương án, ít nhất một chất bảo quản không thơm được chọn từ clobutanol, axit propionic hoặc muối được dụng của chúng, axit sorbic hoặc muối được dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng, ví dụ chất bảo quản với lượng ít hơn 0,01% khối lượng/thể tích ngoài chính propranolol.

Theo một phương án, ít nhất một chất tạo hương được chọn từ chất tạo hương bất kỳ trong số chất tạo hương sori, chanh vàng, chanh xanh, quýt hồng, cam, quýt, bạc hà, dâu tây, chuối, caramen, cam thảo, chanh leo, đào, mâm xôi, hương nhiều loại trái cây hòa trộn, bưởi, vani, kem, sôcôla, nho hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ được chọn từ hương vani và dâu tây, và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, chất tạo hương này là vani với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, ít nhất một chất làm tăng độ nhớt được chọn từ dẫn xuất xenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hoặc metylxenluloza, poloxame, từ các loại gân, gân guar, gân tragacan, gân acacia, gân xanthan, gân gelatin, dẫn xuất alginic, axit alginic, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, từ các silicat, bentonit, laponit, veegum, và cụ thể hơn là từ poloxame không ion, polyvinylpyrrolidon và xenluloza ete, ví dụ hydroxyetylxenluloza, và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, propranolol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích, từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng/thể tích, chất bảo quản ngoài chính propranolol với lượng ít hơn 0,01% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất làm ngọt loại không đường với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,2% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất tạo hương với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% khối lượng/thể tích và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất làm tăng độ nhớt với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, chất phong bế beta là propranolol hydroclorua với lượng 0,428% hoặc 0,57% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất làm ngọt là sacarin natri với lượng 0,15% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất tạo hương là hỗn hợp gồm chất tạo hương vani và dâu tây với lượng 0,32% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất làm tăng độ nhớt là hydroxyetylxenluloza với lượng 0,35% khối lượng/thể tích, và tùy ý chứa natri propionat với lượng ít hơn 0,01% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án của sáng chế, dung dịch này còn chứa chất điều chỉnh pH hoặc dung dịch đệm, độ pH được bao gồm nằm trong khoảng từ 2 đến 6, ví dụ từ 2 đến 5,5, ví dụ từ 3,0 đến 5,0, ví dụ từ 2,0 đến 5, ví dụ từ 2,5 đến 4.

Theo một phương án, propranolol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,250 đến 1% khối lượng/thể tích và vani có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích và dung dịch này không chứa chất bảo quản.

Theo một phương án, propranolol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,250 đến 1% khối lượng/thể tích và ít nhất một chất tạo hương với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích và dung dịch này chứa chất bảo quản bất kỳ với lượng 0,01% khối lượng/thể tích ngoài propranolol hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, dung dịch này là dung dịch sử dụng nhiều lần.

Theo một phương án, dung dịch này thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dung dịch nước theo sáng chế, bao gồm bước hòa tan propranolol vào dung môi, ví dụ nước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dung dịch theo sáng chế dùng làm thuốc để điều trị u máu, ví dụ u máu mao mạch và ví dụ u máu mao mạch ở trẻ nhỏ.

Chế phẩm theo sáng chế có ưu điểm đáng ngạc nhiên là nếu chất phong bế beta propranolol được sử dụng, có thể không cần bổ sung chất bảo quản khác bất kỳ. Được biết từ tài liệu của Takahashi và các đồng tác giả *Ophtalmic Res.* 15, 277-279 được công bố năm 1983 mà chỉ bupranolol có các tác dụng kháng khuẩn với nồng độ ức chế tối thiểu là 0,1% lên sự phát triển của *B. Subtilis* và 0,05% lên *S. Aureus* và *E. Coli*. Timolol và befunolol không có các tác dụng kháng khuẩn này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến propranolol, trong đó propranolol được sử dụng làm chất bảo quản.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến propranolol và chất tạo hương vani làm chất bảo quản.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến thiết bị bao gồm đồ chứa và ống chia được đánh dấu chia độ hoặc bơm tiêm dùng qua đường miệng chỉ các liều dựa trên thể trọng của bệnh nhân.

Theo một phương án, mặt chia độ đánh dấu mỗi liều 0,1ml.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngạc nhiên nhận thấy rằng các chất phong bế beta đó là propranolol có tác dụng bảo quản mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm dùng cho các bệnh nhân là trẻ em. Trong khi đó các chất bảo quản thơm thông thường nên được loại khỏi các sản phẩm dùng cho trẻ em do các tác dụng độc của chúng đến quá trình chuyển hóa chưa hoàn thiện ở trẻ, các sản phẩm này cũng cần đáp ứng các yêu cầu bảo quản chống lại sự tăng sinh của vi sinh vật. Điều này đã đạt được trong sáng chế, dựa trên phát hiện đáng ngạc nhiên rằng các chất phong bế beta chẳng hạn như propranolol đem lại các đặc tính ổn định và bảo quản thích hợp cho các dung dịch nước mà thích hợp để sử dụng qua đường miệng cho các bệnh nhân trẻ.

