



(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)



1-0029784

(51)⁷ A61K 47/10; A61K 9/08; A61K 47/34; (13) B
A61J 1/05

(21) 1-2014-02459

(22) 25/12/2012

(86) PCT/JP2012/083458 25/12/2012

(87) WO/2013/099861 04/07/2013

(30) 2011-286270 27/12/2011 JP

(45) 25/10/2021 403

(43) 27/10/2014 319A

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

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

(72) NEMOTO, Fukiko (JP); OTSUKA, Tadashi (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 SẢN XUẤT SẢN PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen và phương pháp sản xuất sản phẩm này. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo sáng chế bao gồm chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được đựng trong vật chứa, trong đó vật chứa này bao gồm thân vật chứa để chứa đựng chế phẩm; phần miệng phun có lỗ xả mà thông qua đó chế phẩm được chứa trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng kín lỗ xả, trong đó, ít nhất một phần của vùng tạo thành vách bên trong của vật chứa, ví dụ bề mặt vách của khoảng không bên trong của phần miệng phun và/hoặc thân vật chứa được làm từ nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat, polymetylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo sáng chế có thể ngăn sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen lên bề mặt thành bên trong vật chứa và vì thế có thể giữ hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm một cách ổn định. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, phương pháp ngăn chặn sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen lên vật chứa và phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được giữ ổn định và phương pháp sản xuất sản phẩm này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, các chế phẩm với các tác dụng khác nhau đã được phát triển trong các lĩnh vực như y tế, thực phẩm, mỹ phẩm. Để ngăn các thành phần trong các chế phẩm này bị oxy hóa, mong muốn bổ sung chất chống oxy hóa.

Hợp chất chống oxy hóa hòa tan trong chất béo thường được biết đến là dibutylhydroxytoluen (BHT). Mặc dù đã biết đến các chất chống oxy hóa hòa tan trong chất béo đã biết khác như tocopherol và butylhydroxyanisol, song dibutylhydroxytoluen được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y tế, thực phẩm, và mỹ phẩm, v.v., vì tác dụng chống oxy hóa của nó mạnh hơn so với tác dụng chống oxy hóa của các chất chống oxy hóa hòa tan trong chất béo khác. Cho đến nay, đã có nhiều báo cáo về các phương pháp điều chế sử dụng dibutylhydroxytoluen. Ví dụ, đã có báo cáo rằng các mục đích sau có thể đạt được khi sử dụng dibutylhydroxytoluen: làm ổn định pranoprofen (xem tài liệu sáng chế 1); làm ổn định apigenin (xem tài liệu sáng chế 2); bảo vệ màu của dung dịch chứa minoxidil và carpronium clorua (xem tài liệu sáng chế 3); cải thiện độ ổn định nhiệt của α -tocopherol este của axit L-ascorbic-axit 2-O-maleic hoặc muối của nó (xem tài liệu sáng chế 4); làm ổn định nhiệt sucraloza (xem tài liệu sáng chế 5); cải thiện độ ổn định cho sự quang phân của chế phẩm (thuốc nhỏ mắt) chứa flavin adenin dinucleotit (FAD) và pyridoxin (xem tài liệu sáng chế 6); làm ổn định dung dịch nước vitamin A được hòa tan (xem các tài liệu

sáng chế từ 7 đến 9) và các phương pháp tương tự.

Trong khi đó, trong các lĩnh vực y tế, thực phẩm, và mỹ phẩm, v.v., vật chứa làm từ chất dẻo có vòi phun làm từ polyetylen thường được dùng làm vật chứa để bảo quản chế phẩm. Tuy nhiên, khi chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được bảo quản trong vật chứa làm từ chất dẻo như vậy, thì nảy sinh vấn đề là hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm giảm theo thời gian. Cụ thể, chế phẩm được sử dụng trực tiếp cho màng nhầy, như thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc nhỏ mũi, chứa dibutylhydroxytoluen với lượng nhỏ bằng với ngưỡng để tác dụng chống oxy hóa là hữu hiệu. Do đó, khi hàm lượng dibutylhydroxytoluen giảm, thì chế phẩm này có thể trải qua quá trình oxy hóa và vì thế giảm giá trị đáng kể.

Mặc dù nhiều báo cáo về các phương pháp điều chế sử dụng dibutylhydroxytoluen, song yếu tố làm giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen vẫn chưa được hiểu một cách đầy đủ. Hiện nay, chưa có phương pháp điều chế nào được phát triển để cải thiện độ ổn định của dibutylhydroxytoluen theo thời gian. Vì dibutylhydroxytoluen có tác dụng chống oxy hóa mạnh hơn so với tác dụng của các chất chống oxy hóa hòa tan trong chất béo khác, nên việc cải thiện độ ổn định theo thời gian của dibutylhydroxytoluen sẽ góp phần to lớn vào sự phát triển các chế phẩm mà cần có tác dụng chống oxy hóa.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US 5,856,345

Tài liệu sáng chế 2: EP 2444061 A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2010-018555 A

Tài liệu sáng chế 4: JP 2004-250413 A

Tài liệu sáng chế 5: US 2005/0142271 A

Tài liệu sáng chế 6: JP 3734521

Tài liệu sáng chế 7: JP 5-017350 A

Tài liệu sáng chế 8: JP 3199475

Tài liệu sáng chế 9: JP 3802328

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm và cải thiện độ ổn định của dibutylhydroxytoluen.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích nêu trên, và nhận thấy những điều sau đây. Khi chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được chứa trong vật chứa làm từ chất dẻo có phần miệng (vòi phun, vòi phun bên trong, nút bên trong rỗng, v.v.) làm từ polyetylen thông dụng và phần nắp, thì dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm này bay hơi thành pha khí (khoảng trống) bên trong vật chứa và được hấp phụ và được tích tụ ở phần miệng của vật chứa. Điều này làm giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu thêm và phát hiện ra rằng, bằng cách sử dụng vật chứa để bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, mà bề mặt thành bên trong của nó (ví dụ, bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng) được làm từ nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic, có thể ngăn sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen vào bề mặt thành bên trong và do đó có thể giữ hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm một cách ổn định. Sáng chế đã đạt được dựa vào các phát hiện này.

Tức là, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định, chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, và phương pháp bảo quản, theo các khía cạnh sau.

Khía cạnh 1 đề xuất phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen bao gồm bước bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen trong vật chứa,

trong đó ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephtalat, polyetylen terephtalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic.

Khía cạnh 2 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa bao gồm nhựa chứa polybutylen terephtalat.

Khía cạnh 3 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 1 hoặc 2, trong đó vật chứa được thiết kế sao cho, khi vật chứa ở tư thế thẳng đứng với phần miệng ở phía trên, thì vùng bao gồm nhựa chứa polyme không được tiếp xúc với chế phẩm được bảo quản, và phần miệng là phần mà qua đó chế phẩm được bảo quản được rót ra ngoài.

Khía cạnh 4 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen; phần miệng có đường ra mà chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa được rót ra ngoài qua đó; và phần nắp để đóng kín đường ra, và

ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 5 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 4, trong đó cả bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp

mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 6 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 4 hoặc 5, trong đó phần miệng là vòi phun mà qua đó chế phẩm ở dạng giọt được rót ra ngoài; và bề mặt thành của không gian bên trong của vòi phun bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 7 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt.

Khía cạnh 8 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này còn chứa pranoprofen hoặc muối được dụng của nó.

Khía cạnh 9 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm này còn chứa chất tạo chelat.

Khía cạnh 10 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó hàm lượng của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng.

Khía cạnh 11 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này là chế phẩm lỏng.

Khía cạnh 12 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này là thuốc nhỏ mắt.

Khía cạnh 13 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, trong đó chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được bảo quản trong vật chứa,

vật chứa bao gồm: thân vật chứa để bảo quản chế phẩm; phần miệng có đường ra mà chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa được rót ra ngoài qua đó; và phần nắp để đóng kín đường ra, và

ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat,

polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic.

Khía cạnh 14 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh 13, trong đó cả bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 15 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh 13 hoặc 14, trong đó ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Khía cạnh 16 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 15, trong đó phần miệng là vòi phun mà chế phẩm ở dạng giọt được rót ra ngoài qua đó; và bề mặt thành của không gian bên trong của vòi phun bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 17 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 16, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt.

Khía cạnh 18 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 17, trong đó chế phẩm này còn chứa pranoprofen hoặc muối được dụng của nó.

Khía cạnh 19 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 18, trong đó chế phẩm này còn chứa chất tạo chelat.

Khía cạnh 20 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 19, trong đó hàm lượng của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng.

Khía cạnh 21 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 20, trong đó chế phẩm này là chế phẩm

lỏng.

Khía cạnh 22 đề xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 21, trong đó chế phẩm này là thuốc nhỏ mắt.

Khía cạnh 23 đề xuất phương pháp bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, bao gồm bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen này trong vật chứa,

trong đó ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic.

Khía cạnh 24 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 23, trong đó ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa bao gồm nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Khía cạnh 25 đề xuất phương pháp theo khía cạnh 23 hoặc 24, trong đó vật chứa được thiết kế sao cho, khi vật chứa ở tư thế thẳng đứng với phần miệng ở phía trên, thì vùng bao gồm nhựa chứa polyme không được tiếp xúc với chế phẩm được bảo quản, và phần miệng là phần mà qua đó chế phẩm được bảo quản được rót ra ngoài.

Khía cạnh 26 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 25, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen; phần miệng có đường ra mà qua đó chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng kín đường ra, và

ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa

polyme.

Khía cạnh 27 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 26, trong đó cả bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 28 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 27, trong đó phần miệng là vòi phun mà qua đó chế phẩm ở dạng giọt được rót ra ngoài; và bề mặt thành của không gian bên trong của vòi phun bao gồm nhựa chứa polyme.

