



(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)



1-0029046

(51)⁷ A61K 31/436; A61K 9/08; A61K 47/36; (13) B
A61K 31/185; A61K 47/10

(21) 1-2016-03783

(22) 10/03/2015

(86) PCT/JP2015/056986 10/03/2015

(87) WO 2015/137327 A1 17/09/2015

(30) 2014-046904 10/03/2014 JP

(45) 25/08/2021 401

(43) 27/02/2017 347A

(73) Senju Pharmaceutical Co., Ltd. (JP)

5-8, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, Japan

(72) NEMOTO, Fukiko (JP); MATSUHISA Keiichi (JP).

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

(54) SẢN PHẨM CHỨA DIBUTYLHYDROXYTOLUEN VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM
ỔN ĐỊNH DIBUTYLHYDROXYTOLUEN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen và ngăn sự giảm hàm lượng của nó theo thời gian trong thuốc dạng lỏng mà chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó. Bằng cách trộn vào thuốc dạng lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, các muối được dụng của chúng, xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol, và bằng cách sử dụng nhựa chứa polybutylen terephthalat làm nhựa cấu tạo nên bề mặt thành bên trong của vật chứa (như bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và/hoặc bề mặt thành của nắp đối diện với lỗ rót ra trong phần vôi), độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen trong thuốc dạng lỏng có thể tăng lên, sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen vào vật chứa có thể được ngăn lại, và sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen theo thời gian có thể được ngăn lại. Sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen và phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm mà làm cho dibutylhydroxytoluen được duy trì ổn định trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó. Hơn nữa, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, các chế phẩm có nhiều hiệu quả khác nhau trong các lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm, mỹ phẩm, và các lĩnh vực khác đã được phát triển. Trong các chế phẩm này, các chất chống oxy hóa cần được trộn để ngăn chặn các thành phần của các chế phẩm này bị oxy hóa.

Trước đây, dibutylhydroxytoluen (BHT) được biết đến là hợp chất điển hình của các chất chống oxy hóa tan trong dầu. Về các chất chống oxy hóa tan trong dầu, cũng được biết đến là butylhydroxyanisol và các chất khác. Dibutylhydroxytoluen có hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn chất chống oxy hóa tan trong dầu khác, và được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm, mỹ phẩm, và các lĩnh vực khác.

Hơn nữa, đã có các báo cáo về phương pháp điều chế các chế phẩm sử dụng dibutylhydroxytoluen. Ví dụ, đã có báo cáo rằng sự ổn định của pranoprofen và/hoặc muối của nó đạt được bằng cách sử dụng dibutylhydroxytoluen (xem tài liệu sáng chế 1). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 1 tập trung vào tính ổn định của pranoprofen và/hoặc muối của nó, mà không hướng đến tính ổn định của dibutylhydroxytoluen. Cũng đã có báo cáo rằng trong khi chế phẩm nước chứa pranoprofen và/hoặc muối của nó và dibutylhydroxytoluen làm giảm tính bền nhiệt, thì sự hóa vàng của chế phẩm nước có thể được ngăn chặn bằng cách trộn thêm chất sulfa (xem tài liệu sáng chế 2). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 2 cũng tập trung vào việc ngăn chặn các chế phẩm nước bị hóa vàng, mà không hướng đến tính ổn định của chính dibutylhydroxytoluen.

Mặt khác, trong lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm, mỹ phẩm, và các lĩnh vực khác, các vật chứa làm bằng chất dẻo có kèm theo vòi được làm bằng polyetylen thường được sử dụng làm vật chứa dùng cho các chế phẩm gia dụng. Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng khi chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen được đựng trong vật chứa làm bằng chất dẻo với phần vòi (như vòi, vòi bên trong, hoặc đầu ống trong lỗ rỗng) và phần nắp mà được làm bằng polyetylen thường được sử dụng, thì dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bị hấp phụ và tích tụ trên phần vòi (tài liệu sáng chế 3). Trong tài liệu sáng chế 3, đã có báo cáo rằng có khả năng là nhựa cụ thể, chẳng hạn như polybutylen terephthalat được sử dụng làm nhựa tạo thành bề mặt thành bên trong của vật chứa (chẳng hạn như bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông của phần vòi) để đựng chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen, nhờ đó sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào bề mặt thành bên trong được ngăn chặn và hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được duy trì ổn định.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản chưa thẩm định số Hei 7-304670 (1995)

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản chưa thẩm định số 2011-98960

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số WO 2013/99861

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế

Trong quá trình tiến hành nghiên cứu để sử dụng chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen, và pranoprofen và/hoặc muối của nó trên thực tế, các tác giả sáng chế đã đối mặt với vấn đề mới là khi chế phẩm lỏng được đựng trong vật chứa thông thường và thường được sử dụng thì có sự giảm đáng kể hàm lượng của dibutylhydroxytoluen theo thời gian. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 2 đã báo cáo rằng có thể trộn chất sulfa vào chế phẩm nước chứa pranoprofen

và/hoặc muối của nó và dibutylhydroxytoluen, để cải thiện độ bền nhiệt của chế phẩm nước, nhờ đó ngăn chặn sự hóa vàng của chế phẩm nước. Tuy nhiên, sự hóa vàng của chế phẩm nước và sự không bền nhiệt của chính dibutylhydroxytoluen là các hiện tượng khác nhau, và do đó tài liệu sáng chế 2 không bộc lộ phương pháp cải thiện độ bền nhiệt của chính dibutylhydroxytoluen.

Trong các chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó, có khả năng là sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen theo thời gian được bù trừ bằng sự gia tăng hàm lượng dibutylhydroxytoluen được thêm vào, nhưng sự tăng lượng dibutylhydroxytoluen được trộn gây ra sự kích ứng trong trường hợp các chế phẩm lỏng được dùng cho màng nhầy như thuốc nhỏ mắt, và do đó sẽ không sử dụng được trong thực tế. Vì vậy, cần phát triển phương pháp mà nhờ đó có thể ngăn chặn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen, và pranoprofen và/hoặc muối của nó.

Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn chặn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó theo thời gian.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích nêu trên, và kết quả là đã nhận thấy rằng có khả năng là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dùng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol được trộn vào chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó, và với vật chứa để đựng chế phẩm lỏng, nhựa chứa polybutylen terephthalat được sử dụng làm nhựa mà tạo nên bề mặt thành bên trong của vật chứa (như bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông của phần vòi), nhờ đó độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được tăng lên, và đồng thời, sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen trên vật chứa bị ngăn chặn, do đó ngăn chặn hiệu quả sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen theo thời gian. Sáng chế đã được hoàn

thành nhờ các nghiên cứu chuyên sâu trên cơ sở các phát hiện này.

Theo đó, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, và phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen, các khía cạnh cụ thể của sáng chế được nêu dưới đây.

Mục 1. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen bao gồm chế phẩm lỏng được đựng trong vật chứa, chế phẩm lỏng này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen,

(B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó, và

(C) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol,

trong đó vật chứa bao gồm thân vật chứa để đựng chế phẩm lỏng; phần vôi có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng đựng trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để đóng lỗ thông, và

ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông của phần vôi, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 2. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục 1, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa taurin.

Mục 3. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục 1 hoặc 2,

trong đó phần vôi là vôi mà qua đó chế phẩm lỏng được rót ra ở dạng giọt, và bề mặt thành của không gian bên trong của vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 4. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

Mục 5. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

Mục 6. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó thành phần (C) ít nhất là một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và muối được dụng của nó, và xyanocobalamin.

Mục 7. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm lỏng chứa thành phần (C), este của chondroitin sulfat và/hoặc muối được dụng của nó, và axit aspartic và/hoặc muối được dụng của nó.

Mục 8. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm lỏng chứa thành phần (A) với lượng từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, thành phần (B) với lượng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, và thành phần (C) với lượng từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích.

Mục 9. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm lỏng là thuốc nhỏ mắt.

Mục 10. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng, chế phẩm lỏng này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen, và

(B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó,

trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn (C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol vào chế phẩm lỏng, và

đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa gồm: thân vật chứa dùng để đựng chế phẩm lỏng, phần vôi có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng được đựng trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng lỗ thông, và ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 11. Phương pháp theo mục 10, trong đó taurin được trộn thêm vào trong chế phẩm lỏng.

Mục 12. Phương pháp theo mục 10 hoặc 11, trong đó phần vôi là vôi mà qua đó chế phẩm lỏng được rót ra ngoài ở dạng giọt; và bề mặt thành của không gian bên trong vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 13. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 12, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

Mục 14. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 13, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

Mục 15. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 14, trong đó thành phần (C) là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và muối được dụng của nó, và xyanocobalamin.

Mục 16. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 15, trong đó chế phẩm lỏng chứa este của chondroitin sulfat và/hoặc muối được dụng của nó, và axit aspartic và/hoặc muối được dụng của nó làm thành phần (C).

