



(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)



1-0029681

(51)⁷ A61K 31/436; A61K 47/04; A61P 27/02; (13) B
A61K 47/12; A61K 47/22; A61K 9/08;
A61J 1/05; A61K 47/10

(21) 1-2016-03785

(22) 10/03/2015

(86) PCT/JP2015/056985 10/03/2015

(87) WO2015/137326 A1 17/09/2015

(30) 2014-046903 10/03/2014 JP

(45) 25/10/2021 403

(43) 26/12/2016 345A

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

1-9, Kawaramachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410048, Japan

(72) NEMOTO, Fukiko (JP); NAKASE, Shunsuke (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 xuất phương pháp làm tăng độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen và ngăn sự giảm hàm lượng của nó qua 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 bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizinic, clorpheniramin, và muối được dụng của chúng, và sử dụng nhựa bao gồm polybutylen terephthalat làm nhựa cấu tạo 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 đậy 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 lượng dibutylhydroxytoluen qua thời gian có thể được ngăn lại.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm mà cho phép duy trì dibutylhydroxytoluen ổn định trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó. Sáng chế còn 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, có sự phát triển các chế phẩm có nhiều hiệu quả trong các lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm, mỹ phẩm, và các lĩnh vực khác. Các chất chống oxy hóa trong các chế phẩm này cần được trộn để ngăn các thành phần của các chế phẩm này không bị oxy hóa.

Trước đây, dibutylhydroxytoluen (BHT) được biết đến là hợp chất điển hình của chất chống oxy hóa tan trong dầu. Với các chất chống oxy hóa tan trong dầu được biết đến là tocopherol, 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, có các báo cáo về phương pháp điều chế các chế phẩm sử dụng dibutylhydroxytoluen. Ví dụ, đã có báo cáo về 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 đề cập đến tính ổn định của dibutylhydroxytoluen. Cũng có báo cáo là trong khi chế phẩm nước chứa pranoprofen và/hoặc muối của nó và dibutylhydroxytoluen giảm độ bền nhiệt, sự hóa vàng của chế phẩm nước có thể được ngăn lại 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 các chế phẩm nước không bị hóa vàng, mà không đề cập đến tính ổn định của chính dibutylhydroxytoluen.

Mặt khác, trong lĩnh vực dược phẩm, thực phẩm, mỹ phẩm, và các lĩnh vực khác, vật chứa làm bằng chất dẻo có kèm vòi được làm bằng polyetylen

thường được sử dụng làm vật chứa để chứa các chế phẩm. Tuy nhiên, có báo cáo là khi chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen được đựng trong vật chứa làm bằng chất dẻo với phần vôi (như vôi, vôi bên trong, hoặc đầu ống trong lỗ rỗng) và phần nắp mà được làm bằng polyetylen thông thường và thường được sử dụng, dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được hấp phụ và tích tụ trên phần vôi (tài liệu sáng chế 3). Trong tài liệu sáng chế 3, đã có báo cáo là nhựa đặc biệt, chẳng hạn như làm bằng polybutylen terephthalat có thể được sử dụng làm nhựa cấu tạo bề mặt thành bên trong của vật chứa (chẳng hạn như 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 vật chứa để đựng chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen, nhờ đó sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen vào các bề mặt thành bên trong được ngăn lại và 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 số Hei 7-304670 (1995)

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản 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 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 gặp phải 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 lượng 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 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, và do đó tài liệu sáng chế 2 không mô tả phương pháp để cải thiện độ bền nhiệt của chính dibutylhydroxytoluen.

Trong các chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó, sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen qua thời gian có thể được bù trừ bằng sự tăng 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 trên thực tế. Vì vậy, cần phát triển phương pháp mà nhờ đó có thể ngăn sự giảm 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 sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen và/hoặc muối của nó qua thời gian.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu mở rộng để đạt được mục đích nêu trên, và kết quả tìm ra là vấn đề trên là có thể với ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có axit cromoglycic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và các muối được dụng của chúng 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 cấu thành 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), nhờ đó độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng tăng lên, và cùng lúc, sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen vào vật chứa được ngăn lại, do đó sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen qua thời gian được ngăn một cách hiệu quả. Sáng chế đã được hoàn thiện bằng 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 liệt kê trong các mục dưới đây.

Mục 1. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen mà 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 chất được chọn từ nhóm gồm có axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và các muối được dụng của chúng,

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 phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông của phần vôi làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 2. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục 1, 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 3. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục 1 hoặc 2, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

Mục 4. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

Mục 5. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, 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 6. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm lỏng là thuốc nhỏ mắt.