Dung dịch theo sáng chế có tính được dụng và cụ thể hơn là có thể sử dụng nhiều lần, có khả năng bảo quản thích hợp.

Ứng dụng hữu dụng nhất được nhận thấy là điều trị u máu ở trẻ em.

Thuật ngữ ‘dược dụng’ có nghĩa là một nguyên liệu mà mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác, ví dụ nguyên liệu này có thể được đưa vào dạng liều theo sáng chế mà không gây ra bất kỳ tác dụng sinh học không mong muốn nào hoặc tác động theo cách có hại với bất kỳ thành phần nào khác của chế phẩm dạng liều.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dung dịch nước chứa propranolol không chứa rượu hoặc chất bảo quản bất kỳ.

Như đã được đưa ra trong lời giới thiệu của tài liệu phản ánh của ủy ban về các sản phẩm thuốc dùng cho người ở EMEA (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005), việc sử dụng qua đường miệng thường được sử dụng cho các bệnh nhân là trẻ em, và các chế phẩm dạng lỏng là thích hợp nhất để sử dụng cho những trẻ nhỏ mà không có khả năng nuốt viên nang hoặc viên nén.

Các dung dịch nước này cũng bao gồm hỗn dịch hoặc nhũ tương mà thuộc phạm vi của sáng chế. Các dung dịch này có thể được sử dụng bằng cách truyền, xịt, phun vào khoang miệng của bệnh nhân, hoặc được trộn với sữa hoặc nước quả ép trước khi sử dụng.

Thuật ngữ ‘các chất phong bế beta’, được dùng để chỉ chất phong bế thụ thể beta, chất phong bế thụ thể tiết adrenalin beta, chất phong bế beta, hoặc chất phong bế thụ thể tiết adrenalin-beta hoặc cách gọi khác bất kỳ chỉ một hóa chất mà ức chế việc gắn kết của các chất chủ vận, tự nhiên hoặc nhân tạo, với thụ thể tiết adrenalin beta của loại bất kỳ (bet-1, beta-2, beta-3 hoặc loại khác). Chất phong bế beta là propranolol mà có thể có mặt ở dạng L hoặc D-propranolol, hoặc raxemat, hoặc ở dạng một trong số các muối được dụng của nó như muối hydroclorua.

Chất phong bế beta đó là propranolol mà được sử dụng có mặt trong dung dịch này với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,05 đến 10% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,1 đến 1% khối lượng/thể tích.

Dung dịch nước theo sáng chế còn chứa dung dịch đệm để tạo ra độ pH thích hợp cho dung dịch chứa propranolol. Ví dụ, độ pH thích hợp cho propranolol nằm trong khoảng từ 2 đến 6, ví dụ từ 2 đến 5,5, ví dụ từ 2 đến 5, ví dụ từ 2,5 đến 4, ví dụ từ 3,0 đến 5,0, được tạo ra nhờ sử dụng chất đệm thích hợp chẳng hạn như axit vô cơ chẳng hạn như axit clohydric hoặc axit hữu cơ chẳng hạn như axit xitric, hoặc hỗn hợp dung dịch đệm chẳng hạn như axit xitric/natri xitrat, axit axetic/natri axetat.

Sáng chế được dựa trên phát hiện đáng ngạc nhiên và bất ngờ rằng dung dịch nước chứa propranolol không chứa rượu và chất bảo quản bất kỳ với lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích ngoài propranolol mặc dù các chế phẩm này có xu hướng dùng trong bào chế thuốc. Cụ thể là, sáng chế đề xuất các dung dịch nước chứa propranolol mà không chứa chất bảo quản bất kỳ và rượu. Các dung dịch này thích hợp để sử dụng nhiều lần, tức là các dung dịch này có thể được bảo quản giữa các lần sử dụng khác nhau mà việc sử dụng cần phải được lặp lại, ví dụ mỗi ngày một lần hoặc mỗi ngày hai lần.

Vì các sản phẩm dành cho trẻ em được chỉ định cho các bệnh nhân mà có hàng rào miễn dịch bị hạn chế, nên xu hướng được đặt ra là thực hiện tất cả các biện pháp phòng ngừa để tránh nhiễm khuẩn bất kỳ. Do đó, đáng ngạc nhiên là các dung

dịch nước chứa các chất bảo quản bất kỳ (và trong một vài trường hợp hầu như không chứa một chút nào chất bảo quản) và rượu với lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích có thể được bảo vệ an toàn và được sử dụng thích hợp cho trẻ nhỏ.

Thuật ngữ “chất bảo quản thơm” bao gồm (ngoài bản thân chất phong bế beta), chất bất kỳ thường được bổ sung vào để tránh sự phát triển của vi sinh vật hoặc tránh các phản ứng phụ không mong muốn. Ví dụ về các chất bảo quản mà thường gặp là benzalkoni clorua, benzethoni clorua, axit benzoic, rượu benzylic, xetylpyridinium clorua, phenoxyetanol, cresol, phenol, rượu phenyletylic, phenylmercuric axetat hoặc nitrat, natri benzoat, thimerosal, các hợp chất thymol hoặc các hợp chất thuộc họ paraben chẳng hạn như metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben, và isobutylparaben.