Mục 17. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 16, trong đó chế phẩm lỏng chứa thành phần (A) với lượng từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, thành phần (B) với lượng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, và thành phần (C) với lượng từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích.

Mục 18. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 10 đến 17, trong đó chế phẩm lỏng là thuốc nhỏ mắt.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, khi vật chứa đựng chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó thì vật chứa có thể tạo ra sự cải thiện độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng và kiểm soát sự hấp phụ của nó lên trên vật chứa, nhờ đó làm cho hàm lượng dibutylhydroxytoluen được duy trì ổn định.

Do thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, và thuốc tương tự có dibutylhydroxytoluen được đặt ở các hàm lượng thấp mà gần với mức ngưỡng cần thiết để tạo ra hoạt tính chống oxy hóa, các phương pháp thông thường có

xu hướng trong đó độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen bị suy giảm đáng kể khi cùng tồn tại với pranoprofen và/hoặc muối của nó, dẫn đến hao hụt đáng kể hiệu quả chống oxy hóa của dibutylhydroxytoluen do sự giảm hàm lượng chất này. Theo sáng chế, nhược điểm của các phương pháp thông thường này có thể được khắc phục và trong các chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen, như thuốc nhỏ mắt và thuốc nhỏ mũi, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen được ngăn chặn một cách hiệu quả ngay cả khi cùng tồn tại với pranoprofen và/hoặc muối của nó và hoạt tính chống oxy hóa của dibutylhydroxytoluen được duy trì một cách hiệu quả trong chế phẩm lỏng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt được dùng theo sáng chế.

Fig.2 là hình vẽ mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.1.

Fig.3 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh khác của vật chứa thuốc nhỏ mắt được dùng theo sáng chế.

Fig.4 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh khác nữa của vật chứa thuốc nhỏ mắt được dùng theo sáng chế.

Fig.5 là hình vẽ mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.4.

Fig.6 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh của vật chứa nước rửa mắt được dùng theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự làm ổn định" hoặc "tính ổn định" của dibutylhydroxytoluen có nghĩa là ngăn chặn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen theo thời gian trong chế phẩm lỏng do sự phân hủy hoặc sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen lên trên vật chứa và nhờ đó duy trì hàm lượng dibutylhydroxytoluen, hoặc tính chất của nó một cách ổn định trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen. Ngoài ra, trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ "độ bền nhiệt" của dibutylhydroxytoluen có nghĩa là đặc tính mà trong đó

sự phân hủy do nhiệt của dibutylhydroxytoluen được kìm hãm. Hơn nữa, trong bản mô tả sáng chế này, cụm từ “sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen” có nghĩa là sản phẩm trong đó chế phẩm lỏng chứa các thành phần từ (A) đến (C) được mô tả dưới đây được đựng trong vật chứa, và có thể được gọi tắt là “sản phẩm chứa BHT”. Hơn nữa, trong bản mô tả sáng chế này, đơn vị “% trọng lượng/thể tích” là để chỉ phần trăm khối lượng trên thể tích được định nghĩa trong Dược điển Nhật Bản, tái bản lần thứ 16, và tương đương với g/100mL.

1. Sản phẩm chứa BHT

Sản phẩm chứa BHT theo sáng chế khác biệt ở chỗ chế phẩm lỏng chứa (A) dibutylhydroxytoluen, (B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó, và (C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol được đựng trong vật chứa mà trong đó bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông của phần vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat. Phần mô tả sau đây mô tả chi tiết các sản phẩm chứa BHT theo sáng chế.

Chế phẩm lỏng

Trong sản phẩm chứa BHT theo sáng chế, chế phẩm lỏng mà được đựng trong vật chứa chứa dibutylhydroxytoluen mà có thể được xác định làm thành phần (A). Dibutylhydroxytoluen còn được gọi là 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol, BHT, hoặc DBPC, và là hợp chất được xem là chất chống oxy hóa. Trong chế phẩm lỏng, dibutylhydroxytoluen là thành phần mà cải thiện độ bền nhiệt của pranoprofen và/hoặc muối của nó, trong khi tạo ra hoạt tính chống oxy hóa trong chế phẩm lỏng và góp phần cải thiện tính ổn định của các thành phần được, các chất phụ gia, và các chất khác được tùy ý thêm vào.

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm lỏng không bị giới hạn cụ thể, và chỉ cần là hàm lượng này được xác định phù hợp, ví dụ, phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng. Ví dụ, hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm lỏng là từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,00005 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 0,0001 đến 0,005% trọng

lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng trong sáng chế còn chứa pranoprofen và/hoặc muối của nó, mà có thể được xác định làm thành phần (B). Trong chế phẩm lỏng, pranoprofen và/hoặc muối của nó có tính ổn định được cải thiện bằng dibutylhydroxytoluen.

Pranoprofen còn được gọi là axit α -metyl-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-axetic, và là hợp chất đã biết, hợp chất được xem là có hoạt tính chống viêm trong lĩnh vực nhãn khoa.

Các muối của pranoprofen không bị giới hạn cụ thể, miễn là chúng là được dụng và bao gồm, ví dụ, các muối kim loại như các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magie và các muối nhôm; và các muối bazơ hữu cơ như các muối trietylamin, các muối dietylamin, các muối morpholin và các muối piperazin. Các muối của pranoprofen có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối này.

Về thành phần (B) trong chế phẩm lỏng mà được dùng trong sáng chế, một trong số pranoprofen và muối của nó có thể được chọn và sử dụng riêng biệt, hoặc có thể được sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối. Trong số chúng, tốt hơn là, thành phần (B) là pranoprofen.

Hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm lỏng không bị giới hạn cụ thể, và chỉ cần là hàm lượng này được xác định là phù hợp, ví dụ, phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng. Ví dụ, hàm lượng thành phần (B) trong chế phẩm lỏng là từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 0,05% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được dùng trong sáng chế còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol, mà có thể được xác định làm thành phần (C). Có thể ngăn chặn sự giảm đáng kể lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sáng chế mà bị gây ra với khi có mặt của pranoprofen và/hoặc muối của nó, bằng cách trộn (các) thành phần (C) vào chế phẩm lỏng và sau đó đựng nó trong vật chứa cụ thể được mô tả dưới đây.

Este của chondroitin sulfat là polysacarit mà trong đó axit sulfuric được liên kết với chuỗi hydrat cacbon của axit D-glucuronic và N-axetyl-D-galactosamin. Để làm este của chondroitin sulfat, kiểu bất kỳ của este của chondroitin sulfat, hoặc là tự nhiên hoặc là tổng hợp, đều có thể được sử dụng miễn nó là được dụng. Ví dụ, este của chondroitin sulfat có thể có nguồn gốc từ sụn cá như cá mập hoặc từ động vật có vú.

Các muối của este của chondroitin sulfat không bị giới hạn cụ thể, miễn chúng là muối được dụng, và bao gồm ví dụ như các muối kim loại kiềm, như các muối natri và các muối kali, và các muối kim loại kiềm thổ, như các muối canxi và các muối magie. Trong số các muối của este của chondroitin sulfat, các muối kim loại kiềm là được ưu tiên, và muối natri là được ưu tiên hơn. Các muối của este của chondroitin sulfat này có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Axit aspartic là axit amin đã biết mà còn được gọi là axit 2-aminobutandioic. Axit aspartic có thể là axit bất kỳ ở dạng D, dạng L, và dạng DL, với dạng L là được ưu tiên.

Các muối của axit aspartic bao gồm, ví dụ như các muối kim loại kiềm như các muối natri và các muối kali, và các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và các muối magie. Trong số các muối của axit aspartic, các muối kim loại kiềm là được ưu tiên, và muối kali là được ưu tiên hơn. Các muối của axit aspartic có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Axit alginic là polysacarit bao gồm axit β -D-manuronic và axit α -L-guluronic. Để làm axit alginic, loại axit alginic bất kỳ, hoặc là tự nhiên hoặc là tổng hợp có thể được sử dụng miễn nó là được dụng. Ví dụ, axit alginic có thể có nguồn gốc từ tảo hoặc từ vi khuẩn. Các dẫn xuất của axit alginic không bị giới hạn cụ thể, miễn chúng là được dụng và bao gồm, ví dụ, các dẫn xuất este như propylen glycol alginat.

Các muối của axit alginic và dẫn xuất của chúng không bị giới hạn cụ thể, miễn chúng là được dụng, và bao gồm, ví dụ như các muối kim loại kiềm như các muối natri và các muối kali, và các muối kim loại kiềm thổ như các muối

canxi và các muối magie. Trong số các muối của axit alginic, các muối kim loại kiềm là được ưu tiên, và muối natri là được ưu tiên hơn. Các muối của axit alginic này có thể được dùng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Xyanocobalamin là hợp chất đã biết, hợp chất được xem là vitamin B12.