Mục 7. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng, chế phẩm lỏng 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 bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và các muối được dụng của chúng vào chế phẩm lỏng; và

đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa dùng để đựng chế phẩm lỏng, phần vòi 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 vòi và bề mặt thành của phần nắp đối diện lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Mục 8. Phương pháp theo mục 7, 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.

Mục 9. Phương pháp theo mục 7 hoặc 8, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

Mục 10. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 9, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

Mục 11. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 10, 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 12. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 11, 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 về độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng và kiểm soát sự hấp phụ của nó vào vật chứa, nhờ đó lượng dibutylhydroxytoluen có thể được duy trì ổn định.

Do thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, và tương tự có dibutylhydroxytoluen được đặt ở lượng thấp mà gần với ngưỡng cần thiết để tạo ra hoạt tính chống

oxy hóa của nó, các phương pháp thông thường có xu hướng trong đó độ bền nhiệt của dibutylhydroxytoluen suy giảm đáng kể khi cùng tồn tại với pranoprofen và/hoặc muối của nó, dẫn đến sự hao hụt đáng kể hiệu quả chống oxy hóa của dibutylhydroxytoluen do sự giảm lượng chất này. Theo sáng chế, bất lợi của các kỹ thuật 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 lượng dibutylhydroxytoluen được ngăn 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 mặt cắt theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt được dùng theo sáng chế.

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

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

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

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

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

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, "sự làm ổn định" hoặc "tính ổn định" của dibutylhydroxytoluen là ngăn sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen qua thời gian trong chế phẩm lỏng do sự phân hủy hoặc sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen vào vật chứa và nhờ đó duy trì lượng dibutylhydroxytoluen hoặc đặc tính của nó một cách ổn định trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen. Ngoài ra, trong bản mô tả này, "độ bền nhiệt" của dibutylhydroxytoluen là đặc tính mà trong đó sự phân hủy nhiệt của dibutylhydroxytoluen được ngăn lại. Hơn nữa, trong bản

mô tả sáng chế này, “sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen” là sản phẩm mà 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 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/100 mL.

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 axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và các muối được dụng của chúng 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 terephtalat. Phần mô tả sau đây mô tả chi tiết 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-metylphenol, 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 động 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.

Lượng thành phần (A) trong chế phẩm lỏng không bị giới hạn cụ thể, và chỉ cần là lượng này được xác định phù hợp, ví dụ như phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng. Ví dụ, 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 chứa nhiều hơn nữa

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 với ánh sáng 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 như muối kim loại như muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie và muối nhôm; và muối gốc hữu cơ như muối trietylamin, muối dietylamin, muối morpholin và muối piperazin. Các muối của pranoprofen có thể được dùng riêng, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều muối này.

Với 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, hoặc có thể được sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối. Trong số chúng, thành phần (B) là pranoprofen thì tốt hơn.

Lượng thành phần (B) trong chế phẩm lỏng không bị giới hạn cụ thể, và chỉ cần là lượng này được xác định phù hợp, ví dụ như phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng. Ví dụ, 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 axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và các muối được dụng của chúng, mà có thể được xác định làm thành phần (C). Có thể ngăn sự giảm đáng kể lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sáng chế mà dẫn đến sự có mặt của pranoprofen và/hoặc muối của nó, bằng cách trộn (các) thành phần (C) vào chế phẩm lỏng và sau đó dụng nó trong vật chứa cụ thể được mô tả dưới đây.

Axit cromoglyxic còn được gọi là axit 5,5'-[(2-hydroxy-1,3-propandiyl) bisoxy]bis(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic), cromolyn, hoặc DSCG, và là hợp chất đã biết cũng được sử dụng để chống dị ứng, chống viêm, v.v..

Các muối của axit cromoglyxic không bị giới hạn cụ thể, miễn là chúng

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

Axit cromoglyxic và/hoặc muối của nó có thể cũng được dùng ở dạng hydrat.

Allantoin còn được gọi là 5-ureidohydantoin, và là hợp chất đã biết được dùng trong chống dị ứng, chống viêm, thúc đẩy mô hạt, thúc đẩy phục hồi mô, v.v..

Các muối của allantoin không bị giới hạn cụ thể, miễn là chúng được dụng, và bao gồm, ví dụ allantoin dihydroxy nhôm và nhôm clorohydroxy allantoinat. Các muối này của allantoin có thể được dùng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Axit glyxyrizic còn được gọi là axit 3β -[[2-O-(6-O-potassio- β -D-glucopyranuronosyl)-6-O-potassio- α -D-glucopyranuronosyl]oxy]-11-oxool eana-12-ene-30-oic, và là hợp chất đã biết được dùng để chống dị ứng, chống viêm, v.v..