Khía cạnh 29 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 29, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt.

Khía cạnh 30 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 29, trong đó chế phẩm này còn chứa pranoprofen hoặc muối được dụng của nó.

Khía cạnh 31 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 30, trong đó chế phẩm này còn chứa chất tạo chelat.

Khía cạnh 32 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 31, trong đó hàm lượng của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng.

Khía cạnh 33 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 32, trong đó chế phẩm này là chế phẩm lỏng.

Khía cạnh 34 đề xuất phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các mục từ 23 đến 33, trong đó chế phẩm này là thuốc nhỏ mắt.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể giữ hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm một cách ổn định theo thời gian.

Cụ thể, hàm lượng của dibutylhydroxytoluen có trong thuốc nhỏ mắt và

thuốc nhỏ mũi là nhỏ. Do đó, theo các phương pháp thông thường, sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen có thể làm giảm đáng kể tác dụng chống oxy hóa. Về vấn đề này, sáng chế khắc phục được nhược điểm của các phương pháp thông thường. Sáng chế có khả năng ngăn chặn một cách hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm như thuốc nhỏ mắt và thuốc nhỏ mũi, và vì thế duy trì một cách hữu hiệu tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc nhỏ mắt, thể hiện một khía cạnh của vật chứa thuốc nhỏ mắt dùng trong sáng chế.

Fig. 2 là mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 1.

Fig. 3 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc nhỏ mắt, thể hiện khía cạnh khác của vật chứa thuốc nhỏ mắt dùng trong sáng chế.

Fig. 4 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc nhỏ mắt, thể hiện khía cạnh khác của vật chứa thuốc nhỏ mắt dùng trong sáng chế.

Fig. 5 là mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 4.

Fig. 6 là mặt cắt ngang của vật chứa nước rửa mắt thể hiện một khía cạnh của vật chứa nước rửa mắt dùng trong sáng chế.

Fig. 7 minh họa trạng thái của ampun thủy tinh 10, màng nhựa 11 và chế phẩm lỏng 12 được để yên trong 2 tuần trong điều kiện nhiệt độ là 50°C trong Ví dụ thử nghiệm 6. Fig. 7 thể hiện trạng thái ở đó màng nhựa 11 được gắn kín trong ampun thủy tinh 10 theo cách mà màng nhựa 11 này không được tiếp xúc với chế phẩm lỏng 12.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả này, thuật ngữ “làm ổn định” hoặc “độ ổn định” của dibutylhydroxytoluen có nghĩa là sự ngăn hàm lượng dibutylhydroxytoluen của

chế phẩm bị giảm theo thời gian và vì thế duy trì được hàm lượng này một cách ổn định, hoặc tính chất như vậy của dibutylhydroxytoluen. Ngoài ra, trong phần mô tả này, “chế phẩm” nghĩa là chất được bảo quản trong vật chứa. Ngoài ra, trong phần mô tả này, “chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen” nghĩa là chế phẩm mà là trạng thái trong đó chế phẩm này được bảo quản trong vật chứa. Thuật ngữ này có thể được gọi ngắn gọn là “sản phẩm chứa BHT”. Trong phần mô tả này, đơn vị “% trọng lượng/trọng lượng” là tỷ lệ phần trăm khối lượng và có cùng nghĩa như phần trăm theo trọng lượng. Ngoài ra, trong phần mô tả này, đơn vị “% trọng lượng/thể tích” là tỷ lệ phần trăm trọng lượng trên thể tích và có cùng nghĩa như g/100ml.

1. Sản phẩm chứa BHT

Sản phẩm chứa BHT của sáng chế khác biệt ở chỗ chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được bảo quản trong vật chứa trong đó bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành mà hướng về đường ra của phần miệng, của phần nắp bao gồm nhựa chứa polyme đặc hiệu. Phần mô tả sau thảo luận chi tiết sản phẩm chứa BHT của sáng chế.

Chế phẩm

Chế phẩm dùng trong sáng chế chứa dibutylhydroxytoluen. Dibutylhydroxytoluen còn được gọi là 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol, BHT, v.v., và là hợp chất đã biết làm chất chống oxy hóa.

Hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm không bị giới hạn cụ thể, và có thể được xác định một cách thích hợp theo ứng dụng của chế phẩm, dạng chế phẩm, để dibutylhydroxytoluen được bổ sung vào đó, v.v.. Cụ thể, hàm lượng của dibutylhydroxytoluen có trong chế phẩm này là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1,0% trọng lượng/trọng lượng của tổng lượng chế phẩm.

Cụ thể hơn, trong trường hợp mà chế phẩm là dược phẩm lỏng như thuốc

nhỏ mắt, nước rửa mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai hoặc dung dịch để tiêm, hàm lượng của dibutylhydroxytoluen có trong chế phẩm này là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,01% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,009% trọng lượng/thể tích, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích của tổng lượng chế phẩm. Cụ thể, trong trường hợp mà chế phẩm này là dược phẩm lỏng chứa pranoprofen và/hoặc muối của nó, từ quan điểm tạo ra độ bền ánh sáng hữu hiệu cho pranoprofen và/hoặc muối của chúng, hàm lượng của dibutylhydroxytoluen có trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,00005 đến 0,005% trọng lượng/thể tích, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,005% trọng lượng/thể tích của tổng lượng chế phẩm.

Chế phẩm này còn có thể chứa chất hoạt động bề mặt. Chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt làm cho nó có thể ngăn một cách hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen.

Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion như este axit béo polyoxyetylen sorbitan (ví dụ, polysorbat 20, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80), tyloxapol, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen (Pluronic), octoxynol, polyoxyl 40 stearat, polyoxyl 45 stearat, và polyoxyl 55 stearat; chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như alkyl diamino etyl glyxin và lauryl dimethylamino axetat betain; chất hoạt động bề mặt anion như alkyl sulfat, muối N-axyl taurin, polyoxyetylen alkyl ete phosphat, và polyoxyetylen alkyl ete sulfat; và chất hoạt động bề mặt cation như muối alkylpyridini, muối alkylamin, benzalkoni clorua, và benzetoni clorua. Các chất hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được sử dụng kết hợp.

Trong số các chất hoạt động bề mặt này, được ưu tiên từ quan điểm ngăn chặn sự giảm hàm lượng của dibutylhydroxytoluen là chất hoạt động bề mặt không ion một cách hữu hiệu hơn, và được ưu tiên hơn là este axit béo polyoxyetylen sorbitan.

Trong trường hợp chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt, hàm lượng của chất hoạt động bề mặt có thể được xác định một cách thích hợp theo mục đích ứng dụng chế phẩm này hoặc dạng chế phẩm, v.v.. Ví dụ, hàm lượng của chất hoạt động bề mặt có trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,001 đến 20% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10% trọng lượng/trọng lượng của tổng lượng chế phẩm. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà chế phẩm là dược phẩm lỏng như thuốc nhỏ mắt, nước rửa mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai hoặc dung dịch để tiêm, hàm lượng của chất hoạt động bề mặt có trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2% trọng lượng/thể tích của tổng lượng chế phẩm.

Chế phẩm này còn có thể chứa chất tạo chelat. Chế phẩm chứa chất tạo chelat, tốt hơn là cả chất hoạt động bề mặt và chất tạo chelat làm cho nó có thể ngăn chặn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen.

Các ví dụ cụ thể về chất tạo chelat bao gồm axit edetic, axit xitric, axit succinic, axit ascorbic, trihydroxymetyl aminometan, axit nitrilotriaxetic, axit 1-hydroxyetan-1,1-diphosphonic, axit polyphosphoric, axit metaphosphoric, và axit hexametaphosphoric; và muối dược dụng của chúng. Các chất tạo chelat này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều các chất này có thể được sử dụng kết hợp. Trong số các chất tạo chelat này, được ưu tiên từ quan điểm

ngăn chặn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen là axit edetic và muối được dùng của nó một cách hữu hiệu hơn.

Trong trường hợp mà chế phẩm chứa chất tạo chelat, hàm lượng của chất tạo chelat có thể được xác định một cách thích hợp theo ứng dụng của chế phẩm này hoặc dạng chế phẩm, v.v.. Ví dụ, hàm lượng của chất tạo chelat có trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,00005 đến 1% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng của tổng lượng chế phẩm. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà chế phẩm là dược phẩm lỏng như thuốc nhỏ mắt, nước rửa mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai hoặc dung dịch tiêm, hàm lượng của chất tạo chelat có trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,15% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/thể tích của tổng lượng chế phẩm.

Chế phẩm này có thể chứa thành phần dược lý, ngoài các thành phần nêu trên, theo ứng dụng của sáng chế. Thành phần dược lý được chứa không bị giới hạn cụ thể. Thành phần dược lý này có thể được chọn ở dạng thích hợp từ các thành phần dược lý đã biết thông thường như thuốc chống viêm, thuốc dị ứng chống viêm, hóa chất trị liệu, thuốc kháng khuẩn, thuốc kháng virus, thuốc hormone, vitamin, thuốc chống độc thủy tinh thể, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế miễn dịch, chất ức chế proteaza, chất ức chế aldoza reductaza, thuốc kháng histamin, thuốc chống dị ứng, thuốc chống lo âu, thuốc chống loạn thần, thuốc kháng sinh, thuốc trị khối u, thuốc chống tăng lipid-huyết, thuốc chống ho và thuốc long đờm, thuốc giãn cơ, thuốc động kinh, thuốc chống loét, thuốc chống trầm cảm, thuốc trợ tim, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc giãn mạch máu, thuốc lợi tiểu hạ huyết áp, thuốc trị bệnh đái tháo đường, thuốc chống lao, chất đối kháng gây mê, thuốc cho các bệnh về da, thuốc để sử dụng cho răng và qua đường miệng, thuốc để chẩn đoán, và thuốc cho sức khỏe công cộng.