Pantenol là hợp chất đã biết mà còn được gọi là (R)-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramit, provitamin B5, v.v.. Pantenol có thể là dạng bất kỳ trong số dạng D, dạng L, và dạng DL, với dạng D là được ưu tiên.

Tocopherol là hợp chất đã biết, hợp chất được xem là vitamin E. Các dẫn xuất của tocopherol không bị giới hạn cụ thể, miễn chúng là được dụng, và bao gồm, ví dụ các este của axit cacboxylic như axit axetic, axit nicotinic, và axit succinic, và các dieste của axit phosphoric. Các dẫn xuất của tocopherol này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các dẫn xuất của tocopherol này, các este của axit cacboxylic của tocopherol là được ưu tiên, và tocopheryl axetat là được ưu tiên hơn. Tocopherol và các dẫn xuất của nó có thể là dạng bất kỳ trong số dạng d, dạng l, và dạng dl, với dạng d là được ưu tiên. Hơn nữa, tocopherol và các dẫn xuất của nó có thể là dạng bất kỳ trong số dạng α , dạng β , dạng γ và dạng δ , với dạng α là được ưu tiên.

Để làm thành phần (C) trong chế phẩm lỏng mà được sử dụng trong sáng chế, một dạng trong số este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol có thể được chọn và sử dụng riêng biệt, hoặc có thể sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các chất làm thành phần (C), este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, và pantenol là được ưu tiên; este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin là được ưu tiên hơn; este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và muối được dụng của nó được ưu tiên hơn nữa, xét từ quan điểm ngăn một cách hiệu quả hơn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen. Cụ thể là, hỗn hợp gồm este của chondroitin sulfat và/hoặc muối của nó và axit aspartic và/hoặc muối của nó được sử dụng một cách thích hợp theo sáng chế bởi vì hỗn hợp này có thể ngăn

chặn tốt sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen.

Lượng (các) thành phần (C) trong chế phẩm lỏng để sử dụng trong sáng chế, ví dụ, từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,001 đến 2% trọng lượng/thể tích. Cụ thể hơn, hàm lượng của mỗi loại trong các thành phần (C) nằm trong khoảng dưới đây:

Trong trường hợp sử dụng este của chondroitin sulfat và/hoặc muối của nó: tốt hơn là từ 0,005 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng axit aspartic và/hoặc muối của nó: tốt hơn là từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 2% trọng lượng/thể tích, đặc biệt tốt hơn từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng axit alginic, dẫn xuất của nó, và/hoặc muối của axit alginic hoặc dẫn xuất của nó: tốt hơn là từ 0,001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,2% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,1% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng xyanocobalamin: tốt hơn là từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,002 đến 0,05% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,004 đến 0,02% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng pantenol: tốt hơn là từ 0,001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,1% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó: tốt hơn là từ 0,0005 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,05% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng hỗn hợp gồm este của chondroitin sulfat và/hoặc muối của nó và axit aspartic và/hoặc muối của nó: tốt hơn là từ 0,005 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng/thể tích cho este của chondroitin sulfat và/hoặc muối của nó, và tốt hơn là từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích cho axit aspartic và/hoặc muối của nó.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế có thể chứa taurin và/hoặc muối được dụng của nó ngoài các thành phần (A) đến (C). Bằng cách chứa thêm taurin, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn một cách hiệu quả. Cụ thể là khi este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và/hoặc muối của nó được sử dụng làm thành phần (C), sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được kìm hãm một cách hữu hiệu bằng cách chứa taurin và/hoặc muối của nó.

Taurin còn được gọi là axit aminoethyl sulfonic, và tên hóa học của nó là axit 2-aminoetansulfonic. Trong lĩnh vực nhãn khoa, taurin là hợp chất đã biết được sử dụng, ví dụ, để cải thiện sự trao đổi chất ở mắt.

Muối của taurin không bị giới hạn cụ thể, miễn chúng là được dụng, và bao gồm, ví dụ, các muối của các kim loại kiềm như muối natri và muối kali. Một trong số các muối taurin này có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Hàm lượng taurin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sáng chế, ví dụ, từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05 đến 2% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng trong sáng chế có thể chứa chất đệm để chế phẩm lỏng có hoạt tính đệm, ngoài các thành phần nêu trên. Các ví dụ về chất đệm không bị giới hạn cụ thể, bao gồm chất đệm borat, chất đệm phosphat, chất đệm xitrat, chất đệm tatarat, chất đệm axetat, chất đệm Tris, axit amin (như axit glutamic), v.v.. Các chất đệm này có thể được dùng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất đệm này, chất đệm borat có khả năng đệm ở khoảng pH mà ở đó pranoprofen và/hoặc muối của nó có thể tan được trong chế phẩm lỏng, và được sử dụng một cách thích hợp trong sáng chế.

Chỉ cần hàm lượng của chất đệm trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sáng chế được xác định là phù hợp, trong phạm vi các hàm lượng mà ở đó chất đệm có thể tạo ra hoạt tính đệm mong muốn, phụ thuộc vào loại chất đệm được sử dụng và ví dụ, từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05 đến 3% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế có thể còn chứa chất tạo chelat, ngoài các thành phần đã mô tả nêu trên. Bằng cách chứa chất tạo chelat, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn chặn một cách hiệu quả hơn.

Các ví dụ về chất tạo chelat bao gồm, cụ thể là axit edetic, axit xitric, axit succinic, axit ascorbic, tri(hydroxymetyl)aminometan, axit nitrilotriaxetic, axit 1-hydroxyetan-1,1-diphosphonic, axit polyphosphoric, axit metaphosphoric, và axit hexametaphosphoric, và các muối được dụng của chúng. Một trong các chất tạo chelat này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất tạo chelat này, axit edetic và muối được dụng của nó là được ưu tiên, từ quan điểm ngăn chặn một cách hữu hiệu hơn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen. Các muối được dụng của axit edetic, ví dụ, các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali, và các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie.

Khi chế phẩm lỏng được sử dụng theo sáng chế chứa chất tạo chelat, chỉ cần hàm lượng chất tạo chelat được xác định là phù hợp, ví dụ, phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng, và ví dụ, từ 0,0005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,2% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là 0,005 đến 0,13% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế có thể chứa thành phần được lý, ngoài các thành phần được mô tả nêu trên, phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng. Thành phần được lý được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, và có thể được chọn một cách thích hợp từ các thành phần được lý đã biết thông thường như thuốc co mạch, chất chống cholinesteraza, thuốc chống viêm, thuốc điều trị các rối loạn biểu mô viêm giác kết mạc, thuốc giảm đau chống viêm, thuốc trị liệu, thuốc kháng sinh, thuốc kháng virus, thuốc nội tiết tố, vitamin, axit amin, thuốc chống đục thủy tinh thể, chất ức chế sự tạo thành mạch, chất ức chế miễn dịch, chất ức chế proteaza, chất ức chế andoza reductaza, chất chống histamin, thuốc chống dị ứng, thuốc an thần, thuốc chống loạn thần, thuốc kháng sinh, thuốc kháng u, thuốc chống mỡ máu, thuốc chống ho và long đờm, thuốc giãn cơ, thuốc chống động kinh, thuốc chống lở loét, thuốc chống trầm cảm, thuốc trợ tim, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc giãn mạch, thuốc lợi tiểu hạ

huyết áp, thuốc chống đái tháo đường, thuốc chống lao, chất đối kháng gây nghiện, thuốc dùng cho các bệnh ngoài da, thuốc dùng cho răng và dùng đường miệng, thuốc chẩn đoán, và thuốc dùng cho sức khỏe cộng đồng.

Trong các trường hợp mà chế phẩm lỏng theo sáng chế là một chất dùng trong lĩnh vực nhãn khoa hoặc khoa tai như thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt, thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc nhỏ tai, các ví dụ cụ thể về thành phần dược lý bao gồm các thuốc chống viêm như dikali glyxyrhizinat, alantoin, axit epsilon-aminocaproic, bromfenac, ketorolac trometamin, nepafenac, berberin clorua, berberin sulfat, natri azulen sulfonat, kẽm sulfat, kẽm lactat, và lizozim hydroclorua; chất chống histamin chẳng hạn như clorpheniramin maleat và diphenhydramin hydroclorua; thuốc chống dị ứng như natri cromoglycat, ketotifen fumarat, acitazanolast, amlexanox, pemirolast kali, tranilast, và ibudilast; các thuốc kháng khuẩn như norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, gentamixin, và gatifloxacin; các vitamin như axit ascorbic, flavin adenin dinucleotit natri, pyridoxin hydroclorua, retinol axetat, retinol palmitat, canxi pantotenat, và natri pantotenat; chất chống cholinesteraza chẳng hạn như neostigmin metylsulfat; thuốc co mạch như naphazolin, tetrahydrozolin, epinephrin, ephedrin, phenylephrin, và dl-metylephedrin; thuốc điều trị các rối loạn biểu mô viêm giác kết mạc như natri hyaluronat; và thuốc sulfa như sulfadiazin, sulfisoxazol, sulfisomidin, sulfadimetoxin, sulfametoxypyridazin, sulfametoxazol, sulfaetidol, sulfamtomidin, sulfaphenazol, sulfaguanidin, phtalylsulfatiazol, và sucxinylsulfatiazol. Các hợp chất này được mô tả ở đây có thể hoặc là ở dạng muối hoặc là ở dạng muối khác miễn là muối được dùng.