Thuật ngữ “rượu” được dùng để chỉ rượu ví dụ etanol.

Bằng cách tránh các chất bảo quản thơm, dung dịch nước theo sáng chế có thể chứa chất bảo quản mà an toàn cho các bệnh nhân trẻ em. Việc chứa này bao gồm ví dụ sử dụng clobutanol, axit dehydroaxetic, natri dehydroaxetat, axit propionic, muối propionat, chẳng hạn như natri propionat hoặc kali propionat, axit sorbic, muối sorbat chẳng hạn như kali sorbat hoặc natri sorbat, hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường lượng thích hợp của chất bảo quản không thơm có mặt trong dung dịch nước này có thể là lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích của các chất bảo quản bất kỳ ngoài propranolol hoặc muối được dùng của nó.

Thuật ngữ “hầu như không chứa” có nghĩa là dung dịch thuộc phạm vi sáng chế không chứa chất bảo quản thơm như có thể thực hiện được trong thực tế và về mặt thực hành. Thuật ngữ này bao gồm cả các chế phẩm chứa hợp chất quan tâm với lượng ít hơn 0,01% khối lượng/thể tích.

Chế phẩm theo sáng chế đường như vẫn ổn định, được bảo quản tránh tạp nhiễm và do đó thích hợp để sử dụng cho trẻ em.

Dung dịch nước theo sáng chế cũng chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt mà đặc biệt là chất làm ngọt loại không đường. Các chất này được đưa vào chế phẩm để làm tăng vị của các dạng liều và tạo ra các chế phẩm mà bệnh nhân trẻ có thể dùng

được. Các chất làm ngọt che đáng kể vị đắng và tác dụng tê của propranolol. Quả thực, các bệnh nhân trẻ em có thể nhận biết vị ngọt ngay từ giai đoạn đầu đời song cũng nhận biết được vị ngọt trong các hỗn hợp và ước lượng được mức độ ngọt.

Chất làm ngọt loại không đường hữu cơ hoặc nhân tạo bất kỳ có thể được sử dụng trừ các chất mà không thích hợp cho các sản phẩm dành cho trẻ em. Thuật ngữ “chất làm ngọt loại đường” bao gồm monosacarit hoặc disacarit chẳng hạn như ví dụ sucroza, fructoza, glucoza hoặc dextroza. Sucroza, chất làm ngọt thường được sử dụng nhiều nhất là một disacarit mà được thủy phân trong ruột thành monosacarit dễ hấp thu fructoza và glucoza.

Thuật ngữ “không đường” bao gồm các chất làm ngọt nhân tạo mà làm giảm hấp thu calo chẳng hạn như, ví dụ, sacarin bất kỳ, muối sacarin, ví dụ, natri sacarin, canxi sacarin, sucraloza, kali axetosulfam, steviosit, steviol, manitol, erythritol, lactitol, maltitol, alitam, miraculin, monelin, và thaumatin.

Chất làm ngọt loại không đường được ưu tiên trong sáng chế này vì một số bệnh nhân có thể bị đái tháo đường hoặc mắc chứng không dung nạp fructoza di truyền, trong khi đó cũng đã chứng minh được rằng sucroza gây giảm pH cao răng, làm bong lớp men răng, và thúc đẩy sâu răng. Cũng nhận thấy rằng fructoza gây ra các tác dụng nhuận tràng ở liều cao.

Chất làm ngọt không đường được ưu tiên nhất là sacarin và ví dụ sacarin natri hoặc muối canxi.

Tốt hơn là aspartam, xylitol và sorbitol được loại trừ khỏi các dung dịch này. Cả sorbitol và xylitol có thể gây tiêu chảy do thẩm thấu trong khi đó sorbitol bị phân hủy thành fructoza và do đó là nguy cơ tiềm ẩn cho các bệnh nhân mà bị giảm glucoza huyết và không dung nạp fructoza di truyền. Aspartam, có thể có hại cho các bệnh nhân bị axit phenylpyruvic-niệu và thường được chống chỉ định ở các bệnh nhân đồng hợp tử gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Do đó, tốt hơn nếu các thành phần này được loại trừ khỏi sáng chế.

Chất làm ngọt nên có mặt với lượng mà an toàn và có hiệu quả che vị nhưng với lượng đủ thấp để không cảm nhận được vị đắng rõ, như trường hợp sacarin.

Lượng chất làm ngọt có thể thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,05 đến 1% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,05 đến 0,2% khối lượng/thể tích.

Theo các phương án nhất định, sáng chế còn đề cập đến chất tạo hương mà có ưu điểm làm tăng khả năng chấp nhận chế phẩm ở trẻ nhỏ, và tạo ra tác dụng che vị đối với các tá dược khác mà có trong chế phẩm. Loại và lượng thích hợp của chất tạo hương tùy thuộc vào các yếu tố văn hóa và xã hội, chẳng hạn như việc lựa chọn thức ăn của người lớn mà có thể làm ảnh hưởng đến sở thích vị của trẻ em.