Trong trường hợp mà chế phẩm là chế phẩm sử dụng trong lĩnh vực khoa mắt hoặc khoa tai như thuốc nhỏ mắt, nước rửa mắt, thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc nhỏ tai, ví dụ cụ thể về thành phần dược lý bao gồm chất chống viêm như pranoprofen, dikali glyxyrrhizinat, allantoin, axit epsilon-aminocaproic, bromfenac, ketorolac trometamin, nepafenac, beberin clorua, beberin sulfat, azulen sulfonat natri, kẽm sulfat, kẽm lactat, và lysozym hydroclorua; chất kháng histamin như clopheniramin maleat và diphenhydramin hydroclorua; chất chống dị ứng như natri cromoglycat, ketotifen fumarat, acitazanolast, amlexanox, pemirolast kali, tranilast, và ibudilast; chất kháng khuẩn như norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, gentamicin, và gatifloxacin; vitamin như axit ascorbic, flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, pyridoxin hydroclorua, tocopheryl axetat, retinol axetat, retinol palmitat, pantenol, canxi pantothenat, và natri pantotenat; chất chống cholinesteraza như axit amin bao gồm axit aspartic, taurin và natri chondroitin sulfat, và neostigmin metylsulfat; tác nhân gây co mạch như naphazolin, tetrahydrozolin, epinephrin, ephedrin, phenylephrin và dl-metylephedrin; thuốc để điều trị rối loạn viêm kết-giác mạc như natri hyaluronat; và thuốc sulfa như sulfadiazin, sulfisoxazol, sulfisomidin, sulfadimetoxin, sulfametoxypyridazin, sulfametoxazol, sulfaethidol, sulfametomidin, sulfaphenazol, sulfaguanidin, phtalylsulfathiazol, và sucxinylsulfathiazol. Mỗi trong số các hợp chất này được minh họa ở đây có thể ở dạng muối hoặc một số muối khác, miễn là các hợp chất này là dược dụng.

Khi hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm được giữ ổn định, thì ngăn chặn được sự thoái biến do sự oxy hóa của thành phần dược lý được bổ sung vào chế phẩm. Sau cùng, có thể đạt được độ ổn định nhiệt, độ bền ánh sáng và độ ổn định khi bảo quản theo thời gian của thành phần dược lý. Trong số các thành phần dược lý nêu trên, các ví dụ cụ thể về các thành phần có thể được làm ổn định bằng dibutylhydroxytoluen bao gồm pranoprofen, muối của pranoprofen,

beberin clorua, flavin adenin dinucleotit natri, pyridoxin hydroclorua, retinol axetat, retinol palmitat, xyanocobalamin, và azulen sulfonat natri.

Trong số các thành phần dược lý nêu trên, đặc biệt là pranoprofen và/hoặc muối của chúng có thể có độ bền ánh sáng hoàn hảo khi hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm này được giữ một cách ổn định, và do đó được đặc biệt ưu tiên làm thành phần dược lý được bổ sung vào chế phẩm. Muối của pranoprofen không bị giới hạn cụ thể, miễn là muối này là dược dụng. Ví dụ về muối của pranoprofen bao gồm muối kim loại như muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, và muối nhôm; và bazơ hữu cơ như muối trietylamin, muối dietylamin, muối morpholin, và muối piperazin. Các muối này của pranoprofen có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc có thể sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều muối trong số các muối nêu trên.

Hàm lượng của các thành phần dược lý này có thể được xác định thích hợp theo loại thành phần dược lý được sử dụng, ứng dụng của chế phẩm, dạng chế phẩm, v.v.. Ví dụ, hàm lượng của các thành phần dược lý có trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng của tổng lượng chế phẩm. Cụ thể, trong trường hợp mà thành phần dược lý là pranoprofen và/hoặc muối của chúng và chế phẩm này là dược phẩm lỏng, hàm lượng của pranoprofen và/hoặc muối của chúng có trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt nhất là 0,05% trọng lượng/thể tích của tổng lượng chế phẩm.

Chế phẩm này có thể chứa, nếu cần, chất mang hoặc tá dược dược dụng, ngoài các thành phần nêu trên, và do đó được bào chế một cách thích hợp ở dạng mong muốn với tính chất vật lý mong muốn. Chất mang hoặc tá dược không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, trong trường hợp mà chế phẩm này là dược phẩm lỏng, ví

dụ về chất mang hoặc tá dược bao gồm chất mang chứa nước, chất đệm, chất làm đẳng trương, chất hòa tan, chất mang nhót, chất làm nguội, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, và chất làm ổn định.

Ví dụ về chất mang chứa nước bao gồm nước và nước muối sinh lý.

Ví dụ về chất đệm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm borat, chất đệm xitrat, chất đệm tartrat, chất đệm axetat, chất đệm Tris, và axit amin.

Ví dụ về chất làm đẳng trương bao gồm sacarit như sorbitol, glucoza, và manitol; rượu đa chức như glycerin và propylen glycol; muối như natri clorua; và axit boric.

Ví dụ về chất hòa tan bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion như polyoxyetylen sorbitan monooleat, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, tyloxapol, Pluronic, và polyoxyl stearat; và rượu đa chức như glycerin và macrogol.

Ví dụ về chất mang nhót bao gồm polyme hòa tan trong nước như polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, rượu polyvinyllic, polyme carboxyvinyl, axit polyacrylic, natri hyaluronat, natri chondroitin sulfat, gôm xantan, và natri alginat; và xenluloza như hydroxyetyl xenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và natri carboxymetyl xenluloza.

Ví dụ về chất làm nguội bao gồm terpen như l-menthol, borneol, camphor, và dầu khuynh diệp.

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

Ví dụ về chất bảo quản bao gồm axit sorbic, kali sorbat, natri benzoat, metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, clobutanol, clohexidin gluconat, axit boric, axit

dehydroaxetic, natri dehydroaxetat, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzylic, kẽm clorua, paraclometaxylenol, clo cresol, rượu phenetylic, polidroni clorua, và thimerosal.

Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm polyvinylpyrrolidon, natri sulfit, monoetanolamin, glyxerin, propylen glycol, xyclodextrin, dextran, axit ascorbic, taurin, và tocopherol.

Hàm lượng của các chất mang hoặc tá dược này được xác định thích hợp theo ứng dụng của chế phẩm này hoặc dạng chế phẩm, v.v..

Dạng chế phẩm không bị giới hạn, và có thể là dạng bất kỳ trong số các dạng sau: chất lỏng như dung dịch nước, huyền phù, và nhũ dịch; bán rắn như gel và thuốc mỡ; và chất rắn như bột, hạt mịn và hạt. Cụ thể, hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm lỏng có xu hướng giảm một lượng lớn do vật chứa làm từ chất dẻo thường được dùng trong các phương pháp thông thường. Theo sáng chế, có thể ngăn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen ngay cả trong trường hợp mà chế phẩm này là chế phẩm lỏng. Về tác dụng này của sáng chế, được ưu tiên hơn trong số các dạng nêu trên là chế phẩm lỏng.

Ứng dụng của chế phẩm này không bị giới hạn, và bao gồm thuốc, các chế phẩm bảo dưỡng kính áp tròng, mỹ phẩm, và thực phẩm, v.v.. Ví dụ, trong số này, thuốc và chế phẩm bảo dưỡng kính áp tròng là được ưu tiên. Ví dụ cụ thể về thuốc bao gồm dược phẩm cho mắt như thuốc nhỏ mắt (kể cả thuốc nhỏ mắt cho kính áp tròng mà có thể dùng được ngay cả khi đang đeo kính áp tròng) và nước rửa mắt; dược phẩm cho tai như thuốc nhỏ mũi và thuốc nhỏ tai; và dược phẩm để tiêm. Được ưu tiên trong số đó là dược phẩm cho mắt, và được ưu tiên hơn nữa là thuốc nhỏ mắt. Ví dụ cụ thể về chế phẩm bảo dưỡng kính áp tròng bao gồm dung dịch để đeo kính áp tròng và dung dịch đa năng dùng cho kính áp tròng. Ví dụ cụ thể về mỹ phẩm bao gồm nước làm dịu da, nước làm dịu

da dạng sữa, kem, dưỡng chất làm đẹp, mỹ phẩm chống UV, nước rửa mặt, kem nền, son môi, phấn mắt, mascara, kem cho tóc, dầu gội đầu, dầu xả, sữa tắm, chất phụ trợ dùng để tắm, nước hoa, và chất làm sạch da.

Sản phẩm chứa BHT của sáng chế có thể là chế phẩm đa liều chứa nhiều liều chế phẩm và sử dụng nhiều lần. Theo cách khác, sản phẩm chứa BHT có thể là chế phẩm liều đơn vị chứa liều duy nhất của chế phẩm này và sử dụng một lần.

Các tác giả sáng chế đã khẳng định rằng, trong trường hợp mà chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen được bảo quản trong vật chứa làm từ chất dẻo được sử dụng thông thường nói chung, tỷ lệ phần trăm của pha khí (khoảng trống) trong vật chứa càng cao sẽ càng làm giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen (xem ví dụ thử nghiệm 5 được nêu dưới đây). Tức là, chế phẩm đa liều để sử dụng lặp lại trong nhiều lần có nhược điểm ở chỗ, do vật chứa làm từ chất dẻo thường được sử dụng trong các phương pháp thông thường, nên hàm lượng dibutylhydroxytoluen giảm nhiều khi chế phẩm này được bảo quản trong vật chứa được sử dụng lặp lại và giảm về lượng. Về vấn đề này, theo sáng chế, có thể ngăn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen bất kể tỷ lệ phần trăm của pha khí (khoảng trống) trong vật chứa. Xét về hiệu quả này của sáng chế, một ví dụ thích hợp của chế phẩm dùng trong sáng chế là chế phẩm đa liều.