Các hàm lượng tương ứng của các thành phần dược lý này được xác định thích hợp dựa vào loại thành phần dược lý, sự sử dụng chế phẩm lỏng, v.v..

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế, ngoài các thành phần được mô tả nêu trên, có thể tùy ý chứa các chất phụ gia như chất trương lực, chất hòa tan, chất tạo độ nhớt, chất làm mát, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất làm ổn định, và chất hoạt động bề mặt.

Các ví dụ về chất trương lực bao gồm các sacarit như sorbitol, glucoza, và manitol; rượu polyhydric như glyxerin và propylen glycol; các muối như natri clorua; và axit boric. Chất trương lực này có thể được dùng riêng biệt hoặc

kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion như polyoxyetylen sorbitan monooleat, dầu thầu dầu polyoxyetylen được hydro hóa, tyloxapol và pluronic; và rượu polyhydric như glyxerin và macrogol. Các chất hòa tan này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất tạo độ nhớt bao gồm các đại phân tử tan trong nước như polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyme carboxyvinyl, gôm xantan, natri chondroitin sulfat, và natri hyaluronat; và xenluloza như hypromeloza, hydroxyetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, và natri carboxymetylxenluloza. Các chất tạo độ nhớt này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất làm mát bao gồm l-mentol, borneol, long não và dầu khuynh diệp. Các chất làm mát này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm các chất kiềm như natri hydroxit, kali hydroxit, và borac; và các axit như axit axetic, axit xitric, axit clohydric, axit phosphoric, axit tatric, và axit boric.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm axit sorbic hoặc muối của nó, axit benzoic hoặc muối của nó, metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, clorobutanol, clorhexidin gluconat, axit boric, axit dehydroaxetic hoặc muối của nó, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzyl, kẽm clorua, paraclometaxilenol, clo cresol, rượu phenetyl, polidroni clorua, thimerosal, và polyhexametylen biguanit. Các chất bảo quản này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm polyvinylpyrrolidon, sulfit, monoetanolamin, glyxerin, glyco propylen, xyclodextrin, dextran, axit ascorbic, và các edetat. Các chất làm ổn định này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion như tyloxapol, dầu thầu dầu polyoxyetylen được hydro hóa, chất đồng trùng hợp khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và octoxynol; các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như alkyl diamino etylglyxin và lauryl dimetylaminoaxetat betain; các chất hoạt động bề mặt anion như alkyl sulfat, muối N-axyltaurin, polyoxyetylen alkyl ete phosphat, và polyoxyetylen alkyl ete sulfat; và các chất hoạt động bề mặt cation như muối alkylpyridini, và muối alkylamin. Các chất hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Nồng độ tương ứng của các chất phụ gia này được xác định nếu cần, phụ thuộc vào loại chất phụ gia, sự sử dụng chế phẩm lỏng, v.v..

Dạng của chế phẩm lỏng dùng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chứa nước làm dung môi. Ví dụ, chế phẩm lỏng có thể ở dạng bất kỳ trong số dung dịch chứa nước, huyền phù, nhũ tương và tương tự, nhưng tốt hơn là ở dạng dung dịch chứa nước.

Độ pH của chế phẩm lỏng được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và chỉ cần độ pH được xác định phù hợp, ví dụ, phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng, và ví dụ, là từ 5,0 đến 9,0, tốt hơn là từ 6,5 đến 8,5.

Việc sử dụng chế phẩm lỏng mà được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và bao gồm, ví dụ, sử dụng làm dược phẩm, và sản phẩm bảo quản kính áp tròng. Các ví dụ cụ thể về dược phẩm bao gồm, ví dụ, các chế phẩm lỏng dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt và nước rửa mắt (bao gồm thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng mà có thể được dùng ngay cả khi kính áp tròng đang được đeo); chế phẩm lỏng dùng cho tai như thuốc nhỏ mũi và thuốc nhỏ tai; và thuốc dùng đường miệng, thuốc tiêm, và thuốc dùng bên ngoài. Các ví dụ cụ thể về các sản phẩm bảo quản kính áp tròng bao gồm, ví dụ, dung dịch dùng để đeo kính áp tròng, và dung dịch đa dụng dùng cho kính áp tròng. Trong số các sự sử dụng chế phẩm lỏng này thì chế phẩm lỏng dùng cho mắt, chế phẩm lỏng dùng cho tai, và các sản phẩm bảo quản kính áp tròng là được ưu tiên, và thuốc nhỏ mắt là được ưu tiên hơn.

Chế phẩm lỏng được sử dụng theo sáng chế có thể được nạp vào vật

chứa đa liều mà chứa nhiều liều chế phẩm lỏng và để sử dụng lại, hoặc theo cách khác là nạp vào vật chứa đơn liều mà chứa liều đơn của chế phẩm lỏng và để dùng một lần.

Chế phẩm lỏng được sử dụng theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương pháp sản xuất đã biết, theo dạng, sử dụng và yếu tố khác, và ví dụ như có thể được sản xuất bằng cách trộn các thành phần vào chất nền nước như nước hoặc nước muối sinh lý. Ví dụ, trong trường hợp mà chế phẩm lỏng là thuốc thì chế phẩm lỏng này có thể được sản xuất theo các phương pháp được mô tả trong các nguyên tắc chung về điều chế trong Dược điển Nhật Bản tái bản lần thứ 16.

Vật chứa

Sản phẩm chứa BHT theo sáng chế sử dụng vật chứa mà bao gồm thân vật chứa, phần vòi và phần nắp để đựng chế phẩm lỏng. Vật chứa là vật mà bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp, mà đối diện với lỗ thông của phần vòi làm bằng nhựa mà chứa polybutylen terephthalat.

Cấu trúc của vật chứa

Thân vật chứa, mà tạo nên vật chứa, là phần để đựng chế phẩm lỏng. Hình dạng và kích cỡ thân vật chứa không bị giới hạn cụ thể, và có thể được xác định phù hợp theo kiểu và thể tích của chế phẩm lỏng được đựng.

Phần vòi, mà cấu thành vật chứa, là phần mà có không gian bên trong mà qua đó thân vật chứa và phần ngoài thân vật chứa thông nhau, phần này bao gồm lỗ thông mà qua đó chế phẩm đựng trong thân vật chứa được rót ra ngoài và được bố trí để thông với phần mở của thân vật chứa, và được cấu tạo để rót (xả) chế phẩm ra ngoài vật chứa qua lỗ thông qua không gian bên trong. Phần vòi không bị giới hạn cụ thể về cấu trúc của nó, miễn là phần vòi được cấu tạo sao cho chế phẩm có thể được rót ra ngoài thân vật chứa qua lỗ thông. Ví dụ phần vòi có thể được cấu tạo sao cho chế phẩm ở dạng giọt được rót ra ngoài hoặc sao cho chế phẩm không ở dạng giọt được rót ra ngoài. Từ quan điểm đạt được hiệu quả của sáng chế một cách hữu hiệu hơn, phần vòi tốt hơn là vòi được cấu tạo sao cho chế phẩm ở dạng giọt được rót ra. Phần vòi có thể có đầu ống bên trong ví dụ như vòi bên trong hoặc đầu ống trong phần rỗng.

Một phần hoặc toàn bộ phần vòi có thể được đúc liền khối với thân vật chứa. Ngoài ra, phần vòi có thể được lồng vào bên trong phần mở của thân vật chứa hoặc được gắn vào phần ngoài của thân vật chứa.

Phần nắp, mà tạo nên vật chứa, là phần gắn với lỗ thông. Phần nắp này có thể có cấu trúc mà vừa với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông. Cụ thể hơn, trong trường hợp sản phẩm chứa BHT theo sáng chế là sản phẩm đa liều, phần nắp có thể có cấu trúc mà được lắp theo cách tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông. Trong trường hợp sản phẩm chứa BHT theo sáng chế là sản phẩm đơn liều, phần nắp có thể có cấu trúc mà có thể lắp theo cách tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông. Một ví dụ thích hợp về cấu trúc mà có thể lắp theo cách tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông bao gồm phần nắp mà được vặn tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc phần vòi. Trong trường hợp mà phần nắp được vặn theo cách tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc phần vòi thì phần nắp có thể có phần ren để vặn vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi.

Hình dạng của vật chứa được xác định thích hợp theo sự sử dụng sản phẩm chứa BHT để đựng chế phẩm lỏng. Các ví dụ cụ thể về sự sử dụng này bao gồm vật chứa thuốc nhỏ mắt, vật chứa nước rửa mắt và vật chứa thuốc nhỏ mũi.