Các muối của axit glyxyrizic không bị giới hạn cụ thể, miễn là chúng được dụng, và bao gồm, ví dụ các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali, các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie và muối amoni. Trong số các muối của axit glyxyrizic, muối kim loại kiềm là tốt hơn, và muối kali là tốt hơn nữa. Các muối của axit glyxyrizic có thể được dùng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều muối.

Clorpheniramin còn được gọi là 3-(4-clorophenyl)-N,N-dimetyl-3-pyridin-2-yl-propan-1-amin, và là hợp chất đã biết được dùng để kháng histamin, v.v.

Các muối của clorpheniramin không bị giới hạn cụ thể, miễn là chúng được dụng, và bao gồm, ví dụ như các muối axit hữu cơ như maleat và fumarat, và các muối axit vô cơ như hydroclorua và sulfat. Trong số các muối của clorpheniramin, maleat là tốt hơn.

Clorpheniramin và/hoặc muối của nó có thể ở dạng solvat như hydrat, và cũng có thể ở dạng d hoặc dạng dl.

Với thành phần (C) trong chế phẩm lỏng dùng trong sáng chế, một loại trong số axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối được dụng của nó có thể được chọn và sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các chất làm thành phần (C), axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và các muối được dụng của chúng là tốt hơn; axit cromoglyxic và các muối được dụng của chúng là tốt hơn nữa; các muối được dụng của axit cromoglyxic còn tốt hơn nữa, và natri cromoglycat được đặc biệt ưu tiên, từ quan điểm về việc ngăn chặn một cách hiệu quả sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen và cùng lúc tạo ra hoạt tính chống dị ứng lớn hơn.

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

Trong trường hợp sử dụng axit cromoglyxic và/hoặc muối của nó thì tốt hơn là từ 0,1 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng allantoin và/hoặc muối của nó thì tốt hơn là từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,03 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,06 đến 0,3% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng axit glyxyrizic và/hoặc muối của nó thì tốt hơn là từ 0,005 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,25% trọng lượng/thể tích.

Trong trường hợp sử dụng clorpheniramin và/hoặc muối của nó thì 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 0,006 đến 0,03% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế, ngoài thành phần từ (A) đến (C), có thể chứa chất đệm để chế phẩm lỏng có hoạt tính đệm. 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 tartrat, chất đệm axetat, chất đệm tris, axit amin (chẳng hạn như axit glutamic), v.v.. Các chất đệm này có thể được dùng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất đệm này, chất đệm borat có khả năng đệm nằm trong khoảng độ 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 theo sáng chế.

Chỉ cần lượng của chất đệm trong chế phẩm lỏng được sử dụng theo sáng chế được xác định phù hợp trong khoảng 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 là 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 lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn một cách hiệu quả hơn.

Các ví dụ về chất tạo chelat bao gồm, cụ thể là axit edetic, axit xitric, axit suxinic, axit ascorbic, tri(hydroxymetyl)aminometan, axit nitrilotriaxetic, axit 1-hydroxyetan-1, axit 1-diphosphonic, axit polyphosphoric, axit metaphosphoric, và axit hexa metaphosphoric, và các muối được dùng của chúng. Các chất tạo chelat này có thể được dùng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số các chất tạo chelat này, axit edetic và muối được dùng của nó là tốt hơn từ quan điểm về sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen được ngăn một cách hiệu quả hơn. Các muối được dùng của axit edetic bao gồm, ví dụ như 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 lượng chất tạo chelat được xác định phù hợp, ví dụ như phụ thuộc vào việc sử dụng chế phẩm lỏng, và ví dụ lượng này là 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 dược lý được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, và có thể được chọn một cách thích hợp từ các thành phần dược lý đã biết thông thường như thuốc co mạch, chất chống cholinesteraza, thuốc chống viêm, thuốc điều trị cho các rối loạn biểu mô viêm giác kết mạc, thuốc giảm đau chống viêm, thuốc trị liệu, thuốc kháng vi khuẩn, 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 aldoza 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 thuốc chống viêm như axit epsilon-aminocaproic, bromfenac, ketorolac trometamin, nepafenac, berberin clorua, berberin sulfat, natri azulen sulfonat, kẽm sulfat, kẽm lactat, và lizozym hydroclorua; chất chống histamin như diphenhydramin hydroclorua; thuốc chống dị ứng như 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, xyanocobalamin, pyridoxin hydroclorua, tocopheryl axetat, retinol axetat, retinol palmitat, pantenol, canxi pantotenat, và natri pantotenat; axit amin như axit aspartic, taurin, và natri chondroitin sulfat; chất chống cholinesteraza như neostigmin metylsulfat; thuốc co mạch như naphazolin, tetrahydrozolin, epinephrin, ephedrin, phenylephrin, và dl-metylephedrin; thuốc điều trị cho các rối loạn biểu mô viêm giác kết mạc như natri hyaluronat; và thuốc sulfa như sulfadiazin, sulfisoxazol, sulfisomidin, sulfadimetoxin, sulfametoxypyridazin, sulfametoxazol, sulfaetidol, sulfametomidin,

sulfaphenazol, sulfaguanidin, phtalylsulfatiazol, và suxinylsulfatiazol. 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.