Các chất tạo hương thích hợp có thể là các chất tạo hương hữu cơ hoặc nhân tạo, chúng là loại dùng được cho thực phẩm được chứng nhận bởi nhà sản xuất và được thông qua bởi các cơ quan quản lý có thẩm quyền để thích hợp dùng cho trẻ em.

Ví dụ về các chất tạo hương thích hợp là chất tạo hương bất kỳ mà có vị sori, chanh vàng, chanh xanh, quýt hồng, cam, quýt, bạc hà, dâu tây, chuối, caramen, cam thảo, chanh leo, đào, mâm xôi, hương nhiều loại trái cây hòa trộn, bưởi, vani, kem, sôcôla, nho hoặc hỗn hợp của chúng.

Xem xét vị đắng của các chất phong bế beta, và cụ thể hơn là của propranolol, các chất tạo hương hoa quả đỏ hoặc vàng chẳng hạn như sôcôla, vani, caramen được ưu tiên.

Ví dụ chất tạo hương dâu tây và vani dường như đặc biệt được chấp nhận bởi các bệnh nhân. Ngoài ra, hương vani cũng được công nhận là có tác dụng bảo quản và làm tăng vị ngọt của chế phẩm, trong khi đó hương dâu tây đặc biệt thích hợp để che vị đắng của chất phong bế beta chẳng hạn như propranolol.

Lượng chất tạo hương có thể thường nằm trong khoảng từ 0 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,05 đến 1% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Cần lưu ý rằng một vài chất tạo hương có thể được hòa tan trong propylen glycol. Các sản phẩm chứa propylen glycol với lượng lớn không nên dùng cho các

bệnh nhân là trẻ em có độ tuổi dưới bốn (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). Theo sáng chế, chất tạo hương cung cấp một lượng propylen glycol mà dưới mức này. Ví dụ, lượng propylen glycol thấp bằng 0,23% khối lượng/thể tích là chấp nhận được cho các bệnh nhân là trẻ em và thu được bằng cách sử dụng các chất tạo hương dâu tây và vani với lượng tương ứng là 0,11% khối lượng/thể tích và 0,21% khối lượng/thể tích như được mô tả trong các chế phẩm nêu trong ví dụ 1.

Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất làm tăng độ nhớt để làm tăng khả năng chấp nhận được của dung dịch, nhũ tương hoặc hỗn dịch. Dung dịch đã làm đặc cũng có thể đặc biệt thuận tiện và thích hợp để dùng cho trẻ em để tránh làm đổ dung dịch. Hơn thế nữa, dung dịch đã làm đặc này cũng có ưu điểm là dễ lấy dung dịch này ra khỏi đồ chứa nếu dùng ống chia hoặc bơm tiêm dùng qua đường miệng.

Ví dụ về các chất làm đặc mà có thể được sử dụng trong sáng chế là dẫn xuất xenluloza chẳng hạn như hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metylxenluloza, gôm, gôm guar, gôm tragacan, gôm acacia, gôm xanthan, gôm gelatin, dẫn xuất alginic, axit alginic, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, silicat, bentonit, laponit, veegum. Poloxame cũng có các đặc tính làm đặc. Các chất làm tăng độ nhớt được ưu tiên là hydroxyetylxenluloza vì nó đặc biệt thích hợp dùng cho các dung dịch nước.

Thông thường, lượng chất làm tăng độ nhớt có thể chiếm từ 0 đến 15% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,1 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa tá dược khác bất kỳ mà thích hợp dùng để bào chế thuốc. Tá dược khác này bao gồm ví dụ, chất làm tăng độ hòa tan, chất đệm, chất tạo màu, chất nhũ hóa và dung môi. Ví dụ khác về các dung dịch đệm thông thường và các tá dược mà có thể được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được tìm trong tài liệu '*Handbook of Pharmaceutical Excipients*'; Ed. A.H. Kibbe, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association, USA and Pharmaceutical Press UK, 2000. Chế phẩm theo sáng chế có

thể được bào chế thích hợp bằng các quy trình thông thường, bao gồm hòa tan propranolol vào dung môi thích hợp, ví dụ nước tinh khiết.

Các quy trình thích hợp có thể được tiến hành thuận lợi hơn theo các tiêu chuẩn chất lượng mà được nêu trong thông báo hướng dẫn thực hiện quy trình hợp lệ (EMA/CVMP/598/99) và phụ lục II gửi kèm thông báo hướng dẫn thực hiện quy trình hợp lệ (CHMP/QWP/848/99) để thu được giá trị hợp lệ của quy trình sản xuất trong giấy phép lưu hành trên thị trường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến thiết bị bao gồm đồ chứa chứa dung dịch nước theo sáng chế và ống chia được đánh dấu thang chia độ hoặc bơm tiêm dùng đường miệng định các liều theo thể trọng của bệnh nhân. Ống chia này sẽ định các liều có liên quan đến thể trọng của bệnh nhân. Thiết bị này sẽ được sử dụng để bảo quản và phân phối thích hợp chất lỏng này vào khoang miệng của trẻ.