Các Fig. 1 đến 6 mô tả các ví dụ của vật chứa được sử dụng theo các khía cạnh cụ thể của sáng chế.

Fig.1 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt, và Fig.2 là hình vẽ mặt cắt ngang một phần được phóng đại của vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.1. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.1, phần vòi 2 mà qua đó chế phẩm lỏng ở dạng giọt có thể được rót ra được lồng vào trong phần mở của thân vật chứa 1, và phần nắp 3 được vặn tháo rời được vào thân vật chứa 1 sao cho lỗ thông của phần vòi 2 đóng lại được. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt, chế phẩm lỏng được đựng trong thân vật chứa 1 được rót ra khỏi vật chứa qua lỗ thông qua không gian bên trong 4 của phần vòi 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.1 có thể được dùng để đựng chế phẩm lỏng đơn liều, nhưng có thể được dùng thích hợp để đựng chế phẩm lỏng đa liều.

Fig.3 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.3 là vật chứa có thân vật chứa 1 và phần vò 2 được làm bằng cùng vật liệu và được tạo hình liền khối với nhau mà không cần ghép nối hoặc nối bằng cơ khí, và được tạo kết cấu sao cho chế phẩm lỏng ở dạng giọt có thể được rót ra khỏi vật chứa qua lỗ thông qua không gian bên trong 4 của phần vò 2. Trong Fig.3, phần nắp không được minh họa và để thuận tiện, đường kẻ ảo (đường đứt nét) được thể hiện. Trong vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.3, phần vật chứa ở dưới đường kẻ ảo tương ứng với thân vật chứa 1, và phần vật chứa ở trên đường kẻ ảo tương ứng với phần vò 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.3 có thể được dùng để đựng chế phẩm lỏng đơn liều, nhưng thích hợp được dùng để đựng chế phẩm lỏng đa liều.

Fig.4 là hình vẽ mặt cắt ngang theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt, và Fig.5 là hình vẽ mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.4. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.4 sao cho thân vật chứa 1, phần vò 2 và phần nắp 3 được đúc liền khối với nhau. Phần vò 2 và phần nắp 3 được nối với nhau. Khi phần vò 2 và phần nắp 3 được tháo rời khỏi nhau, chế phẩm lỏng được đựng trong thân vật chứa 1 có thể được rót ra khỏi vật chứa qua lỗ thông qua không gian bên trong 4 của phần vò 2. Để thuận tiện, đường kẻ ảo (đường đứt nét) được thể hiện trong các Fig.4 và 5. Trong mỗi Fig.4 và Fig.5, phần vật chứa giữa hai đường kẻ ảo tương ứng với phần vò 2, và phần không gian giữa hai đường kẻ ảo tương ứng với không gian bên trong 4 của phần vò 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được thể hiện trong Fig.4 thích hợp được dùng để đựng chế phẩm lỏng đơn liều.

Fig.6 là hình vẽ mặt cắt ngang của vật chứa nước rửa mắt. Vật chứa nước rửa mắt được thể hiện trong Fig.6 sao cho thân vật chứa 1 và một phần của phần vò 2 được đúc liền khối với nhau. Vật chứa nước rửa mắt được tạo kết cấu sao cho chế phẩm lỏng được đựng trong thân vật chứa 1 được rót ra khỏi vật chứa qua lỗ thông qua không gian bên trong 4 của phần vò 2. Để thuận tiện, đường kẻ ảo (đường đứt nét) được thể hiện ở Fig.6.

Các Fig.1 đến 6 minh họa các khía cạnh cụ thể của vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa nước rửa mắt. Tuy nhiên, lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn

bởi các cấu trúc và hình dạng này. Sáng chế có thể được áp dụng cho các vật chứa khác với vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa nước rửa mắt, miễn là vật chứa có các đặc điểm định trước.

Vật liệu cấu tạo dùng cho vật chứa

Trong vật chứa, ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông làm bằng nhựa mà chứa polybutylen terephthalat (PBT). Như được sử dụng trong bản mô tả này, "bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông" tương ứng với phần mặt bên trong của phần nắp mà che lỗ thông khi phần nắp được gắn vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi. Cụ thể là, ví dụ trong trường hợp của các Fig. 2, 5 và 6, các bề mặt được ký hiệu là 5 tương ứng với "bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi" và các bề mặt được ký hiệu là 6 tương ứng với "bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông".

Do bề mặt thành của không gian bên trong của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vòi, được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat, kết hợp với thành phần cụ thể được sử dụng trong chế phẩm lỏng theo sáng chế, sự hấp phụ và tích tụ dibutylhydroxytoluen lên trên phần vòi và/hoặc phần nắp được ngăn chặn một cách hiệu quả, và do đó lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng có thể được duy trì một cách ổn định.

Nhựa tạo nên bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vòi, có thể được làm bằng polybutylen terephthalat, hoặc có thể được làm bằng polyme hỗn hợp gồm polybutylen terephthalat và một số polyme khác. Trong trường hợp mà nhựa tạo nên bề mặt thành của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vòi là polyme hỗn hợp gồm polybutylen terephthalat và một số polyme khác thì tỉ lệ trộn không bị giới hạn cụ thể, miễn là đạt được hiệu quả của sáng chế. Tốt hơn là tỷ lệ phần trăm của polybutylen terephthalat trên tổng lượng polyme hỗn hợp không nhỏ hơn 50% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là không nhỏ hơn 60% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 70% trọng lượng/trọng lượng, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% trọng lượng/trọng lượng, và đặc biệt là không nhỏ hơn 90% trọng lượng/trọng lượng.

Trong vật chứa, chỉ cần là ít nhất một trong các bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, trong trường hợp sử dụng chế phẩm lỏng ở dạng giọt được rót ra qua phần vôi (ví dụ vôi được tạo kết cấu để nhỏ chế phẩm lỏng ở dạng giọt) thì từ quan điểm để ngăn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen một cách hiệu quả, tốt hơn là ít nhất bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat, và tốt hơn nữa là cả hai bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, trong trường hợp sử dụng chế phẩm lỏng không phải dạng giọt được xả ra qua phần vôi, từ quan điểm ngăn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen và/hoặc muối của nó một cách hiệu quả, tốt hơn là ít nhất bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat, và tốt hơn nữa là cả hai bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Các vật liệu cấu tạo dùng cho các phần khác với các bề mặt thành không bị giới hạn cụ thể miễn là bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, các phần ngoài các bề mặt thành có thể được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat, hoặc có thể được làm bằng vật liệu khác ngoài polybutylen terephthalat.

Trong trường hợp mà vật chứa có thân vật chứa và phần vôi được đúc liền khối với nhau thì thân vật chứa được làm bằng nhựa tương tự với nhựa làm phần vôi.

Trong trường hợp mà vật chứa được tạo thành bởi thân vật chứa và phần vôi mà được lồng vào phần mở của thân vật chứa bằng cách gắn vào hoặc được gắn bên ngoài phần mở của thân vật chứa thì thân vật chứa có thể được làm bằng thủy tinh hoặc chất dẻo. Tốt hơn là, thân vật chứa được làm bằng chất dẻo. Trong trường hợp mà thân vật chứa theo khía cạnh này được làm bằng chất dẻo, thì loại nhựa mà tạo thành thân vật chứa không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ của nó bao gồm polyetylen terephthalat, polybutylen terephthalat, polystyren và

acrylonitril-butadien-styren. Trong số chúng, polyetylen terephthalat có khả năng ngăn chặn sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen trong khi có khả năng đúc tuyệt vời, và do đó được sử dụng thích hợp làm nhựa để tạo nên thân vật chứa.

2. Phương pháp làm ổn định

Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen theo sáng chế khác biệt ở chỗ chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen là chế phẩm lỏng chứa (A) dibutylhydroxytoluen và (B) pranoprofen và/hoặc muối được đựng của nó mà trong đó (C) ít nhất là một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được đựng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol, và được đựng trong vật chứa trong đó bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế, các loại và hàm lượng của các thành phần (A) đến (C) mà được chứa trong chế phẩm lỏng và của các thành phần bổ sung mà có thể được trộn tùy ý vào đó, và sử dụng chế phẩm lỏng giống như trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sản phẩm chứa BHT nêu trên. Vật chứa mà được dùng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế là giống như vật chứa mà được dùng trong sản phẩm chứa BHT nêu trên.

Trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó, phương pháp làm ổn định theo sáng chế làm tăng độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen, đồng thời kiểm soát sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen lên trên vật chứa, nhờ đó sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn chặn một cách hiệu quả và tính ổn định khi bảo quản của dibutylhydroxytoluen được cải thiện, và do đó có thể được dùng làm phương pháp bảo quản các chế phẩm lỏng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả cụ thể dưới đây viện dẫn đến các ví dụ mà các ví dụ này không gây ra sự giới hạn đối với sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen

Các chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 2 được điều chế, và được đựng và bảo quản trong nhiều loại vật chứa. Sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong khi bảo quản được đo. Cụ thể là, các chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 2 được điều chế theo phương pháp thông thường và được bảo quản bằng cách đựng chúng trong vật chứa được thể hiện trong bảng 1, mà sau đó được bịt kín và để nguyên trong hai tuần dưới các điều kiện bảo vệ khỏi ánh sáng ở nhiệt độ 40°C và 75%RH. Khi tiến hành như vậy, lượng chế phẩm lỏng được đựng là 10mL cho các vật chứa 2 và 3, và 5mL cho vật chứa 1. Trong trường hợp các vật chứa 2 và 3, vật chứa được để ở trạng thái thẳng đứng sao cho phần nắp ở phía trên và đáy của vật chứa ở phía dưới. Trước khi bắt đầu bảo quản và ở một tuần và hai tuần sau khi bắt đầu bảo quản, các mẫu được thực hiện theo cách mà chế phẩm lỏng trong vật chứa không tiếp xúc với vòi, và được đo lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bằng HPLC, nhờ đó đánh giá được độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen. Sự ổn định của dibutylhydroxytoluen được tính theo phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%), mà được xác định cụ thể bằng tỉ lệ lượng dibutylhydroxytoluen trước và sau khi bảo quản. Vật chứa 3 là ví dụ về các vật chứa thuốc nhỏ mắt mà thường được sử dụng trước đây. Được biết là thủy tinh khó hấp phụ các loại thuốc thông thường; vật chứa 1 là ví dụ về vật chứa mà dibutylhydroxytoluen khó hấp phụ vào đó.

Bảng 1

	Thân vật chứa	Vòi	Nắp
Vật chứa 1	ống thuốc tiêm dung tích 5mL làm bằng thủy tinh	Không	- (Bịt kín bằng cách nung chảy phần mở)
Vật chứa 2	vật chứa thuốc nhỏ mắt dung tích 10ml làm bằng PET ^{#1}	Vòi làm bằng PBT ^{#2}	Nắp làm bằng PP ^{#4}
Vật chứa 3	vật chứa thuốc nhỏ mắt dung tích 10ml làm bằng PET ^{#1}	Vòi làm bằng PE ^{#3}	Nắp làm bằng PP ^{#4}

#1 vật chứa thuốc nhỏ mắt dung tích 10ml làm bằng polyetylen terephthalat

#2 vòi làm bằng polybutylen terephthalat (vòi dùng cho vật chứa thuốc nhỏ mắt, có tên gọi "NOVADURAN (nhãn hiệu đã đăng ký) 5010R5X" do Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation sản xuất)

#3 vôi làm bằng polyetylen (vôi dùng cho vật chứa thuốc nhỏ mắt, làm bằng nhựa polyetylen mật độ thấp, có tên thương mại là "NOVATEC (nhãn hiệu đã đăng ký) LD LJ808," và do Japan Polyetylen Corporation sản xuất)

#4 nắp làm bằng polypropylen

Các kết quả thu được được thể hiện trong bảng 2. Như có thể thấy từ các kết quả của việc kiểm soát, sự cùng tồn tại của dibutylhydroxytoluen và pranoprofen trong chế phẩm lỏng dẫn đến sự giảm đáng kể lượng dibutylhydroxytoluen. Hơn nữa, phát hiện ra rằng trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen mà trong đó pyridoxin hydroclorua, một loại vitamin, được kết hợp thì sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể không được ngăn một cách đầy đủ (ví dụ so sánh 1). Ngược lại, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn chặn một cách hiệu quả trong các chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen mà trong đó natri chondroitin sulfat, kali L-aspartat, natri alginat, xyanocobalamin, pantenol, hoặc d- α -tocopheryl axetat được kết hợp và được đựng trong vật chứa 2 với vôi làm bằng polybutylen terephtalat (các ví dụ 1 đến 7).

Bảng 2

	Đối chứng (BHT 0,005 % trọng lượng/thể tích)	Ví dụ so sánh	Ví dụ						
			1	2	3	4	5	6	7
Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Pranoprofen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Natri chondroitin sulfat	-	-	0,05	0,5	-	-	-	-	-
Kali L-aspartat	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Natri alginat	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-
Xyanocobalamin	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-
Pantenol	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-
d- α -tocopheryl axetat	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05
Pyridoxin hydrochlorua	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Borac	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Axit boric	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỉ lệ dibutyl hydroxy toluen còn lại (%)	Trước khi bắt đầu bảo quản	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Vật chứa 1	30,9	47,1	81,0	98,4	100,0	63,8	95,6	84,0
	Vật chứa 2	33,8	44,7	82,9	96,0	99,2	63,0	94,0	80,8
	Vật chứa 3	19,0	21,7	55,9	53,3	58,9	42,7	46,9	41,9
	Vật chứa 1	10,6	20,7	65,8	92,7	95,3	37,8	91,9	72,0
	Vật chứa 2	11,3	18,1	65,1	89,2	95,4	36,0	88,4	69,9
	Vật chứa 3	5,9	8,9	26,7	39,0	62,2	16,8	42,3	46,7

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích".

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen (trong trường hợp dibutylhydroxytoluen ở các nồng độ thấp)

Chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 3 được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng để đựng và bảo quản các chế phẩm lỏng này trong các vật chứa được thể hiện trong bảng 1, và để đo hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bằng HPLC. Dựa vào các kết quả đo thu được, phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%) được tính theo phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 3. Từ các kết quả này, chắc chắn là ngay cả trong trường hợp của dibutylhydroxytoluen ở nồng độ 0,0001% trọng lượng/thể tích, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen khi cùng tồn tại với pranoprofen có thể được ngăn chặn một cách hiệu quả bằng cách trộn natri chondroitin sulfat hoặc kali L-aspartat vào chế phẩm lỏng, và sau đó đựng nó trong vật chứa 2 có vòi làm bằng polybutylen terephthalat.

Bảng 3

			Đối chứng (BHT 0,0001% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ	
				8	9
Dibutylhydroxytoluen			0,0001	0,0001	0,0001
Pranoprofen			0,05	0,05	0,05
Natri chondroitin sulfat			-	0,5	-
Kali L-aspartat			-	-	1,0
Polysorbat 80			0,2	0,2	0,2
Borac			0,35	0,35	0,35
Axit boric			1,8	1,8	1,8
Nước tinh khiết			Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng			100	100	100
Độ pH			7,0	7,0	7,0
Tỉ lệ dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	Trước khi bắt đầu bảo quản		100,0	100,0	100,0
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	0,0	88,3	100,0
		Vật chứa 2	0,0	85,6	99,2
		Vật chứa 3	0,0	44,9	49,8
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	0,0	74,9	97,7
		Vật chứa 2	0,0	72,2	100,0
		Vật chứa 3	0,0	24,3	32,4

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích."

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen bằng cách kết hợp natri chondroitin sulfat và/hoặc kali L-aspartat, và taurin

Chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 4 được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng để đựng và bảo quản các chế phẩm lỏng này trong vật chứa được thể hiện trong bảng 1, chỉ khác là nhiệt độ trong khi bảo quản được thay đổi thành 50°C hoặc 60°C, và đo hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bằng HPLC. Dựa vào các kết quả đo thu được, phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%) được tính theo phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 4. Từ các kết quả này, xác định chắc chắn rằng trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen được ngăn chặn một cách đáng kể nếu natri chondroitin sulfat và kali L-aspartat được dùng kết hợp, và nếu natri chondroitin sulfat và/hoặc kali L-aspartat và taurin được dùng kết hợp.

Bảng 4

			Ví dụ			
			10	11	12	13
Dibutylhydroxytoluen			0,005	0,005	0,005	0,005
Pranoprofen			0,05	0,05	0,05	0,05
Natri chondroitin sulfat			0,05	0,05	-	0,05
Taurin			0,1	-	0,1	0,1
Kali L-aspartat			-	0,1	0,1	0,1
Polysorbat 80			0,2	0,2	0,2	0,2
Borac			0,35	0,35	0,35	0,35
Axit boric			1,8	1,8	1,8	1,8
Nước tinh khiết			Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng			100	100	100	100
Độ pH			7,0	7,0	7,0	7,0
Tỉ lệ dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	Trước khi bắt đầu bảo quản		100,0	100,0	100,0	100,0
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản ở nhiệt độ 50°C	Vật chứa 1	63,0	100,0	100,0	100,0
		Vật chứa 2	71,4	100,0	100,0	100,0
		Vật chứa 3	39,2	26,4	24,2	50,6
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản ở nhiệt độ 60°C	Vật chứa 1	Không đo được	100,0	100,0	100,0
		Vật chứa 2	Không đo được	90,6	97,8	94,9
		Vật chứa 3	Không đo được	50,9	31,7	24,0
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản ở nhiệt độ 60°C	Vật chứa 1	Không đo được	100,0	100,0	100,0
		Vật chứa 2	Không đo được	84,4	84,1	91,0
		Vật chứa 3	Không đo được	24,2	29,6	14,5

Trong bảng này, lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích."