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

Chế phẩm lỏng mà được sử dụng theo sáng chế, ngoài các thành phần mô tả nêu trên, có thể chứa tùy ý 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 ổn định, và chất hoạt động bề mặt.

Các ví dụ về chất trương lực bao gồm 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 rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm 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 dùng riêng 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, chất gôm xanthan, natri chondroitin sulfat, axit alginic hoặc muối của nó và natri hyaluronat; và xenluloza như hypromelloza, hydroxyetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, và natri carboxymetylxenluloza. Các chất tạo độ nhớt này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

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

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

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm axit sorbic hoặc muối của nó, axit benzoic hoặc muối của nó, methyl parahydroxybenzoat, ethyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, clobutanol, clorhexidin gluconat, axit boric, axit dehydroaxetic hoặc muối của nó, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, rượu benzylic, kẽm clorua, paraclometaxylenol, clorocresol, rượu phenetyl, polidronium clorua, thimerosal, và polyhexametylen điguanua. Các chất bảo quản này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Các ví dụ về chất ổn định bao gồm polyvinylpyrrolidon, sulfite, monoetanolamin, glyxerin, propylen glycol, cyclodextrin, dextran, axit ascorbic, edetat, taurin, và tocopherol. Các chất ổn định này có thể được sử dụng riêng 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 dimethylaminoaxetat 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 alkyipyridinium, và muối alkylamin. Các chất hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

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

Dạng 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 các dạng dung dịch chứa nước, hỗn dịch, 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 như 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 theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và bao gồm, ví dụ như sử dụng làm thuốc, và sản phẩm bảo

quản kính áp tròng. Các ví dụ cụ thể về thuốc bao gồm, ví dụ như 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) và nước rửa mắt; 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 sản phẩm bảo quản kính áp tròng bao gồm, ví dụ như dung dịch dùng để đeo kính áp tròng, và dung dịch nhiều mục đích dùng cho kính áp tròng. Trong các việc 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 tốt hơn, và thuốc nhỏ mắt là tốt hơn nữa.

Chế phẩm lỏng được sử dụng theo sáng chế có thể được nạp vào vật chứa đa liều chứa đa liều chế phẩm lỏng và để dùng lặp lại, hoặc cách khác là nạp vào vật chứa đơn liều mà chứa chế phẩm lỏng liều đơn 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 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 bao gồm thân vật chứa, phần vôi và phần nắp để đựng chế phẩm lỏng. Vật chứa là vật mà 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 làm bằng nhựa mà chứa polybutylen terephthalat.

Cấu tạo vật chứa

Thân vật chứa, mà cấu thành 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 vôi, 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 tạo 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 về việc cải thiện hiệu quả của sáng chế một cách hiệu quả hơn, phần vòi tốt hơn là vòi được cấu tạo sao cho chế phẩm 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 phần mở của thân vật chứa.

Phần nắp, mà cấu tạo thành 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 tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông. Trong trường hợp khi sản phẩm chứa BHT theo sáng chế là sản phẩm đơn liều, phần nắp có thể có cấu trúc mà có thể lắp tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông. Một ví dụ thích hợp về cấu trúc mà có thể lắp tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc lỗ thông bao gồm phần nắp mà được vặn tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi. Trong trường hợp phần nắp được vặn tháo rời với thân vật chứa và/hoặc phần vòi, 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 việc sử dụng sản phẩm chứa BHT để đựng chế phẩm lỏng. Các ví dụ cụ thể về việc sử dụng này bao gồm vật chứa thuốc nhỏ mắt, vật chứa nước rửa mắt và vật chứa thuốc nhỏ mũi.

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

Fig.1 là hình mặt cắt theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt, và

Fig.2 là hình mặt cắt một phần được phóng to 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 vận tháo rời trên thân vật chứa 1 để lỗ thông của phần vòi 2 đóng lại. 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 mặt cắt 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 vòi 2 được làm bằng cùng vật liệu và được tạo hình liền khối với nhau mà không 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 vòi 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 vòi 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 mặt cắt theo một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt, và Fig.5 là hình mặt cắt 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 vòi 2 và phần nắp 3 được đúc liền khối với nhau. Phần vòi 2 và phần nắp 3 được nối với nhau. Khi phần vòi 2 và phần nắp 3 được tách khỏi nhau, chế phẩm lỏng đựng trong thân vật chứa 1 có thể được rót ra khỏi vật chứa qua lỗ thông thông qua không gian bên trong 4 của phần vòi 2. Để thuận tiện, đường kẻ ảo (đường đứt nét) được thể hiện trong Fig.4 và 5. Trong mỗi Fig.4 và 5, phần vật chứa giữa hai đường kẻ ảo tương ứng với phần vòi 2, và phần không gian giữa hai đường kẻ ảo tương ứng với không gian bên trong 4 của phần vòi 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 mặt cắt 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.