Chế phẩm này có thể được sản xuất theo phương pháp sản xuất đã biết, theo dạng và ứng dụng, v.v., của chế phẩm. Ví dụ, trong trường hợp mà chế phẩm này là thuốc, chế phẩm này có thể được sản xuất bằng phương pháp được nêu trong Quy tắc chung về dược phẩm của dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ mười sáu (General Rules for Preparations of the Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition).

Vật chứa

Sản phẩm chứa BHT theo sáng chế sử dụng vật chứa gồm thân vật chứa,

phần miệng và phần nắp để bảo quản chế phẩm. Vật chứa là loại mà bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng gồm nhựa chứa polyme cụ thể.

Cấu trúc của vật chứa

Thân của vật chứa, tạo thành vật chứa, là phần để bảo quản chế phẩm. Hình dạng và kích thước của thân vật chứa không bị giới hạn cụ thể, và có thể được xác định ở dạng thích hợp theo loại chế phẩm được bảo quản.

Phần miệng, tạo thành vật chứa, là phần mà có không gian bên trong mà qua đó thân vật chứa và bên ngoài của thân vật chứa thông với nhau, bao gồm đường ra mà qua đó chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa được rót ra và được tạo ra sao cho liền với lỗ mở của thân vật chứa, và được thiết kế để rót (lấy ra) chế phẩm này ra khỏi vật chứa qua đường ra nhờ không gian bên trong. Phần miệng không bị giới hạn cụ thể như với cấu trúc của nó, miễn là phần miệng được thiết kế sao cho chế phẩm này có thể được rót ra khỏi thân vật chứa qua đường ra. Ví dụ, phần miệng có thể được thiết kế sao cho chế phẩm ở dạng giọt rót ra được, hoặc sao cho chế phẩm không ở dạng giọt rót ra được. Từ quan điểm đạt được tác dụng của sáng chế một cách hữu hiệu, tốt hơn nếu phần miệng là vòi phun được thiết kế sao cho chế phẩm ở dạng giọt rót ra được. Phần miệng này có thể có nút bên trong, ví dụ, vòi phun bên trong hoặc nút bên trong rỗng.

Một phần hoặc toàn bộ phần miệng có thể được đúc liền khối với thân vật chứa. Theo cách khác, phần miệng có thể được chèn bên trong lỗ mở của thân vật chứa hoặc được gắn vào bên ngoài của lỗ mở của thân vật chứa.

Phần nắp, mà tạo thành vật chứa, là phần mà đóng kín đường ra. Phần nắp này có thể có cấu trúc vừa khít với thân vật chứa và/hoặc đường ra. Cụ thể hơn, trong trường hợp mà sản phẩm chứa BHT của sáng chế là chế phẩm đa liều, thì phần nắp có thể có cấu trúc mà được lắp tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc đường ra. Trong trường hợp mà sản phẩm chứa BHT của sáng chế là

chế phẩm liều đơn vị, thì phần nắp có thể có cấu trúc mà được lắp tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc đường ra. Một ví dụ thích hợp của cấu trúc mà được lắp tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc đường ra bao gồm phần nắp mà được lắp ren tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc phần miệng. Trong trường hợp mà phần nắp được lắp ren tháo rời được với thân vật chứa và/hoặc phần miệng, phần nắp này có thể có phần ren sao cho được lắp ren với thân vật chứa và/hoặc phần miệng.

Để ngăn chặn hữu hiệu sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen trong sản phẩm chứa BHT của sáng chế, dibutylhydroxytoluen được cho bay hơi thành pha khí (khoảng trống) trong vật chứa, lên trên thành bên trong của vật chứa, mong muốn rằng vật chứa có hình dạng mà có thể được đặt theo cách giống như chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa không tiếp xúc với phần miệng, tức là, hình dạng mà có thể được đặt thẳng đứng với phần miệng ở phía trên. Theo sản phẩm chứa BHT của sáng chế, ngay cả trong trường hợp mà chính vật chứa không có hình dạng mà có thể được đặt thẳng đứng với phần miệng ở phía trên, khi sản phẩm chứa BHT được vận chuyển và bảo quản với phần miệng ở phía trên, có thể ngăn chặn hữu hiệu sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen, bay hơi thành pha khí trong vật chứa này, vào thành bên trong của vật chứa. Do đó, ví dụ thích hợp khác về sản phẩm chứa BHT theo sáng chế bao gồm chế phẩm mà được giữ với phần miệng ở phía trên trong quá trình vận chuyển và bảo quản.

Hình dạng của vật chứa được xác định thích hợp theo ứng dụng của sản phẩm chứa BHT được bảo quản trong vật chứa. Các ví dụ cụ thể về vật chứa bao gồm vật chứa thuốc nhỏ mắt, vật chứa nước rửa mắt và vật chứa thuốc nhỏ mũi.

Các hình vẽ từ Fig. 1 đến Fig. 6 minh họa các ví dụ về các khía cạnh của vật chứa dùng trong sáng chế.

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

và Fig. 2 là mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 1. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 1, phần miệng 2 mà qua đó chế phẩm ở dạng giọt có thể được rót ra ngoài được chèn bên trong lỗ mở của thân vật chứa 1, và phần nắp 3 được lắp ren tháo rời được với thân vật chứa 1 sao cho đường ra của phần miệng 2 được đóng kín. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt, chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa 1 được rót ra khỏi vật chứa qua đường ra nhờ không gian bên trong 4 của phần miệng 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 1 có thể được sử dụng để bảo quản chế phẩm liều đơn vị, nhưng được sử dụng thích hợp để bảo quản chế phẩm đa liều.

Fig. 3 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc nhỏ mắt theo một khía cạnh. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 3 là dụng cụ mà thân vật chứa 1 và phần miệng 2 được làm từ cùng một vật liệu và được tạo ra liền khối với nhau mà không có sự gắn kết hoặc ghép nối cơ học, và được thiết kế sao cho chế phẩm ở dạng giọt có thể được rót ra khỏi vật chứa qua đường ra nhờ không gian bên trong 4 của phần miệng 2. Trên Fig. 3, phần nắp không được minh họa và, để tiện lợi, đường ảo (đường nét đứt) được vẽ. Trong vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 3, phần vật chứa phía dưới đường ảo tương ứng với thân vật chứa 1, và phần vật chứa phía trên đường ảo tương ứng với phần miệng 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 3 có thể được sử dụng để bảo quản chế phẩm dạng liều đơn vị, nhưng được sử dụng thích hợp cho chế phẩm đa liều.

Fig. 4 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc nhỏ mắt theo một khía cạnh, và Fig. 5 là mặt cắt ngang một phần được phóng to của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 4. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 4 là dụng cụ mà thân vật chứa 1, phần miệng 2 và phần nắp 3 được đúc liền khối với nhau. Phần miệng 2 và phần nắp 3 được kết nối với nhau. Khi phần miệng 2 và

phần nắp 3 được tách rời khỏi nhau, chế phẩm được bảo quản trong thân vật chứa 1 có thể được rót ra khỏi vật chứa qua đường ra nhờ không gian bên trong 4 của phần miệng 2. Để tiện lợi, đường ảo (đường nét đứt) được vẽ trên Fig. 4 và 5. Trên mỗi Fig. 4 và Fig. 5, phần vật chứa giữa hai đường ảo tương ứng với phần miệng 2, và không gian giữa hai đường ảo tương ứng với không gian bên trong 4 của phần miệng 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trên Fig. 4 là thích hợp để bảo quản sản phẩm chứa BHT dạng liều đơn vị.

Fig. 6 là mặt cắt ngang của vật chứa dung dịch rửa mắt. Vật chứa nước rửa mắt được minh họa trên Fig. 6 là dụng cụ mà thân vật chứa 1 và phần miệng 2 được đúc liền khối với nhau. Vật chứa nước rửa mắt được thiết kế sao cho chế phẩm được bảo quản trong phần vật chứa 1 được rót ra khỏi vật chứa qua đường ra nhờ không gian bên trong 4 của phần miệng 2. Để tiện lợi, đường ảo (đường nét đứt) được vẽ trên Fig. 6.

Các hình vẽ từ Fig. 1 đến Fig. 6 minh họa các ví dụ cụ thể về vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa nước rửa mắt theo các khía cạnh của sáng chế. Tuy nhiên, lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các cấu trúc và hình dạng này. Sáng chế có thể áp dụng cho các vật chứa khác với vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa nước rửa mắt, miễn là vật chứa này có các đặc tính xác định trước.

Vật liệu cấu tạo của vật chứa

Vật chứa được thiết kế sao cho ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat (PBT), polyetylen terephthalat (PET), polystyren (PS), acrylonitril-butadien-styren (ABS), polycacbonat (PC), polymethylmetacrylat (PMMA), và copolyme etylen-ruợu vinylic (EVOH). Như được sử dụng ở đây, “bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra” tương ứng với phần thành bên trong của phần nắp mà bao phủ đường ra khi

phần nắp được gắn vào thân vật chứa và/hoặc phần miệng. Cụ thể, ví dụ, trong trường hợp của các Fig. 2, 5 và 6, các bề mặt được biểu thị bởi ký hiệu tham khảo 5 tương ứng với “bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng”, và các bề mặt được biểu thị bởi ký hiệu tham khảo 6 tương ứng với “bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra”.

Vì bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên, nên độ hấp phụ và tích tụ dibutylhydroxytoluen trên phần miệng và/hoặc phần nắp được ngăn hữu hiệu, và do đó hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm này có thể được giữ ổn định. Trong số các polyme nêu trên, được ưu tiên từ quan điểm khả năng đúc, v.v., là PBT, PET, PS, ABS và EVOH. Ưu tiên hơn là PBT và PET.