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá hiệu quả của độ pH đối với sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen do độ pH gây ra

Các chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 5 được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng để đựng và bảo quản các chế phẩm lỏng này trong các vật chứa được thể hiện trong bảng 1, và để đo lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bởi HPLC. Dựa vào các kết quả đo thu được, phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%) được tính theo phương pháp tương tự như

trong ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 5. Từ các kết quả này, chắc chắn rằng thu được hiệu quả ngăn chặn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen theo sáng chế mà không bị ảnh hưởng bởi độ pH.

Bảng 5

	Đối chứng (độ pH 6,5)	Ví dụ 14	Đối chứng (độ pH 7,5)	Ví dụ 15	Đối chứng (độ pH 8,0)	Ví dụ 16	Đối chứng (độ pH 8,5)	Ví dụ 17
Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Pranoprofen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Natri chondroitin sulfat	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Borac	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Axit boric	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Axit clohydric	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	-	-	-	-	-	-
Natri hydroxit	-	-	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	6,5	6,5	7,5	7,5	8,0	8,0	8,5	8,5
Kết quả đánh giá tính ổn định của dibutylhydroxytoluen #1	Trước khi bắt đầu bảo quản		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	51,3	97,9	31,1	99,9	38,4	100,0
		Vật chứa 2	47,1	96,6	29,9	99,7	37,1	97,1
		Vật chứa 3	26,3	71,4	17,6	72,2	32,1	57,6
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	30,1	98,3	8,3	98,2	7,2	100,0
		Vật chứa 2	28,1	95,0	8,3	100,0	6,6	97,6
	Vật chứa 3	20,4	37,2	5,6	73,0	6,5	25,3	38,0

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích."

Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1: Đánh giá sự thay đổi theo thời gian của hàm lượng dibutylhydroxytoluen

Các chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 6 và 7 được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng để đựng và bảo quản chế phẩm lỏng này trong vật chứa được thể hiện trong bảng 1, và đo hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bằng HPLC. Dựa vào các kết quả đo thu được, phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%) được tính theo phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 6 và 7. Từ các kết quả này, thấy rằng khi dibutylhydroxytoluen và pranoprofen cùng tồn tại trong các chế phẩm lỏng, các ví dụ so sánh từ 2 đến 15 không thể ngăn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen một cách đầy đủ do sự cùng tồn tại của chúng, hoặc dẫn đến sự tiếp tục giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen. Do đó, kết quả này xác định chắc chắn rằng khi dibutylhydroxytoluen và pranoprofen cùng tồn tại trong chế phẩm lỏng thì hiệu quả ngăn sự giảm dibutylhydroxytoluen do chúng cùng tồn tại là hiệu quả đặc trưng mà được quan sát bằng cách chọn este của chondroitin sulfat, axit aspartic, muối của nó, xyanocobalamin, và/hoặc pantenol và trộn nó hoặc chúng vào chế phẩm lỏng.

Bảng 6

	Đối chứng (BHT 0,005% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ so sánh					
		2	3	4	5	6	7
Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Pranopifen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
D-manitol	-	0,1	-	-	-	-	-
Glucosa	-	-	0,1	-	-	-	-
Glyxerin cô đặc	-	-	-	0,1	-	-	-
Glyco propylen	-	-	-	-	0,1	-	-
Polyvinylpyrrolidon	-	-	-	-	-	2,5	-
Hypromelozơ	-	-	-	-	-	-	0,1
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Borac	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Axit boric	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỉ lệ dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	Trước khi bắt đầu bảo quản	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	52,8	45,7	49,1	49,3	30,3
		Vật chứa 2	47,4	43,4	43,5	46,1	31,8
		Vật chứa 3	25,2	25,3	24,0	25,9	19,8
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	25,5	21,9	21,7	22,5	14,3
		Vật chứa 2	23,3	20,8	20,5	19,6	18,0
		Vật chứa 3	11,0	15,9	10,5	9,8	12,8

Trong bảng này, lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích."

Bảng 7

	Đối chứng (BHT 0,005% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ so sánh							
		8	9	10	11	12	13	14	15
Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Pranoprofen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Natri hyaluronat	-	0,005	-	-	-	-	-	-	-
Metyl parahydroxybenzoat	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-
Kali sorbat	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-
Benzalkoni clorua	-	-	-	-	0,005	-	-	-	-
I-mentol	-	-	-	-	-	0,01	-	-	-
Naphazolin hydroclorua	-	-	-	-	-	-	0,003	-	-
Neostigmin metylsulfat	-	-	-	-	-	-	-	0,005	-
Natri axetat	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Borac	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Axit boric	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỉ lệ dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	Trước khi bắt đầu bảo quản	100,0							
		Vật chứa 1	17,4	43,1	40,4	24,7	29,0	51,1	25,9
		Vật chứa 2	16,0	38,1	35,3	23,6	26,4	46,5	19,5
		Vật chứa 3	12,2	22,4	20,3	19,7	16,2	29,5	13,0
		Vật chứa 1	2,7	14,9	12,5	7,7	7,7	29,6	6,9
		Vật chứa 2	2,5	14,1	10,7	6,2	6,8	28,3	4,2
	Vật chứa 3	2,2	7,5	6,0	5,3	4,2	18,4	3,2	6,1

Trong bảng này, lượng của mỗi thành phần được thể hiện bằng "% trọng lượng/thể tích."

Ví dụ điều chế 1

Thuốc nhỏ mắt có thành phần thể hiện trong bảng 8 được điều chế theo phương pháp thông thường. Mỗi thuốc nhỏ mắt này được đựng trong vật chứa thuốc nhỏ mắt mà có thân vật chứa làm bằng polyetylen terephthalat, được gắn kèm vòi làm bằng polybutylen terephthalat.

Bảng 8

	Ví dụ điều chế										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dibutylhydroxytoluen	0,001g	0,005g	0,005g	0,001g	0,001g	0,002g	0,001g	0,001g	0,005g	0,005g	0,003g
Pranoprofen	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g
Natri cromoglycat	-	-	-	-	-	1g	1g	-	-	-	-
Clorpheniramin maleat	-	0,015g	-	0,03g	0,015g	0,03g	0,015g	-	0,015g	-	0,01g
Natri chondroitin sulfat	0,5g	-	0,1g	0,2g	0,3g	0,5g	0,2g	0,5g	0,5g	0,5g	0,2g
d- α -tocopheryl axetat	0,05g	0,005g	0,005g	-	-	-	-	-	0,05g	0,05g	-
Neostigmin metylsulfat	-	-	0,002g	-	-	-	-	-	0,005g	-	0,005g
Pyridoxin hydroclorua	-	0,1g	0,1g	-	0,1g	-	0,1g	-	0,1g	0,05g	0,05g
Taurin	-	-	-	-	0,2g	-	-	-	-	-	0,2g
Kali L-aspartat	-	1g	-	-	0,2g	-	0,2g	-	0,5g	-	0,2g
Ketotifen fumarat	-	-	-	-	-	-	-	0,069g	-	-	-
Retinol palmitat	-	-	-	-	-	-	-	-	30000 đơn vị	-	-
Flavin adenin dinucleotit natri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05g	-
Natri azulen sulfonat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02g
Axit boric	1,6g	1,6g	1,6g	1,6g	1,6g	1,8g	1,8g	1,6g	1g	1,8g	1,8g
Borac	0,65g	0,65g	0,65g	0,65g	0,65g	0,35g	0,35g	0,1g	-	0,35g	0,35g
Trometamol	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5g	-	-
Dinatri edetat hydrat	0,02g	0,01g	0,01g	0,005g	0,01g	0,01g	0,005g	0,01g	0,01g	0,01g	0,005g
Benzalkoni clorua	0,005g	-	0,001g	0,001g	0,001g	0,005g	-	0,001g	0,001g	0,001g	-
Polihexanit hydroclorua	-	0,0001g	-	-	-	-	0,0001g	-	-	-	0,0001g
Hypromeloza	-	0,1g	-	-	0,2g	-	-	-	-	-	0,1g
Polysorbat 80	-	0,3g	0,3g	0,1g	0,1g	0,2g	-	0,1g	0,1g	-	0,1g
Dầu thầu dầu được hydro hóa bởi polyoxyetylen 60	0,3g	-	-	-	-	-	0,3g	-	-	0,3g	-
l-mentol	-	-	0,01g	0,005g	0,003g	0,008g	-	0,01g	0,008g	0,004g	0,005g
dl-Camphor	-	-	-	-	0,001g	-	-	-	-	0,001g	-

Bảng 8 (tiếp theo)

Axit clohydric	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7	7	6,5	7	7	7	7

Trong bảng này, lượng của mỗi thành phần là lượng thành phần chứa trong 100 ml thuốc nhỏ mắt.