Fig.1 đến 6 mô tả 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 kết cấu và hình dạng này. Sáng chế được áp dụng cho các vật chứa ngoài 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 vò 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 vò. Cụ thể là, ví dụ trong trường hợp Fig.2, 5 và 6, các bề mặt được chỉ dẫn bằng ký hiệu chỉ dẫn 5 tương ứng với "bề mặt thành của không gian bên trong phần vò" và các bề mặt được chỉ dẫn bằng ký hiệu chỉ dẫn 6 tương ứng với "bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông".

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

Nhựa cấu thành bề mặt thành của không gian bên trong phần vò và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vò, 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 cấu thành bề mặt thành của phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện lỗ thông của phần vôi là polyme hỗn hợp gồm polybutylen terephthalat và một số polyme khác thì tỉ lệ pha 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 ít 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 phần vôi mà chế phẩm lỏng ở dạng giọt được rót ra qua phần vôi này (ví dụ vôi được tạo kết cấu để nhỏ chế phẩm lỏng ở dạng giọt) thì từ quan điểm để ngăn sự giảm 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 phần vôi mà chế phẩm lỏng không phải ở dạng giọt được xả ra qua phần vôi này thì từ quan điểm ngăn sự giảm 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 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.

Các vật liệu cấu tạo dùng cho các phần ngoài 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 làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, các phần ngoài bề mặt thành có thể làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat, hoặc có thể 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 làm bằng nhựa tương tự với nhựa làm phần vôi.

Trong trường hợp mà vật chứa được cấu thành bởi thân vật chứa và phần vôi mà được lồng vào bên trong phần mở của thân vật chứa để 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 sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen trong khi có khả năng đúc khuôn tuyệt vời, và do đó được sử dụng thích hợp làm nhựa để tạo 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 dụng của nó mà trong đó (C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối được dụng của nó được trộn lẫn, 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 của phần vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Theo phương pháp làm ổn định theo sáng chế, loại và lượng của 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 tương tự như trong chế phẩm lỏng được sử dụng trong sản phẩm chứa BHT được mô tả ở trên. Vật chứa mà được dùng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế là tương tự như vật chứa mà được dùng trong sản phẩm chứa BHT được mô tả ở 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 trong khi ngăn chặn sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen

vào vật chứa, nhờ đó sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn một cách hiệu quả và tính ổn định trong bảo quản dibutylhydroxytoluen được cải thiện, và do đó có thể được dùng làm phương pháp bảo quản chế phẩm lỏng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

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

Chế phẩm lỏng thể hiện trong bảng 2 được điều chế, được đựng và bảo quản trong nhiều loại vật chứa. Sự thay đổi lượng dibutylhydroxytoluen trong khi bảo quản qua thời gian được đo. Cụ thể là, chế phẩm lỏng 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 độ ẩm tương đối 75%. Khi tiến hành như vậy, lượng chế phẩm lỏng đựng là 10mL cho 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 vôi, 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 hộp chứa nước nhỏ mắt mà thường được sử dụng trước đây. Được biết là thủy tinh khó mà hấp phụ các loại thuốc thông thường; vật chứa 1 là ví dụ về vật chứa trên đó dibutylhydroxytoluen khó hấp phụ.

Bảng 1

	Thân vật chứa	Vòi	Nắp
Vật chứa 1	ống thuốc tiêm dung tích 5mL làm bằng kính	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 vòi làm bằng polyetylen (vòi 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 thể hiện trong bảng 2. Như có thể thấy từ các kết quả của việc kiểm soát, hóa ra là sự cùng tồn tại của dibutylhydroxytoluen và pranoprofen trong chế phẩm lỏng dẫn đến sự giảm đáng kể lượng dibutylhydroxytoluen. Hơn nữa, quan sát thấy rằng trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen trong đó naphazolin hydroclorua hoặc neostigmin metylsulfat được kết hợp thì sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen không thể ngăn được một cách đầy đủ hoặc gây ra sự giảm nhiều hơn lượng dibutylhydroxytoluen (ví dụ so sánh 1 và 2). Ngược lại, sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen có thể được ngăn một cách hiệu quả trong chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen và pranoprofen trong đó natri cromoglycat, allantoin, dikali glycyrrhizinat, hoặc clorpheniramin maleat được kết hợp và được đựng trong vật chứa 2 được gắn với vòi làm bằng polybutylen terephthalat (ví dụ từ 1 đến 5).