Trong số các polyme nêu trên, polystyren có thể là polystyren thông dụng (general-purpose polystyren: GPPS) hoặc polystyren có độ bền chống va đập cao (high impact polystyren: HIPS).

Nhựa tạo thành bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng có thể được làm từ ít nhất một loại được chọn từ các polyme nêu trên, hoặc có thể được làm từ polyme hỗn hợp chứa ít nhất một loại được chọn từ các polyme nêu trên và polyme khác với các polyme nêu trên. Trong trường hợp mà nhựa tạo thành bề mặt thành của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng là polyme hỗn hợp chứa ít nhất một loại được chọn từ các polyme nêu trên và polyme khác với các polyme nêu trên, thì tỷ lệ hỗn hợp không bị giới hạn cụ thể, miễn là đạt được tác dụng của sáng chế. Mong muốn rằng tỷ lệ phần trăm của ít nhất một polyme so với tổng lượng polyme hỗn hợp không nhỏ hơn 50% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là không nhỏ hơn 70% trọng lượng/trọng lượng, và tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%

trọng lượng/trọng lượng.

Trong vật chứa, chỉ cần ít nhất một trong số bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng chứa nhựa nêu trên. Ví dụ, trong trường hợp phần miệng mà chế phẩm ở dạng giọt được rót ra ngoài qua đó (ví dụ, vòi phun được thiết kế để nhỏ giọt chế phẩm ở dạng giọt) được sử dụng, từ quan điểm ngăn chặn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen, tốt hơn là ít nhất bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng được làm từ nhựa nêu trên, và tốt hơn nữa là cả bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng được làm từ nhựa nêu trên. Mặt khác, ví dụ, trong trường hợp mà phần miệng mà qua đó chế phẩm không ở dạng nhỏ giọt được rót qua được sử dụng, từ quan điểm ngăn chặn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen, tốt hơn là ít nhất bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng được làm từ nhựa nêu trên, và tốt hơn nữa là cả bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng được làm từ nhựa nêu trên.

Vật liệu cấu tạo cho các bộ phận khác với các bề mặt thành này không bị giới hạn cụ thể, miễn là bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng được làm từ nhựa nêu trên. Ví dụ, các phần khác với các bề mặt thành này có thể được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên, hoặc có thể được làm từ vật liệu khác với nhựa chứa polyme nêu trên. Trong trường hợp mà các phần khác với bề mặt thành này được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên, thì cấu trúc của mỗi mặt cắt ngang của phần miệng và/hoặc phần nắp là cấu trúc một lớp được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên. Trong trường hợp mà các phần khác với các bề mặt thành này được làm từ vật liệu khác với polyme nêu trên, thì cấu trúc của mỗi mặt cắt

ngang của phần miệng và/hoặc phần nắp là cấu trúc nhiều lớp có một lớp tạo thành bề mặt thành được làm từ polyme nêu trên và lớp nền được làm từ một số vật liệu khác.

Trong trường hợp mà vật chứa được đúc liền khối với thân vật chứa và phần miệng, thì thân vật chứa được làm từ cùng một loại nhựa như phần miệng.

Trong trường hợp mà vật chứa được tạo thành bởi thân vật chứa và phần miệng mà được gắn bên trong lỗ mở của thân vật chứa, thì thân vật chứa có thể được làm từ thủy tinh hoặc chất dẻo. Trong trường hợp mà thân vật chứa của vật chứa theo khía cạnh này được làm từ chất dẻo, thì chất dẻo có thể là nhựa khác với phần miệng. Tuy nhiên, từ quan điểm ngăn chặn hữu hiệu hơn sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm, mong muốn rằng thân vật chứa được làm từ nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic. Các khía cạnh cụ thể và nhựa thích hợp chứa polyme nêu trên là giống như đối với phần miệng.

2. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen

Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen theo sáng chế khác biệt ở việc bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen trong vật chứa mà ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa bao gồm nhựa cụ thể.

“Chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen” để sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế là giống như chế phẩm để sử dụng trong sản phẩm chứa BHT.

Ngoài ra, vật chứa để sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế là vật chứa trong đó ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa được làm từ nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren,

acrylonitril-butadien-styren, polycacbonat, polymetylmetylacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic. Vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa là vùng bề mặt thành mà tạo ra không gian bên trong của vật chứa để bảo quản chế phẩm. Cụ thể, vùng được tạo thành bởi bề mặt thành bên trong của thân vật chứa, bề mặt thành bên trong của phần miệng, và bề mặt thành bên trong của phần nắp. Tức là, vật chứa để sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế có thể được thiết kế sao cho ít nhất một phần của bề mặt thành bên trong của thân vật chứa, bề mặt thành bên trong của phần miệng, và bề mặt thành bên trong của phần nắp được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên. Bề mặt thành bên trong của phần miệng là phần bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng. Bề mặt thành bên trong của phần nắp là vùng bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng. Cấu tạo của thân vật chứa, phần miệng và phần nắp là như được mô tả trong phần “Vật chứa” của phần “1. Sản phẩm chứa BHT”.

Vật chứa để sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế có thể được thiết kế sao cho ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong của vật chứa được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên. Tuy nhiên, để ngăn hữu hiệu sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen, mà bay hơi thành pha khí (khoảng trống) trong vật chứa, vào thành bên trong của vật chứa, ưu tiên phần được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên là vùng mà không tiếp xúc với chế phẩm trong vật chứa khi vật chứa ở tư thế thẳng đứng với phần miệng ở phía trên (dưới đây, vùng này có thể được gọi là vùng không tiếp xúc). Cụ thể, vùng không tiếp xúc của vật chứa bao gồm phần thành bên trong của thân vật chứa mà không tạo ra sự tiếp xúc với chế phẩm khi chế phẩm này được nạp vào vật chứa trong quá trình sản xuất (ví dụ, xung quanh lỗ mở của thân vật chứa), bề mặt thành bên trong của phần miệng, và bề mặt thành bên trong của phần nắp.

Vật chứa để sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế có thể được thiết kế sao cho ít nhất một phần của vùng tạo thành thành bên trong

của vật chứa được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên. Tuy nhiên, tốt hơn nếu vật chứa là vật chứa dùng cho sản phẩm chứa BHT nêu trên.

Phương pháp làm ổn định theo sáng chế giúp ngăn hữu hiệu sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen, và do đó có thể cải thiện độ ổn định bảo quản của dibutylhydroxytoluen. Do đó, phương pháp này còn có thể được thực hiện ở dạng phương pháp bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần mô tả sau đây giải thích cụ thể hơn về sáng chế nhờ các ví dụ. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá đặc tính hấp phụ của các chất chống oxy hóa tan trong chất béo khác nhau (tiếp xúc với vòi phun)

Chế phẩm lỏng được thể hiện trên bảng 1 được điều chế, và tiến hành đánh giá đặc tính hấp phụ của chất chống oxy hóa tan trong chất béo (dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, d- α -tocopherol axetat) đối với polyetylen hoặc polybutylen terephtalat khi chế phẩm lỏng tiếp xúc với polyetylen hoặc polybutylen terephtalat. Cụ thể, một vòi phun làm từ polyetylen (vòi phun cho vật chứa thuốc nhỏ mắt, làm từ nhựa polyetylen tỷ trọng thấp; tên chế phẩm “NOVATEC (nhãn hiệu đã được đăng ký) LD LJ808”, được bán tại Japan Polyetylen Corporation) hoặc một vòi phun làm từ polybutylen terephtalat (vòi phun cho vật chứa thuốc nhỏ mắt; tên chế phẩm “NOVADURAN (nhãn hiệu đã được đăng ký) 5010R5X”, được bán tại Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation) được đặt vào trong ampun thủy tinh trong đó 6ml chế phẩm lỏng được bảo quản, và lỗ mở của ampun thủy tinh được bít kín và nhờ đó ampun được gán kín. Ampun thủy tinh được để yên trong điều kiện nhiệt độ là 50°C trong 2 tuần với vòi phun được nhúng trong chế phẩm lỏng. Tiếp theo, ampun thủy tinh đã gán kín được mở ra, và hàm lượng của chất chống oxy hóa tan trong chất béo trong chế phẩm lỏng được xác định bằng HPLC. Theo cách này, xác

định được tỷ lệ phần trăm (%) của chất chống oxy hóa tan trong chất béo còn lại sau khi bảo quản. Để so sánh, thử nghiệm giống như nêu trên được thực hiện mà không có vòi phun.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 1. Từ các kết quả của các ví dụ đối chứng từ 1-1 đến 1-3 và từ 2-1 đến 2-3, rõ ràng là butylhydroxyanisol và d- α -tocopherol axetat trong chế phẩm được giữ ổn định và hầu như không thấy có sự thay đổi về hàm lượng của chúng ngay cả trong cả hai trường hợp mà vòi phun làm từ polyetylen được nhúng và vòi phun làm từ polybutylen terephthalat được nhúng. Mặt khác, từ các kết quả của ví dụ so sánh 1 thấy rằng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm này có sự giảm đáng kể về hàm lượng của nó khi vòi phun làm từ polyetylen được nhúng. Tức là, điều này cho thấy rằng dibutylhydroxytoluen có đặc tính duy nhất đến mức dibutylhydroxytoluen bị hấp phụ vào vòi phun làm từ polyetylen. Điều này cũng chứng minh rằng, vì hầu hết nhựa tạo thành vòi phun thường được dùng cho vật chứa thuốc nhỏ mắt là polyetylen, nên vật chứa thuốc nhỏ mắt mà đã được sử dụng thông thường tất yếu gây ra sự giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen.