Vật liệu nhựa đặc biệt thích hợp cho ống chia này. Bởi vì thường khó định liều thích hợp mà cần được sử dụng để không gây quá liều (đặc biệt là ở trường hợp mà hoạt chất này là propranolol), đồ chứa này và ống chia chia độ giúp định liều bằng mắt thường mà cho phép lấy chính xác liều theo thể trọng của bệnh nhân.

Đồ chứa này có thể được làm từ chai nhựa hoặc thủy tinh, thủy tinh, ví dụ thủy tinh màu hổ phách để tránh sự thoái biến không cần thiết propranolol bởi ánh sáng trong suốt quá trình bảo quản.

Vì sản phẩm này được dự định dùng cho các bệnh nhân là trẻ em, nên đồ chứa này phải được đóng kín bằng nắp chống trẻ em sao cho trẻ em không thể lấy sản phẩm bên trong đồ chứa ra.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Dung dịch nước theo sáng chế.

	1	2	3	4
propranolol HCl	0,143g	0,285g	0,428	0,57g
<i>tương ứng với propranolol</i>	<i>0,125g</i>	<i>0,250g</i>	<i>0,375g</i>	<i>0,50g</i>

hydroxyetyl xenluloza	0,35g	0,35g
natri sacarin	0,15g	0,15g
natri propionat	0,10g	-
Chất tạo hương dâu tây	0,11g	0,11g
Chất tạo hương vani	0,21g	0,21g
(propylen glycol từ các chất tạo hương)	0,23g	0,23g
Axit xitric được monohydrat hóa	pH=3	pH=3
Nước tinh khiết	Vừa đủ 100 ml	Vừa đủ 100 ml

Các dung dịch được điều chế bằng cách đưa phần lớn nước tinh khiết cần thiết vào thùng làm bằng thép không gỉ thích hợp. Trong điều kiện khuấy, các thành phần dưới đây được bổ sung vào và hòa tan: a. hydroxyetyl xenluloza, b. sacarin natri, c. propranolol hydroclorua, d. chất tạo hương dâu tây, e. chất tạo hương vani. Sau đó điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến giá trị pH bằng 3,0 bằng dung dịch nước của axit xitric đã monohydrat hóa. Cuối cùng, bổ sung lượng nước còn lại để thu được thể tích cuối của hỗn hợp và trộn kỹ.

Một khi được lọc, các dung dịch đã điều chế có thể được đổ vào các lọ thủy tinh màu hổ phách và đóng bằng nắp chống trẻ em.

Ví dụ 2: Số liệu vi sinh vật

Các chế phẩm dưới đây được thử nghiệm với các chủng khác nhau để xác định hoạt tính và khả năng kháng vi sinh vật của chúng.

Thành phần	Cho 100ml		
	Dung dịch A	Dung dịch B	Dung dịch E
Propranolol hydroclorua	0,50g	0,50g	0,50g

hydroxyetylxenluloza ví dụ Natrosol HHX250	0,35g	0,35g	0,35g
Natri Sacarin	0,15g	0,15g	0,15g
Chất tạo hương ưa nước	0,5g (vani)	0,5g (caramen/vani)	0,50g (dâu tây)
Axit xitric được monohydrat hóa	pH vừa đủ =5,00	pH vừa đủ =3,00	pH vừa đủ = 3,0
Chất bảo quản	không	Metylparaben 0,1g	không
Nước tinh khiết	Vừa đủ đến 100ml	Vừa đủ đến 100ml	Vừa đủ đến 100ml

Theo các thử nghiệm dưới đây, mỗi sản phẩm thử nghiệm được cấy 200 μ l mỗi chủng thử nghiệm được pha loãng trong muối trypton. Tiến hành đếm vi sinh vật vào các ngày 0, 14 và 28, sau đó các mẫu được trung hòa trong 9ml dung dịch trung hòa (10 phút) chứa tween 80 (10%), lexithin (2%), saponin thiosulfat (0,5%) và nước cất vô trùng, và chuyển 1ml hỗn hợp đã trung hòa này vào đĩa petri và đổ 15ml môi trường thạch (môi trường dựa trên thạch đậu tương trypticase trong trường hợp vi khuẩn ưa khí và môi trường dựa trên thạch dextroza sabouraud đối với nấm men và mốc). Tiến hành đếm sau 24-48 giờ ủ ở nhiệt độ 32,5°C $\pm$ 2,5°C đối với vi khuẩn ưa khí, và 48-72 giờ ở nhiệt độ 22,5°C $\pm$ 2,5°C đối với nấm men và mốc. Đối với mỗi dung dịch thử nghiệm, các kết quả dưới đây chỉ ra số đơn vị tạo khuẩn lạc trong mỗi ml, tức là, CFU/ml sản phẩm thử nghiệm và tỷ lệ giảm (theo log) so với số vi sinh vật được đưa vào nuôi cấy. Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây theo CFU/ml sản phẩm thử nghiệm và theo mức giảm lôgarit.

Các mẫu thử nghiệm được thử nghiệm toàn bộ với các vi sinh vật sau: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, và *Aspergillus Niger*.