Bảng 2

	Kiểm soát	Ví dụ so sánh		Ví dụ				
		1	2	1	2	3	4	5
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 cromoglycat	-	-	-	1,0	2,0	-	-	-
Allantoin	-	-	-	-	-	0,3	-	-
Dikali glycyrrhizinat	-	-	-	-	-	-	0,25	-
Clorpheniramin maleat	-	-	-	-	-	-	-	0,03
Naphazolin hydroclorua	-	0,003	-	-	-	-	-	-
Neostigmin metylsulfat	-	-	0,005	-	-	-	-	-
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
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	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	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Vật chứa 1	30,9	51,1	25,9	96,1	84,0	96,9	64,6
	Vật chứa 2	33,8	46,5	19,5	94,3	83,3	95,5	61,2
	Vật chứa 3	19,0	29,5	13,0	50,4	50,4	49,7	33,5
	Vật chứa 1	10,6	29,6	6,9	87,2	80,2	86,3	44,5
	Vật chứa 2	11,3	28,3	4,2	84,2	78,4	88,2	38,1
	Vật chứa 3	5,9	18,4	3,2	30,9	50,0	50,4	19,4

Trong bảng này, 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 lượng dibutylhydroxytoluen qua thời gian

Chế phẩm lỏng được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4 được điều chế theo phương pháp thông thường. Phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1 được dùng để đựng và bảo quản chế phẩm lỏng này trong vật chứa được thể hiện trong bảng 1, và đo lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng bằng HPLC. Dựa vào kết quả đo thu được, phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%) được tính theo phương pháp tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Các kết quả thu được thể hiện trong bảng 3 và 4. Từ các kết quả này, xác định chắc chắn rằng khi dibutylhydroxytoluen và pranoprofen cùng tồn tại trong chế phẩm lỏng, các ví dụ so sánh từ 3 đến 16 không đủ khả năng ngăn sự giảm lượng dibutylhydroxytoluen do sự cùng tồn tại một cách đầy đủ, hoặc dẫn đến sự giảm nhiều hơn lượng dibutylhydroxytoluen. Do đó, kết quả này khẳng định rằng khi dibutylhydroxytoluen và pranoprofen cùng tồn tại trong chế phẩm lỏng, quan sát thấy hiệu quả ngăn sự giảm dibutylhydroxytoluen do sự cùng tồn tại là tác dụng đặc trưng bằng cách chọn axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và/hoặc muối của nó và trộn nó hoặc chúng vào chế phẩm lỏng.

Bảng 3

	Kiểm soát	Ví dụ so sánh					
		3	4	5	6	7	8
Dibutylhydroxytoluen	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
D-Mannitol	-	0,1	-	-	-	-	-
Glucosa	-	-	0,1	-	-	-	-
glyxerin cô đặc	-	-	-	0,1	-	-	-
Propylen glycol	-	-	-	-	-	-	-
Polyvinylpyrrolidon	-	-	-	-	0,1	-	-
Hypromelloza	-	-	-	-	-	2,5	-
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
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	30,9	52,8	45,7	49,1	30,3
		Vật chứa 2	33,8	47,4	43,4	43,5	31,8
		Vật chứa 3	19,0	25,2	25,3	24,0	19,8
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	10,6	25,5	21,9	21,7	14,3
		Vật chứa 2	11,3	23,3	20,8	20,5	18,0
		Vật chứa 3	5,9	11,0	15,9	10,5	12,8

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

Bảng 4

	Đối chứng	Ví dụ so sánh								
		9	10	11	12	13	14	15	16	
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	-	-	-	-	-	-	-	
Pyridoxin hydroclorua	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	
Metyl parahydroxybenzoat	-	-	-	0,01	-	-	-	-	-	
Kali sorbat	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	
Metyl parahydroxybenzoat	-	-	-	-	-	0,01	-	-	-	
Benzalkoni clorua	-	-	-	-	-	-	0,005	-	-	
l-Mentol	-	-	-	-	-	-	-	0,01	-	
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	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
	1 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	30,9	17,4	43,1	40,4	43,1	24,7	29,0	37,7
		Vật chứa 2	33,8	16,0	38,1	35,3	38,1	23,6	26,4	35,7
		Vật chứa 3	19,0	12,2	22,4	20,3	22,4	19,7	16,2	19,3
	2 tuần sau khi bắt đầu bảo quản	Vật chứa 1	10,6	2,7	14,9	12,5	14,9	7,7	7,7	11,6
		Vật chứa 2	11,3	2,5	14,1	10,7	14,1	6,2	6,8	11,8
Vật chứa 3		5,9	2,2	7,5	6,0	7,5	5,3	4,2	6,1	

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

Mô tả 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 của 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, mà 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 chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối được dụng của nó,

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 làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

2. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, mà 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 chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và muối được dụng của nó,

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 làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

3. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo điểm 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 vôi được làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

4. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1

đến 3, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephtalat.