Ngược lại, từ kết quả của Ví dụ 1 rõ ràng là dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm này được giữ ổn định và gần như không có sự giảm hàm lượng khi vòi phun làm từ polybutylen terephthalat được nhúng (Ví dụ 1).

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ đối chứng 1-1	Ví dụ đối chứng 1-2	Ví dụ đối chứng 1-3	Ví dụ đối chứng 2-1	Ví dụ đối chứng 2-2	Ví dụ đối chứng 2-3
Thành phần chế phẩm lỏng		0,005	0,005	-	-	-	-	-	-
	Dibutylhydroxytoluen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)								
	Butylhydroxyanisol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	-	-	0,005	0,005	0,005	-	-	-
	D-α-tocopherol axetat (RIKEN VITAMIN CO., LTD.)	-	-	-	-	-	0,005	0,005	0,005
	Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Nhựa tạo thành vôi phun được nhúng	PBT	PE	Không có vôi phun	PBT	PE	Không có vôi phun	PBT	PE	Không có vôi phun
Tỷ lệ phần trăm của chất chống oxy hóa tan trong chất béo còn lại (%)	93,7	6,2	99,7	90,9	89,5	99,4	98,8	92,6	100,1

Trong bảng này, nồng độ các thành phần được bổ sung được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với vòi phun)

Chế phẩm lỏng được thể hiện trên bảng 2 được điều chế, và tiến hành đánh giá đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun khi vòi phun không tiếp xúc với chế phẩm lỏng. Cụ thể, vòi phun làm từ polyetylen hoặc polybutylen terephtalat được gắn vào lỗ mở của thân vật chứa thuốc nhỏ mắt làm từ polyetylen terephtalat (dung tích: 9-ml; lượng tối đa có thể được nạp: 11ml), 10ml chế phẩm lỏng được nạp vào vật chứa, và sau đó vật chứa này được để yên trong điều kiện nhiệt độ là 50°C trong 2 tuần với nắp polypropylen được gắn vào (vòi phun và chế phẩm lỏng không được tiếp xúc với nhau). Tiếp theo, hàm lượng của dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng trong vật chứa thuốc nhỏ mắt được xác định bằng HPLC. Theo cách này, xác định được tỷ lệ phần trăm (%) của dibutylhydroxytoluen còn lại sau khi bảo quản.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 2. Các kết quả này cho thấy rằng, trong trường hợp vật chứa thuốc nhỏ mắt với vòi phun làm từ polyetylen, hàm lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng giảm đáng kể ngay cả khi vòi phun không tiếp xúc với chế phẩm lỏng (Ví dụ so sánh 3). Tức là, các kết quả này gợi ý ra rằng dibutylhydroxytoluen có trong chế phẩm lỏng bay hơi bên trong vật chứa và được hấp phụ vào và được tích tụ ở vòi phun làm từ polyetylen. Mặt khác, trong trường hợp vật chứa thuốc nhỏ mắt có vòi phun làm từ polybutylen terephtalat, hàm lượng dibutylhydroxytoluen gần như không giảm, và dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được thấy là được giữ ổn định (Ví dụ 2).

Bảng 2

		Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 3
Thành phần chế phẩm	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
	Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01
	Polysorbat 80	0,2	0,2
	Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại
	Tổng	100	100
Nhựa tạo thành vòi phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt		PBT	PE
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)		98,2	30,3

Trong bảng này, nồng độ các thành phần được bổ sung được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá tác dụng của chất hoạt động bề mặt đối với đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với vòi phun)

Chế phẩm lỏng được thể hiện trên bảng 3 được điều chế, và tiến hành đánh giá theo cách giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2 về đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun khi vòi phun không tiếp xúc với chế phẩm lỏng.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 3. Các kết quả này cho thấy rằng, trong trường hợp sử dụng vật chứa thuốc nhỏ mắt có vòi phun làm từ polybutylen terephthalat, hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm lỏng chứa polysorbat 80 (các ví dụ 4 và 5) giảm đến mức thấp hơn so với chế phẩm lỏng không chứa polysorbat 80 (ví dụ 3).

Bảng 3

		Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 6
Thành phần chế phẩm lỏng	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	Polysorbat 80	-	-	0,1	0,1	0,2	0,2
	Etanol 95% thể tích	40	40	40	40	40	40
	Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
	Tổng	100	100	100	100	100	100
Nhựa tạo thành vòi phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt		PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)		89,5	41,7	94,0	56,1	94,9	62,7

Trong bảng này, nồng độ của dibutylhydroxytoluen, dinatri edetat hydrat, và polysorbat 80 được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml). Nồng độ của etanol 95% thể tích được tính theo % thể tích (% thể tích/thể tích).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá hiệu quả của hàm lượng dibutylhydroxytoluen và hàm lượng chất hoạt động bề mặt đối với đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với vòi phun)

Chế phẩm lỏng được thể hiện trên các bảng từ 4 đến 6 được điều chế, và tiến hành đánh giá theo cách giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2 về đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun khi vòi phun không tiếp xúc với chế phẩm lỏng.

Các kết quả được thể hiện trên các bảng từ 4 đến 6. Các kết quả này cho thấy rằng, trong trường hợp sử dụng vật chứa thuốc nhỏ mắt có vòi phun làm từ polybutylen terephthalat, hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm lỏng chứa dibutylhydroxytoluen với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,00001% trọng lượng/thể tích và polysorbat 80 với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích (các ví dụ từ 6 đến 19) giảm đến mức ít hơn.

Bảng 4

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 10
Dibutylhydroxytoluen	0,1	0,05	0,05	0,01	0,01	0,001	0,001	0,005	0,005
Polysorbat 80	1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-	-
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
Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Nhựa tạo thành với phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt	PBT	PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	100	97,7	39,3	93,9	24,7	91,0	26,5	73,0	21,1

Trong bảng này, nồng độ của dibutylhydroxytoluen, dinatri edetat hydrat, và polysorbat 80 được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Bảng 5

	Ví dụ 11	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ 12	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ 13	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ 14	Ví dụ so sánh 14
Dibutylhydroxytoluen	0,0005	0,0005	0,0001	0,0001	0,00005	0,00005	0,00001	0,00001
Polysorbat 80	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
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
Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100
Nhựa tạo thành vôi phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt	PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	85,9	12,6	81,8	13,8	85,9	12,0	83,5	11,6

Trong bảng này, nồng độ của dibutylhydroxytoluen, dinatri edetat hydrat, và polysorbat 80 được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Bảng 6

	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ 17	Ví dụ so sánh 16	Ví dụ 18	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ 19	Ví dụ so sánh 18
Thành phần chế phẩm lỏng	Dibutylhydroxytoluen	0,05	0,0005	0,0001	0,0001	0,00005	0,00005	0,00001	0,00001
	Polysorbat 80	1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	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
	Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
	Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100
Nhựa tạo thành vôi phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt									
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	100	91,7	24,4	91,2	25,1	91,3	23,8	89,8	22,9

Trong bảng này, nồng độ của dibutylhydroxytoluen, dinatri edetat hydrat, và polysorbat 80 được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100ml).

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá tác dụng của lượng chế phẩm lỏng đối với đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với vòi phun)

Bằng cách sử dụng chế phẩm lỏng được sử dụng trong Ví dụ 2, tiến hành đánh giá theo cách giống như trong Ví dụ thử nghiệm 2 về đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun khi vòi phun không tiếp xúc với chế phẩm lỏng, ngoại trừ việc lượng chất lỏng được bảo quản trong vật chứa thuốc nhỏ mắt được thay đổi thành 2ml, 5ml và 10ml và điều kiện nhiệt độ khi bảo quản được thay đổi đến 25°C.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 7. Các kết quả này cho thấy rằng lượng nhỏ hơn của chế phẩm lỏng được bảo quản trong vật chứa, tức là, tỷ lệ phần trăm cao hơn của pha khí (khoảng trống) trong thân vật chứa, gây ra mức độ hấp phụ lớn hơn của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun làm từ polyetylen. Tức là, các kết quả này cho thấy rằng, trong trường hợp chế phẩm đa liều để sử dụng lặp lại, tình trạng giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen tăng nhanh đáng kể khi chế phẩm này được sử dụng và giảm về lượng.

Ngược lại, thấy rằng, trong trường hợp sử dụng vòi phun làm từ polybutylen terephthalat, tình trạng giảm hàm lượng dibutylhydroxytoluen được ngăn hữu hiệu bất chấp lượng chế phẩm lỏng được bảo quản trong vật chứa.