Đối với mỗi dung dịch thử nghiệm, các kết quả dưới đây chỉ ra số vi sinh vật được thu hồi đối với các chủng khác nhau, cũng như là tỷ lệ giảm (theo log) so với

số vi sinh vật được đưa vào nuôi cấy. Thông thường, mức giảm là từ $> 4,7$ log hoặc cao hơn chứng tỏ vi sinh vật biến mất hoàn toàn do sự nhạy cảm của lớp áo.

Dung dịch A.

Chủng	Mức nuôi cấy	Ngày thứ 0	14 ngày		28 ngày		Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu
<i>S. aureus</i>	$9,8.10^5$	1.10^6	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
<i>P. aeruginosa</i>	5.10^5	< 10	< 10	$> 4,7$ log	< 10	$> 4,7$ log	+
<i>E. coli</i>	$1,3.10^6$	$2,8.10^5$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
<i>C. albicans</i>	$0,9.10^5$	$1,7.10^5$	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
<i>A. Niger</i>	$1,3.10^5$	$2,9.10^5$	$6,8.10^3$	$1,3$ log	$5.3.10^3$	$1,4$ log	+

Dung dịch B.

Chủng	Mức nuôi cấy	Ngày thứ 0	14 ngày		28 ngày		Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu
<i>S. aureus</i>	$9,8.10^5$	$8,6.10^6$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
<i>P. aeruginosa</i>	5.10^5	< 10	< 10	$> 4,7$ log	< 10	$> 4,7$ log	+
<i>E. coli</i>	$1,3.10^6$	$8,5.10^5$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
<i>C. albicans</i>	$0,9.10^5$	$1,3.10^5$	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
<i>A. Niger</i>	$1,3.10^5$	$3,4.10^5$	$4,1.10^3$	$1,5$ log	$1,8.10^3$	$1,9$ log	+

Dung dịch E:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn được điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	$> 4,7$ log	$> 4,7$ log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4 log	> 4 log	+	+
<i>A. Niger</i>	2 log	$0,4$ log	-	+

Tiêu chuẩn khuyến nghị (Dược điển châu Âu xuất bản lần thứ 6 (2008)) (Chap.5.1.3) cho các chế phẩm dùng qua đường miệng.

	T0 + 14 ngày	T0 + 28 ngày
Vi khuẩn	3 log	Không tăng
Mốc và nấm men	1 log	

Tiêu chuẩn khuyến nghị (Dược điển Mỹ) cho các chế phẩm dùng qua đường miệng

	T0 + 14 ngày	T0 + 28 ngày
Vi khuẩn	1 log	Không tăng
Nấm men và mốc	Không tăng	

Do đó, dường như rõ ràng từ tiêu chuẩn khuyến nghị (Dược điển châu Âu Chap 5.1.3) đối với các chế phẩm dùng qua đường miệng rằng các chế phẩm theo sáng chế vẫn thích hợp chống lại sự phát triển vi sinh vật. Chế phẩm có chất tạo hương dâu tây là chất tạo hương duy nhất ở nồng độ nêu trong ví dụ này không đáp ứng yêu cầu thử nghiệm theo tiêu chuẩn dược điển châu Âu (5.1.3) để dùng qua đường miệng.

Ví dụ 3:

Dựa trên thử nghiệm tương tự như trong ví dụ 2, tác dụng bảo quản của propranolol được chứng minh bằng thử nghiệm các chế phẩm sau đây, dung dịch C và dung dịch D, với các chủng trên.

Thành phần	cho 100ml	
	Dung dịch C	Dung dịch D
Propranolol hydroclorua	Giả dược (không chứa propranolol HCl)	0,50g
Hydroxyetylxenluloza ví dụ Natrosol HHX250	0,35g	0,35g
Chất tạo hương ưa nước	0,11g chất tạo	0,11g chất tạo

	hương dâu tây 0,21g Vani	hương dâu tây 0,21g Vani
Natri Sacarin	0,15g-	0,15g-
Chất bảo quản	không	không
Axit xitric được monohydrat hóa	pH vừa đủ =2,84 hoặc 3,0	pH vừa đủ =3,0
Nước tinh khiết	Vừa đủ 100ml	Vừa đủ 100ml

Dung dịch C:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn được điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	1,6 log	1,6 log	+	+
<i>A. Niger</i>	0,6 log	1,5 log	-	+

Dung dịch D:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn được điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	3,2 log	2,6 log	+	+

Các kết quả này chỉ ra rằng chế phẩm có giả dược và không có chất bảo quản không được chấp nhận theo bất kỳ khuyến nghị nào của dược điển Mỹ hoặc châu Âu sau 14 ngày và 28 ngày. Chế phẩm chứa propranolol, ví dụ 0,50g/100ml không có chất bảo quản, lại đáp ứng các tiêu chuẩn này thậm chí sau 28 ngày.

Đối với mỗi dung dịch thử nghiệm, các kết quả cho biết tỷ lệ giảm (theo log) so với số vi sinh vật được đưa vào nuôi cấy.