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

6. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 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.

7. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, mà bao gồm thuốc nhỏ mắt trong vật chứa, thuốc nhỏ mắt này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen,

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

(C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối được dụng của nó,

trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng thuốc nhỏ mắt này; phần vôi mà có lỗ thông mà qua đó thuốc nhỏ mắt 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 làm bằng nhựa chứa polybutylen terephtalat.

8. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, mà bao gồm thuốc nhỏ mắt trong vật chứa, thuốc nhỏ mắt này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen,

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

(C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và muối được dụng của nó,

trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng thuốc nhỏ mắt này; phần vôi mà có lỗ thông mà qua đó thuốc nhỏ mắt 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 vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

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

(A) dibutylhydroxytoluen, và

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

trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn vào trong chế phẩm lỏng này (C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối dược dụng của nó; và

đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa 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 của phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

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

(A) dibutylhydroxytoluen, và

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

trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn vào trong chế phẩm lỏng này (C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và muối dược dụng của nó; và

đựng chế phẩm lỏng trong vật chứa, trong đó vật chứa 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 của phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen

terephthalat.

11. Phương pháp theo điểm 9 hoặc 10, 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 làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, trong đó thân vật chứa được làm bằng nhựa chứa polyetylen terephthalat.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12, trong đó chế phẩm lỏng còn chứa chất đệm borat.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 13, 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.

15. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mắt này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen, và

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

trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn vào trong thuốc nhỏ mắt này, (C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, clorpheniramin, và muối được dụng của nó; và

đựng thuốc nhỏ mắt này trong vật chứa, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng thuốc nhỏ mắt; phần vôi có lỗ thông mà qua đó thuốc nhỏ mắt 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 của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

16. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mắt này chứa:

(A) dibutylhydroxytoluen, và

(B) pranopfen và/hoặc muối được dụng của nó,
trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

trộn vào trong thuốc nhỏ mắt này, (C) ít nhất một chất chọn từ nhóm bao gồm axit cromoglyxic, allantoin, axit glyxyrizic, và muối được dụng của nó; và

đựng thuốc nhỏ mắt trong vật chứa, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để đựng thuốc nhỏ mắt; phần vôi có lỗ thông mà qua đó thuốc nhỏ mắt 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 của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với lỗ thông làm bằng nhựa chứa polybutylen terephtalat.