Bảng 7

	Ví dụ 20	Ví dụ so sánh 19	Ví dụ 21	Ví dụ so sánh 20	Ví dụ 22	Ví dụ so sánh 21
Lượng chế phẩm lỏng được bảo quản trong vật chứa (ml)	2	2	5	5	10	10
Nhựa tạo thành vôi phun được gắn vào vật chứa thuốc nhỏ mắt	PBT	PE	PBT	PE	PBT	PE
Tỷ lệ phần trăm dibutylhydroxytoluen còn lại (%)	96,0	19,0	100	42,6	100	60,6

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Ví dụ thử nghiệm 6: Đánh giá tác dụng của nhựa tạo thành vôi phun đối với đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với nhựa)

Bằng cách sử dụng chế phẩm lỏng được sử dụng trong ví dụ 2, tiến hành đánh giá về đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen đối với các loại nhựa khác nhau khi nhựa không tiếp xúc với chế phẩm lỏng. Cụ thể, một màng nhựa (8mm × 25mm; độ dày 0,5mm) được thể hiện trên bảng 8 được đặt vào phần phía trên của ampun thủy tinh, trong đó 6ml chế phẩm lỏng được bảo quản, sao cho không tiếp xúc với chế phẩm lỏng, và lỗ mở của ampun thủy tinh được gắn kín và nhờ đó ampun này được gắn kín. Sau đó, ampun thủy tinh được để yên trong điều kiện nhiệt độ là 50°C trong 2 tuần theo cách sao cho màng nhựa không tiếp xúc với chế phẩm lỏng, như được minh họa trên Fig. 7. Tiếp theo, ampun thủy tinh đã gắn kín được mở ra, và lượng dibutylhydroxytoluen trong chế phẩm lỏng được xác định bằng HPLC. Theo cách này, phát hiện được tỷ lệ phần trăm (%) của dibutylhydroxytoluen còn lại sau khi bảo quản.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 8. Các kết quả này chứng minh rằng, polyvinyl clorua, polyetylen mạch thẳng tỷ trọng thấp, polyetylen tỷ trọng cao, polyetylen tỷ trọng thấp, polyaxetal, chất đàn hồi dẻo nóng, và polypropylen được thấy là hấp phụ mạnh dibutylhydroxytoluen và do đó làm giảm hàm lượng

dibutylhydroxytoluen của chế phẩm lỏng. Mặt khác, polyetylen terephthalat, polycacbonat, polymetylmetacrylat, polybutylen terephthalat, copolyme etylen-ruợu vinylic, acrylonitril-butadien-styren, polystyren va đập cao, và polystyren đa năng được thấy là có thể ngăn sự hấp phụ dibutylhydroxytoluen và do đó có thể giữ ổn định hàm lượng dibutylhydroxytoluen của chế phẩm lỏng.

Bảng 8

	Vật liệu cho màng nhựa	Tỷ lệ phần trăm của dibutylhydroxytoluen còn lại sau khi bảo quản (%)
Ví dụ 23	Polyetylen terephthalat (RT543C, JAPAN UNIPET CO., LTD.)	97,4
Ví dụ 24	Polycacbonat (S-3000R, Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation)	97,1
Ví dụ 25	Polymetylmetylacrylat (80N, Asahi Kasei Chemicals Corporation)	95,0
Ví dụ 26	Polybutylen terephthalat (5010R5X, Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation)	91,5
Ví dụ 27	Copolyme etylen-rượu vinylic (E105B, KURARAY CO., LTD.)	93,6
Ví dụ 28	Acrylonitril-butadien-styren (150, Techno Polymer Co., Ltd.)	88,4
Ví dụ 29	Polystyren va chạm cao (403R, PS Japan Corporation)	89,9
Ví dụ 30	Polystyren đa năng (HF77, PS Japan Corporation)	94,9
Ví dụ so sánh 22	Polyvinyl clorua (TN-7313M, RIKEN TECHNOS CORP)	4,3
Ví dụ so sánh 23	Polyetylen mạch thẳng tỷ trọng thấp (UJ460, Japan Polyetylen Corporation)	15,6
Ví dụ so sánh 24	Polyetylen tỷ trọng cao (HB120R, Japan Polyetylen Corporation)	18,5
Ví dụ so sánh 25	Polyetylen tỷ trọng thấp (175K, TOSOH CORPORATION)	20,2
Ví dụ so sánh 26	Polyaxetal (F20-03, Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation)	58,3
Ví dụ so sánh 27	Chất đàn hồi dẻo nóng (AR830C, ARONKASEI CO., LTD.)	3,5
Ví dụ so sánh 28	Polypropylen (NLB340G, Japan Polypropylene Corporation)	11,3
Ví dụ so sánh 29	Không bổ sung màng nhựa	98,2

Ví dụ thử nghiệm 7: Đánh giá đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen (không tiếp xúc với vòi phun) và độ bền ánh sáng của pranoprofen

Chế phẩm lỏng được thể hiện trên bảng 9 được điều chế, và tiến hành đánh giá về đặc tính hấp phụ của dibutylhydroxytoluen vào vòi phun làm từ polybutylen terephthalat và về độ bền ánh sáng của pranoprofen. Cụ thể, 15ml chế phẩm lỏng được nạp vào thân vật chứa thuốc nhỏ mắt màu nâu (dung tích: 16-ml) làm từ polyetylen terephthalat, và sau đó vòi phun làm từ polybutylen terephthalat được gắn vào lỗ mở của thân vật chứa thuốc nhỏ mắt và sau đó nắp polypropylen được đặt vào. Một lát sau, chế phẩm trong vật chứa đã được điều chế được cho tiếp xúc với ánh sáng có sử dụng dụng cụ thử nghiệm độ bền ánh sáng (LT-120A-WCD, được bán tại NAGANO SCIENCE CO. LTD.) trong điều kiện chiếu sáng 25°C và 3000 lx/giờ cho đến khi tổng độ rọi đạt 600000 lx•giờ. Hàm lượng pranoprofen của chế phẩm lỏng được xác định bằng HPLC trước và sau khi tiếp xúc với ánh sáng ($n = 3$), và phát hiện được tỷ lệ phần trăm (%) của pranoprofen còn lại sau khi tiếp xúc với ánh sáng.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 9. Các kết quả này chứng minh rằng, bằng cách bảo quản chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen trong vật chứa có vòi phun làm từ polybutylen terephthalat, có thể giữ pranoprofen ổn định ngay cả sau khi tiếp xúc với ánh sáng. Các kết quả này cũng cho thấy rằng, đặc biệt là trong trường hợp mà hàm lượng dibutylhydroxytoluen nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,005% trọng lượng/thể tích (đặc biệt là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,005% trọng lượng/thể tích), độ bền ánh sáng của pranoprofen cùng tồn tại với dibutylhydroxytoluen cải thiện một cách bất ngờ.

Bảng 9

	Ví dụ					Ví dụ so sánh
	31	32	33	34	35	30
Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,001	0,0005	0,0001	0,00005	-
Pranoprofen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Borax	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
Nước cất	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
pH	7	7	7	7	7	7
Tỷ lệ phần trăm của pranoprofen còn lại sau khi phơi sáng (%)	99,3	98,6	96,6	84,8	80,5	73,0

Trong bảng này, nồng độ của mỗi thành phần được bổ sung vào được tính theo% trọng lượng/thể tích (g/100ml).

Mô tả các ký hiệu viện dẫn

- 1 Thân vật chứa
- 2 Phần miệng
- 3 Phần nắp
- 4 Không gian bên trong của phần miệng
- 5 Bề mặt thành của không gian bên trong của phần miệng
- 6 Bề mặt thành của phần nắp mà hướng về đường ra của phần miệng
- 10 Ampun thủy tinh
- 11 Màng nhựa
- 12 Chế phẩm lỏng

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, trong đó sản phẩm này bao gồm chế phẩm mà chứa dibutylhydroxytoluen được đựng trong vật chứa,

vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để chứa đựng chế phẩm; phần miệng phun có lỗ xả mà thông qua đó chế phẩm được chứa trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng kín lỗ xả,

bề mặt vách của khoảng không bên trong của phần miệng phun bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic, và

thân vật chứa bao gồm nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic.

2. Sản phẩm theo điểm 1, trong đó phần miệng phun được lồng vào bên trong lỗ hở của thân vật chứa hoặc được gắn vào phía bên ngoài lỗ hở của thân vật chứa, và

phần trăm của polyme so với tổng lượng của nhựa là bằng hoặc lớn hơn 70% trọng lượng/trọng lượng.

3. Sản phẩm theo điểm 2, trong đó cả bề mặt vách của khoảng không bên trong của phần miệng phun và bề mặt vách đều đối diện với lỗ xả của phần nắp bao gồm nhựa mà chứa polyme.

4. Sản phẩm theo điểm 2 hoặc 3, trong đó bề mặt vách của khoảng không bên trong của phần miệng phun bao gồm nhựa mà chứa polybutylen terephthalat.

5. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phần miệng phun là vòi phun mà thông qua đó chế phẩm ở dạng giọt được rót ra.

6. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt

động bề mặt.

7. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa pranoprofen hoặc muối dược dụng của nó.

8. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa chất tạo chelat.

9. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này là chế phẩm lỏng.

10. Sản phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng thuốc nhỏ mắt.

11. Phương pháp sản xuất sản phẩm chứa dibutylhydroxytoluen, phương pháp này bao gồm bước đưa chế phẩm mà chứa dibutylhydroxytoluen vào trong vật chứa,

trong đó vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm; phần miệng phun có lỗ xả mà thông qua đó chế phẩm được chứa trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng kín lỗ xả,

bề mặt vách của khoang không bên trong của phần miệng phun bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic, và

thân vật chứa bao gồm nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-rượu vinylic.

12. Phương pháp bảo quản chế phẩm mà chứa dibutylhydroxytoluen, phương pháp này bao gồm bước cho chế phẩm mà chứa dibutylhydroxytoluen vào trong vật chứa,

trong đó ít nhất phần của vùng tạo thành vách bên trong của vật chứa bao gồm nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen

terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic.

13. Phương pháp ngăn chặn sự hấp phụ của dibutylhydroxytoluen lên vật chứa, phương pháp này bao gồm bước cho chế phẩm mà chứa dibutylhydroxytoluen vào trong vật chứa,

trong đó ít nhất phần của vùng tạo thành vách bên trong của vật chứa bao gồm nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic.

14. Phương pháp làm ổn định dibutylhydroxytoluen, phương pháp này bao gồm bước cho chế phẩm chứa dibutylhydroxytoluen vào trong vật chứa,

trong đó vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để đựng chế phẩm; phần miệng phun có lỗ xả mà thông qua đó chế phẩm được đựng trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để đóng kín lỗ xả,

phần miệng phun được lồng vào bên trong lỗ hở của thân vật chứa hoặc được gắn vào phía bên ngoài lỗ hở của thân vật chứa,

bề mặt vách của khoang không bên trong của phần miệng phun bao gồm nhựa chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic,

thân vật chứa bao gồm nhựa mà chứa ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm polybutylen terephthalat, polyetylen terephthalat, polystyren, acrylonitril-butadien-styren, polycarbonat, polymethylmetacrylat, và copolyme etylen-ruợu vinylic, và

phần trăm của polyme so với tổng lượng nhựa là bằng hoặc lớn hơn 70% trọng lượng/trọng lượng.