Ví dụ 4: Dựa trên thử nghiệm tương tự như trong ví dụ 2, đánh giá tác dụng bảo quản của propranolol 0,125%.

	Dung dịch F	Dung dịch G
Propranolol hydroclorua 0,143g tương ứng với	0,125g	0,125g propranolol
hydroxyetylxenluloza, ví dụ Natrosol HHX250	0,35g	0,35g
Sacarin natri	0,15g	0,15g
Chất tạo hương ưa nước	0,11g chất tạo hương dâu tây 0,21g Vani	0,11g chất tạo hương dâu tây 0,21g Vani
Chất bảo quản, ví dụ propionat	không	0,1g
Axit xitric monohydrat	pH vừa đủ = 3,0	pH vừa đủ = 3,07
Nước tinh khiết	Vừa đủ 100ml	Vừa đủ 100ml

Dung dịch F:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn được điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	3,4 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	0,7 log	0,3 log	-	+

Dung dịch G:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn được điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn được điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+

<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,5 log	> 4,5 log	+	+
<i>A. Niger</i>	> 4,5log	> 4,5 log	+	+

Các kết quả này chỉ ra rằng dung dịch F không có chất bảo quản không được chấp nhận theo các khuyến nghị của dược điển châu Âu sau 14 và 28 ngày.

Ví dụ 5: Dựa trên thử nghiệm tương tự như trong ví dụ 2, đánh giá tác dụng bảo quản của propranolol 0,250 và 0,375%.

	Dung dịch H	Dung dịch I
Propranolol hydroclorua	0,285g	0,428
<i>Tương ứng với propranolol</i>	0,250g	0,375g
Sacarin natri	0,15g	0,15g
Chất tạo hương ưa nước	0,11g chất tạo hương dâu tây 0,21g Vani	0,11g chất tạo hương dâu tây 0,21g Vani
Chất bảo quản, ví dụ propionat	Không	Không
Axit xitric monohydrat	pH vừa đủ = 3,0	pH vừa đủ = 3,07
nước tinh khiết	Vừa đủ 100ml	Vừa đủ 100ml

Dung dịch H:

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn dược điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn dược điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	1,6 log	2,2 log	+	+

Dung dịch I :

Chủng	log R sau 14 ngày	log R sau 28 ngày	Theo tiêu chuẩn dược điển châu Âu	Theo tiêu chuẩn dược điển Mỹ
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+

<i>P. aeruginosa</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	1,9 log	2,5 log	+	+

Các kết quả chỉ ra rằng các dung dịch H và I không có chất bảo quản được chấp nhận theo các khuyến nghị của dược điển châu Âu sau 14 và 28 ngày.

Ví dụ 6: Dựa trên thử nghiệm tương tự như trong ví dụ 2, đánh giá tác dụng bảo quản của propranolol 0,375% có hoặc không có chất bảo quản khi có mặt hydroxyetyl xenluloza.

	Dung dịch J	Dung dịch K
Propranolol hydroclorua 0,428g tương ứng với propranolol	0,375g	0,375g
Hydroxyetylxenluloza, ví dụ Natrosol HHX250	0,35g	0,35g
Sacarin natri	0,15g	0,15g
Chất tạo hương ưa nước	0,11g chất tạo hương dầu tây 0,21g Vani	0,11g chất tạo hương dầu tây 0,21g Vani
Chất bảo quản, ví dụ propionat	không	0,1g
Axit xitric monohydrat	pH vừa đủ = 2-6	pH vừa đủ = 2-6
nước tinh khiết	Vừa đủ 100ml	Vừa đủ 100ml

Ví dụ 7: Dựa trên thử nghiệm tương tự như trong ví dụ 2, đánh giá tác dụng bảo quản của propranolol 0,375 % với các nồng độ khác nhau của chất bảo quản ví dụ 0,025, 0,05, 0,075%; ví dụ propionat.

Ví dụ 8: Thử nghiệm dùng nhiều lần thông thường.

Dung dịch D được thử nghiệm như sau: ống chia được đưa vào và được ngâm vào trong lọ chứa dung dịch theo sáng chế. Rửa ống chia bằng nước máy và

để trên bàn cho đến khi sử dụng tiếp. Thao tác này được tiến hành hai lần một ngày trong khoảng 1 tháng.

Theo một ví dụ tương tự, việc sử dụng được thực hiện với ống chia bị nhiễm bẩn.

Cả hai lần sử dụng đều đáp ứng tiêu chuẩn của dược điển.

Thử nghiệm này được tiến hành để bắt chước các điều kiện thực trong cuộc sống khi sử dụng dung dịch theo sáng chế. Ống chia được sử dụng để đo lượng dùng cho bệnh nhân và tùy ý, lượng này sẽ được sử dụng trực tiếp vào miệng của bệnh nhân và tùy ý sau khi sử dụng để ống chia lên bàn mà không cần bước rửa. Thử nghiệm này cũng bắt chước tình huống khi mà ống chia bị nhiễm vi sinh vật, trong suốt quá trình sử dụng, không rửa và đưa lại vào dung dịch này. Do đó, dung dịch này có thể bị nhiễm vi sinh vật.