FIG. 1

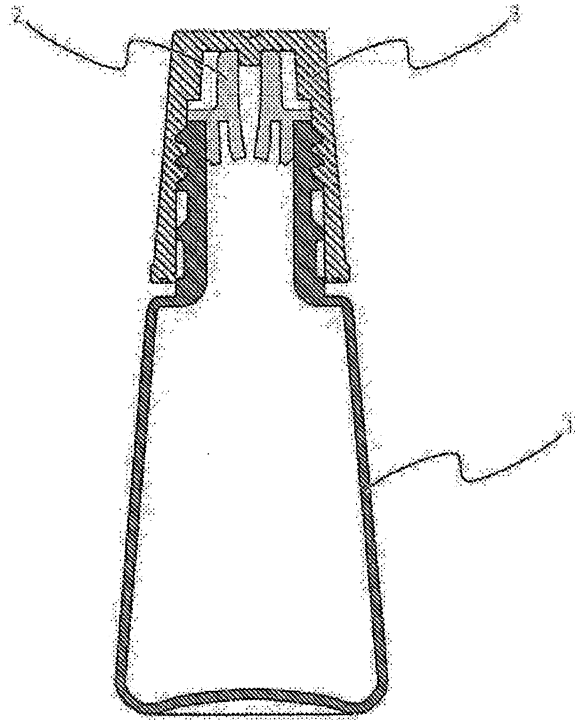


FIG. 2

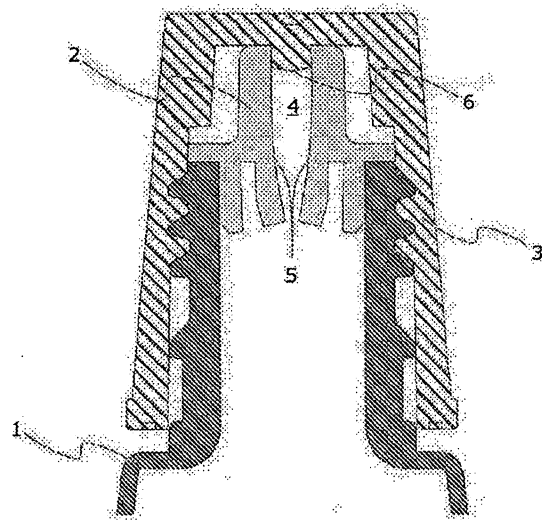


FIG. 3

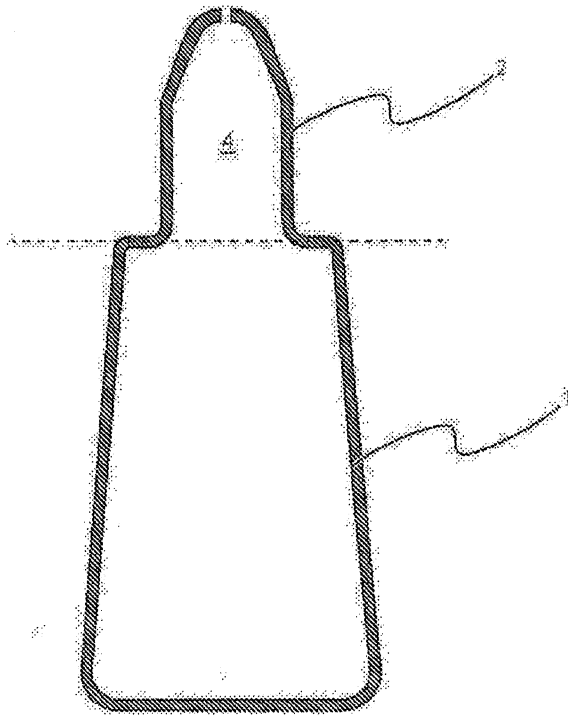


FIG. 4

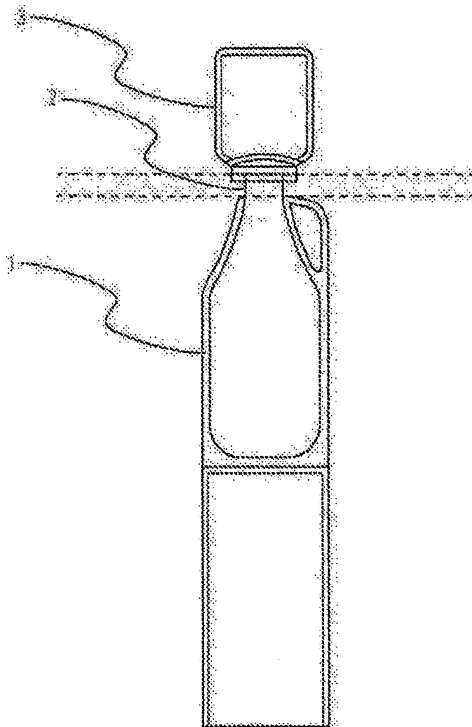


FIG. 5

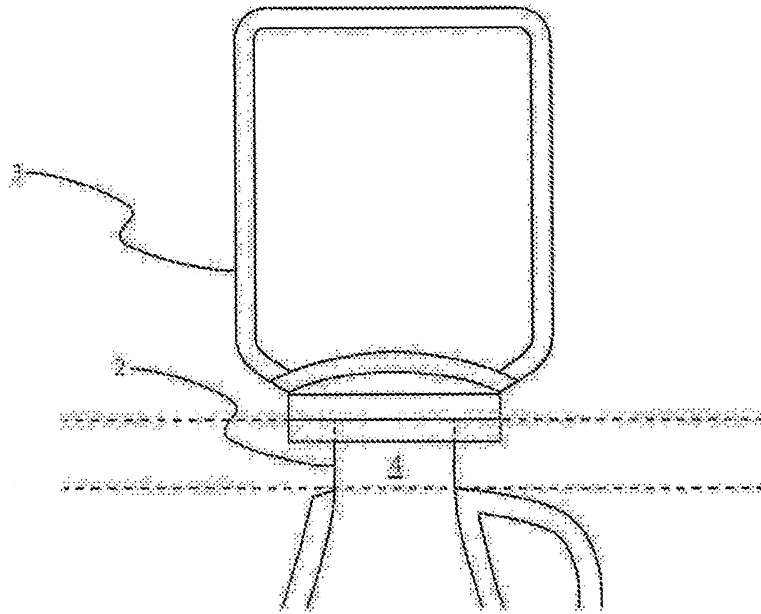


FIG. 6