Fig. 1

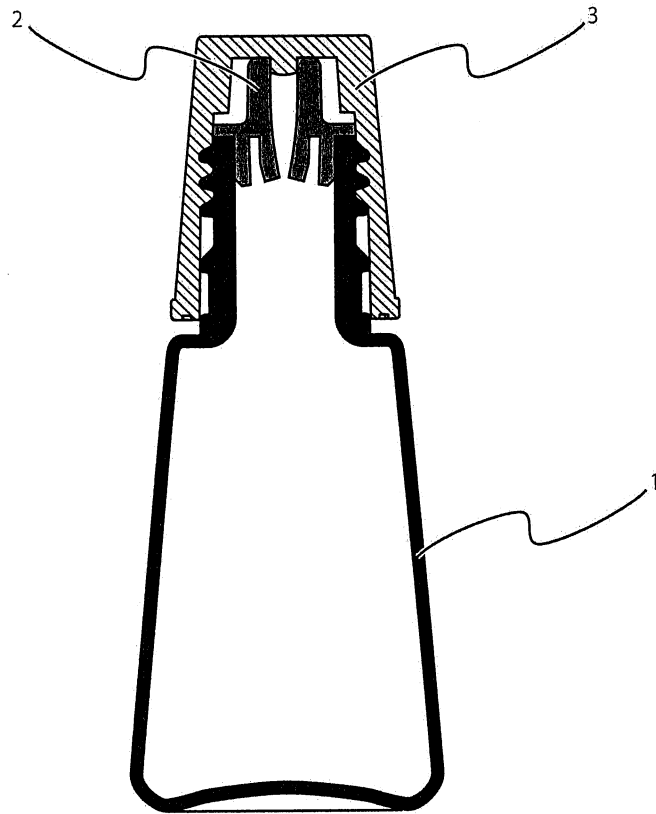


Fig. 2

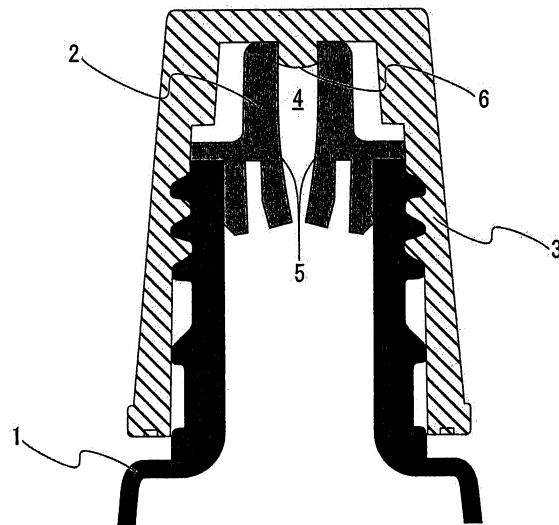


Fig. 3

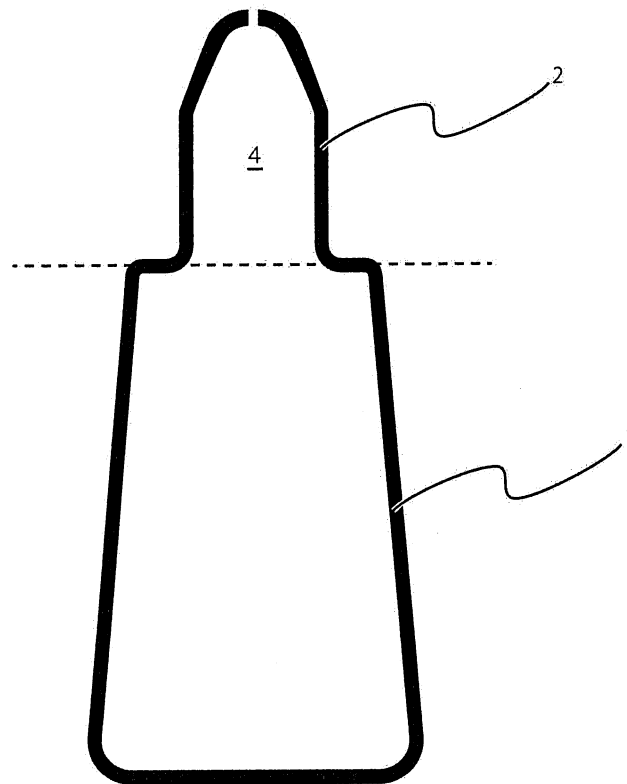


Fig. 4

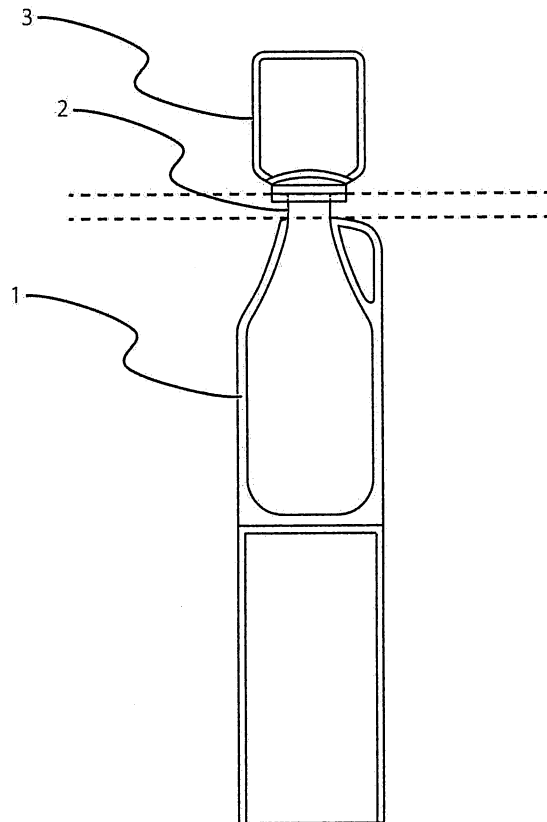


Fig. 5

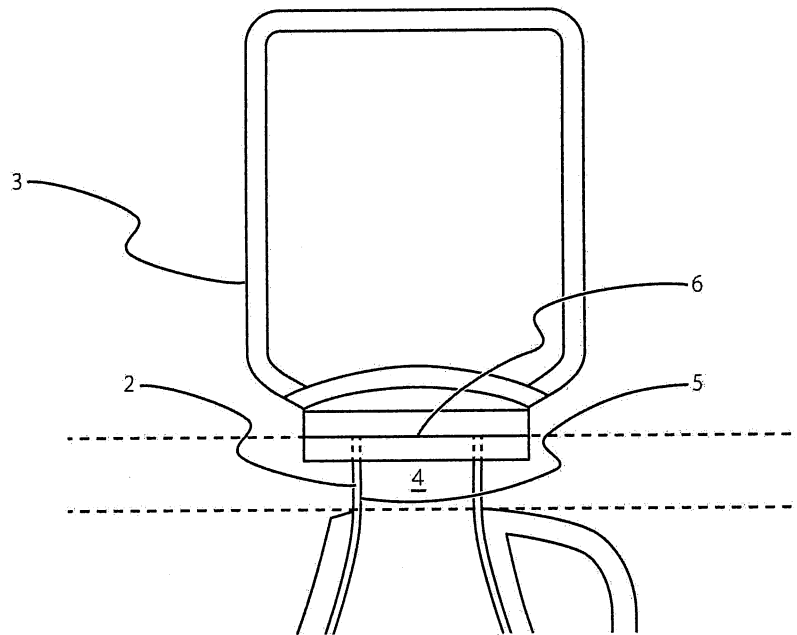


Fig. 6

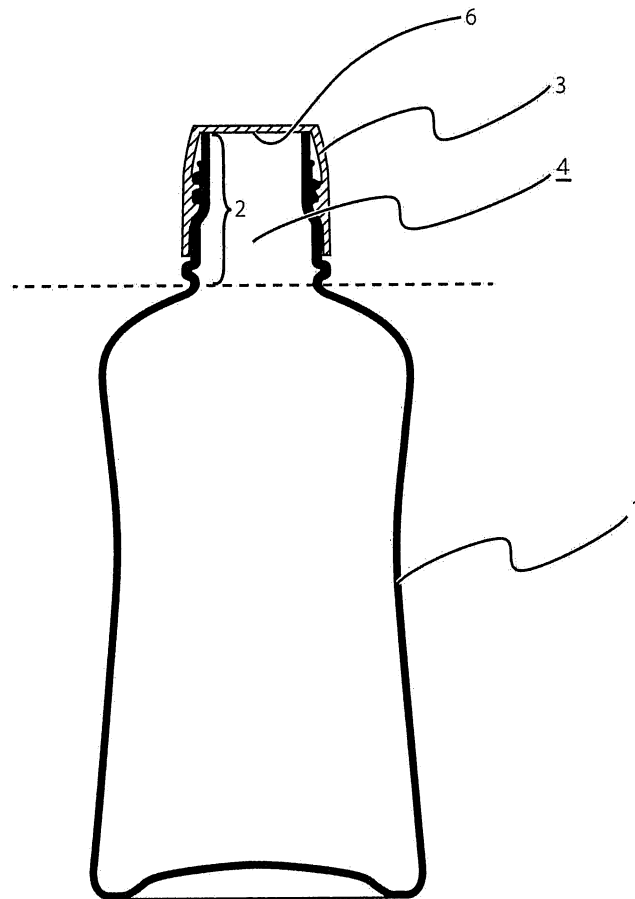


Fig. 7