Thử nghiệm trong ví dụ 8 này đáp ứng các tiêu chuẩn của dược điển chỉ ra rằng dung dịch theo sáng chế là dung dịch sử dụng nhiều lần, ví dụ tối đa 100 lần sử dụng.

Ví dụ 9: Phác đồ lâm sàng

1) Chẩn đoán và tiêu chuẩn tham gia thử nghiệm bao gồm: đối tượng tham gia thử nghiệm là thích hợp nếu đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau:

a) Biên bản đồng ý tham gia vào nghiên cứu và sử dụng các hình ảnh của đối tượng thu được từ những người trông coi đối tượng giúp cha mẹ hợp pháp trước khi tiến hành bất kỳ quy trình nghiên cứu nào,

b) Đối tượng tham gia có độ tuổi là từ 35 đến 150 ngày tuổi,

c) U máu ở trẻ em tăng sinh ở mắt (IH), ví dụ, IH tăng sinh ở mắt có kích thước lớn với đường kính lớn nhất ít nhất là 1,5cm cần điều trị toàn thân là có mặt.

2) Phương pháp sử dụng: Sử dụng dung dịch propranolol qua đường miệng theo ví dụ 1 trên đây, công thức 1, 2 và 3 nêu trong ví dụ 1, hai lần một ngày (sáng và chiều muộn) trong 3 hoặc 6 tháng

3) Quy trình dùng liều: D0 1mg/kg/ngày, D7 tăng lên 2mg/kg/ngày (đối với nhóm 3mg/kg/ngày), D14 tăng lên 3mg/kg/ngày (đối với nhóm 3mg/kg/ngày).

4) Thời gian điều trị: Propranolol được sử dụng trong 3 tháng hoặc 6 tháng, tùy thuộc vào phác đồ đã định.

5) Tiêu chuẩn đánh giá:

Tiêu chuẩn hiệu quả cơ bản là sự tiến triển của IH đích từ thời điểm ban đầu đến W24.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nước không chứa rượu etylic dùng cho trẻ em chứa propranolol hoặc muối được dùng của nó, chất làm ngọt loại không phải đường và chất bảo quản bất kỳ với lượng nhỏ hơn 0,01% khối lượng/thể tích ngoài propranolol hoặc muối được dùng của nó.
2. Dung dịch nước theo điểm 1, trong đó propranolol hoặc muối được dùng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích.
3. Dung dịch nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 2, trong đó dung dịch này còn chứa ít nhất một chất tạo hương và/hoặc ít nhất một chất làm tăng độ nhớt.
4. Dung dịch nước theo điểm 3, trong đó ít nhất một chất tạo hương được chọn từ chất bất kỳ trong số chất tạo hương sori, chanh vàng, chanh xanh, quýt hồng, cam, quýt, bạc hà, dâu tây, chuối, caramen, cam thảo, chanh leo, đào, mâm xôi, hương nhiều loại trái cây hòa trộn, bưởi, vani, kem, sôcôla, nho hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích.
5. Dung dịch nước theo điểm 4, trong đó ít nhất một chất tạo hương là vani với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% khối lượng/thể tích.
6. Dung dịch nước theo điểm 3, trong đó ít nhất một chất làm tăng độ nhớt được chọn từ dẫn xuất xenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hoặc metylxenluloza, poloxame, từ các loại gôm, gôm guar, gôm tragacan, gôm acacia, gôm xanthan, gôm gelan, dẫn xuất alginic, axit alginic, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, từ các silicat, bentonit, laponit, veegum, cụ thể hơn là từ các poloxame không ion, polyvinylpyrrolidon và xenluloza ete, với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích, ví dụ từ 0,1 đến 5% khối lượng/thể tích và ví dụ từ 0,1 đến 0,5% khối lượng/thể tích.
7. Dung dịch nước theo điểm 6, trong đó ít nhất một chất làm tăng độ nhớt là hydroxyetylxenluloza.

8. Dung dịch nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dung dịch này chứa thêm chất đệm pH, và trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 6.
9. Dung dịch nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó ít nhất một chất làm ngọt loại không phải đường được chọn từ sacarin, muối sacarin, natri sacarin, canxi sacarin, sucraloza, kali axetosulfam, steviosit, steviol, manitol, erythritol, lactitol, maltitol, alitام, miraculin, monelin, thaumatin, và hỗn hợp của chúng, và với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% khối lượng/thể tích.
10. Dung dịch nước theo điểm 1, trong đó propranolol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,250 đến 1% khối lượng/thể tích và vani có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích.
11. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó propranolol hoặc muối được dụng của nó là propranolol hydroclorua có mặt với lượng 0,428 hoặc 0,57% khối lượng/thể tích, trong đó ít nhất một chất làm ngọt là sacarin natri với lượng 0,15% khối lượng/thể tích, trong đó ít nhất một chất tạo hương là hỗn hợp gồm vani và chất tạo hương dâu tây với lượng 0,32% khối lượng/thể tích, ít nhất một chất làm tăng độ nhớt là hydroxyetylxenluloza với lượng 0,35% khối lượng/thể tích.