Mô tả các số chỉ dẫn

- 1: Thân vật chứa
- 2: Phần vòi
- 3: Phần nắp
- 4: Không gian bên trong phần vòi
- 5: Bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi
- 6: Bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vòi

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen bao gồm chế phẩm lỏng được đựng trong vật chứa, chế phẩm lỏng này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen,

(B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó, và

(C) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol,

trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm lỏng này; phần vôi mà có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng đựng trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để đóng lỗ thông, và

ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

2. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen bao gồm chế phẩm lỏng được đựng trong vật chứa, chế phẩm lỏng này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen,

(B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó, và

(C) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, và pantenol,

trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm lỏng này; phần vôi có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng đựng trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để đóng lỗ thông, và

ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

3. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa taurin.

4. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phần vôi là vôi mà qua đó chế phẩm lỏng được rót ra ở dạng giọt, và bề mặt thành của không gian bên trong vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

5. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.
6. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.
7. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm lỏng chứa este của chondroitin sulfat và/hoặc muối được dụng của nó, và axit aspartic và/hoặc muối được dụng của nó làm thành phần (C).
8. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm lỏng chứa thành phần (A) với lượng từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, thành phần (B) với lượng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, và thành phần (C) với lượng từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích.
9. Sản phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm lỏng là thuốc nhỏ mắt.
10. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng, chế phẩm lỏng này chứa:
 - (A) dibutylhydroxytoluen, và
 - (B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó,
 trong đó phương pháp này bao gồm các bước:
 - trộn (C) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, axit alginic, dẫn xuất của axit alginic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin, pantenol, tocopherol, và dẫn xuất tocopherol vào trong chế phẩm lỏng này, và
 - đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm lỏng; phần vôi có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng đựng trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để đóng lỗ thông, và ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.
11. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng, chế phẩm lỏng này chứa:
 - (A) dibutylhydroxytoluen, và
 - (B) pranoprofen và/hoặc muối được dụng của nó,

trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn (C) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm este của chondroitin sulfat, axit aspartic, và các muối được dụng của chúng, và xyanocobalamin và pantenol vào trong chế phẩm lỏng này, và

đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm lỏng; phần vòi có lỗ thông mà qua đó chế phẩm lỏng được đựng trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để đóng lỗ thông, và ít nhất một bề mặt thành của không gian bên trong phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông, bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

12. Phương pháp theo điểm 10 hoặc 11, trong đó taurin được trộn thêm vào trong chế phẩm lỏng.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó phần vòi là vòi mà qua đó chế phẩm lỏng được rót ra ở dạng giọt; và bề mặt thành của không gian bên trong của vòi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 14, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 15, trong đó chế phẩm lỏng chứa este của chondroitin sulfat và/hoặc muối được dụng của nó, và axit aspartic và/hoặc muối được dụng của nó làm thành phần (C).

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 16, trong đó chế phẩm lỏng chứa thành phần (A) với lượng từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, thành phần (B) với lượng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, và thành phần (C) với lượng từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích.

18. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 17, trong đó chế phẩm lỏng là thuốc nhỏ mắt.

FIG. 1

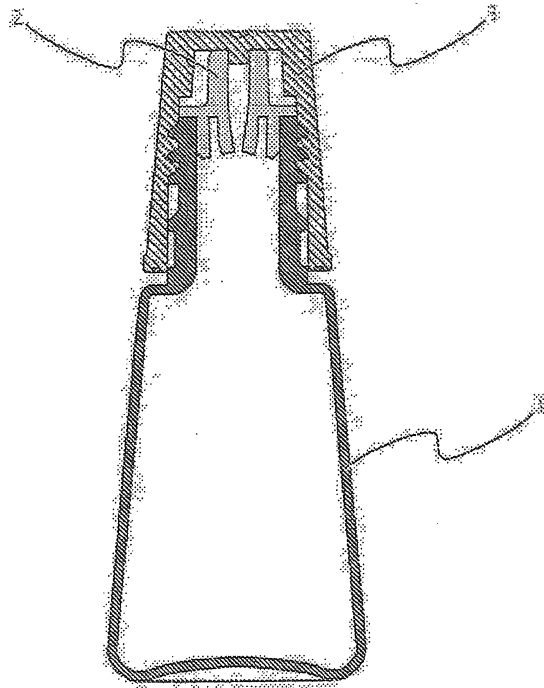


FIG. 2

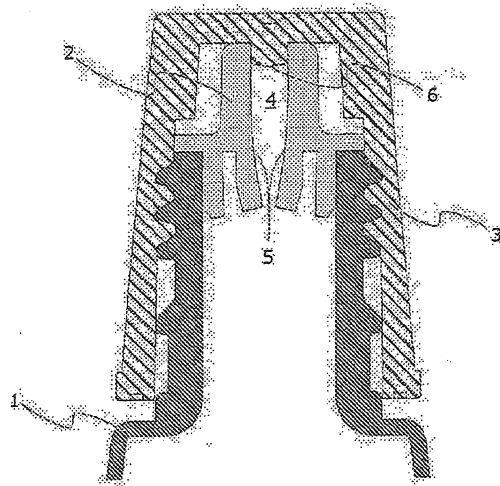


FIG. 3

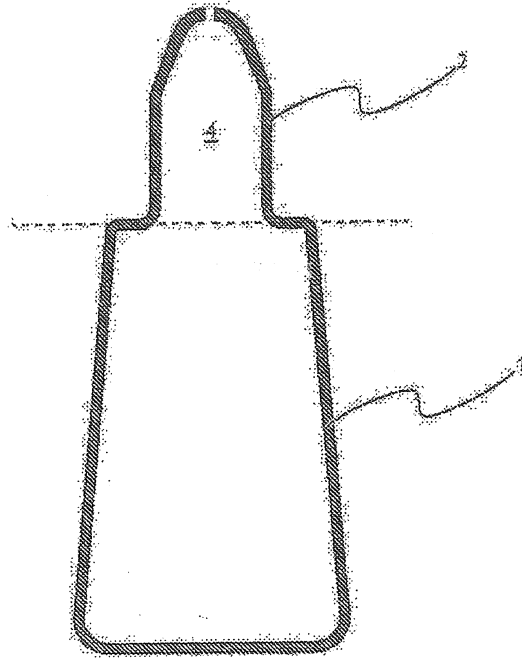


FIG. 4

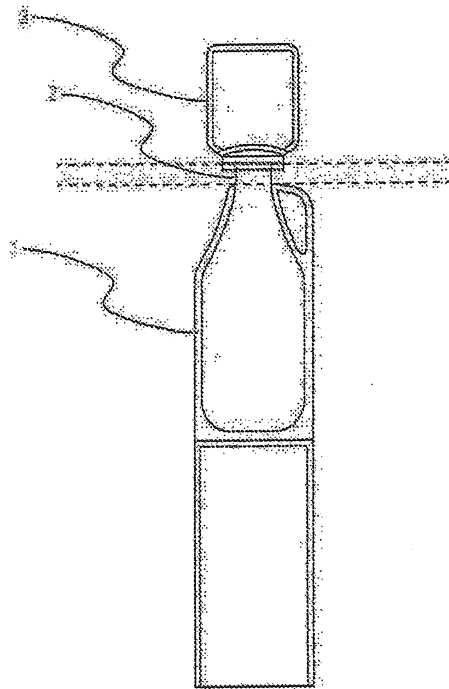


FIG. 5

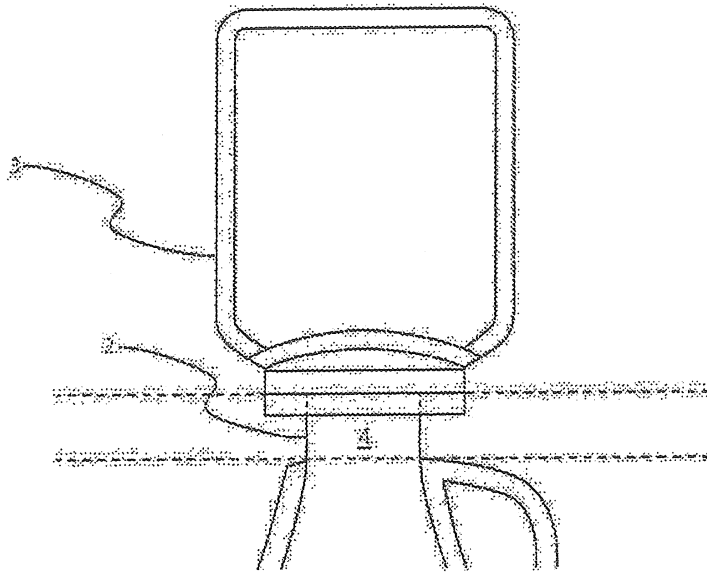


FIG. 6

