



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

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

(11)



1-0030020

(51)⁷ A61K 47/38; A61K 47/34; A61P 27/02; (13) B
A61K 9/08; A61K 47/10

(21) 1-2015-01419

(22) 31/07/2013

(86) PCT/JP2013/070765 31/07/2013

(87) WO 2014/050301 A1 03/04/2014

(30) 2012-215189 27/09/2012 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/06/2015 327A

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

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

(72) NAKAMURA, Ritsuko (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM LÔNG CHỨA NƯỚC VÀ PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ GIẢM ĐỘ NHÓT CỦA CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm mà nhờ đó có thể ngăn ngừa sự giảm độ nhót động học của chế phẩm lông chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza theo thời gian. Sự giảm độ nhót của chế phẩm lông chứa nước theo thời gian có thể được ngăn ngừa bằng cách kết hợp hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến chế phẩm lông chứa nước, phương pháp ức chế và chất ức chế sự giảm độ nhót của chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng chứa nước mà có khả năng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002]

Thông thường, đã biết là, trong chế phẩm lỏng chứa nước như các dung dịch nhỏ mắt và các dung dịch nhỏ mũi, chất làm đặc xenluloza được bổ sung để đem lại độ nhớt, nhờ đó tạo ra sự cải thiện về cảm giác sử dụng, khả năng duy trì cảm giác ẩm và cảm giác mát, sự cải thiện về khả năng giữ thuốc, nâng cao hiệu quả của thuốc, và các hiệu quả tương tự (xem tài liệu sáng chế 1), và hiện nay, các chế phẩm lỏng chứa nước khác nhau chứa chất làm đặc xenluloza được đưa vào sử dụng trong thực tế.

[0003]

Tuy nhiên, khi chất làm đặc xenluloza như hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza được kết hợp vào chế phẩm lỏng chứa nước, có vấn đề là sự ổn định độ nhớt thấp và độ nhớt của chế phẩm dạng lỏng giảm dần theo thời gian. Sự giảm độ nhớt này làm ảnh hưởng xấu đến cảm giác sử dụng và làm cho hiệu quả mong muốn của thuốc không được thể hiện, và do đó, để điều chế và đảm bảo chất lượng của chế phẩm lỏng chứa nước (đặc biệt là, dung dịch nhỏ mắt) chứa chất làm đặc xenluloza, cần phải ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian. Đặc biệt là, trong dung dịch nhỏ mắt, độ nhớt được thiết lập cùng mức với độ nhớt của nước mắt, nhờ đó đem lại khả năng duy trì độ ẩm ướt của giác kết mạc, ngăn ngừa khô mắt, hoạt động như chất bôi trơn giữa mí mắt và nhãn cầu khi mắt chuyển động, và tương tự, và thực hiện việc hiệu chỉnh để loại bỏ cảm giác khó

chịu khi dùng cho mắt. Do đó, các chức năng này bị làm suy giảm khi độ nhớt của dung dịch nhỏ mắt bị giảm đi, và do đó đặc biệt cần thiết phải cải thiện sự ổn định độ nhớt của dung dịch nhỏ mắt.

[0004]

Thông thường, kỹ thuật điều chế để ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza như hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza đã được công bố. Ví dụ, tài liệu sáng chế 2 đã bộc lộ việc rượu polyhydric như mannitol, glyxerol và rượu polyvinyllic được sử dụng, và nhờ đó sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza có thể được ngăn ngừa. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 cũng đã bộc lộ việc sử dụng loại dầu thực vật cụ thể như dầu vừng, và nhờ đó độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza và chất hoạt động bề mặt không ion có thể được làm ổn định.

[0005]

Tuy nhiên, gần đây, sự phát triển của dược phẩm trong lĩnh vực các dung dịch nhỏ mắt, các dung dịch nhỏ mũi và các dung dịch tương tự được nêu ra rất nhiều, và các kỹ thuật điều chế trong các tài liệu sáng chế 2 và 3 đôi khi không thể áp dụng được cho dược phẩm mới được phát triển này, do hạn chế về cấu trúc của chế phẩm. Do đó, yêu cầu phải tạo ra kỹ thuật điều chế mới để ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza.

[0006]

Mặt khác, đã có công bố thông thường là chất hoạt động bề mặt không ion gây ra sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước mà bao gồm chất làm đặc xenluloza (xem đoạn 0005 trong tài liệu sáng chế 3, và tương tự), và sáng chế hiện được xem xét dựa trên tình trạng kỹ thuật đã biết là chất hoạt động bề mặt không ion thúc đẩy sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế

phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza, thay vì ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian.

Các tài liệu thuộc tình trạng kỹ thuật đã biết

Các tài liệu sáng chế

[0007]

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2007-16024;

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 1999-71478;

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2005-206598.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

[0008]

Mục đích của sáng chế là đề cập đến kỹ thuật điều chế mà có khả năng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza.

Cách thức giải quyết vấn đề

[0009]

Các tác giả sáng chế đã bỏ nhiều công sức nghiên cứu để giải quyết vấn đề nêu trên, nhờ đó đã đi đến các phát hiện nêu dưới đây. Cụ thể hơn, đã phát hiện ra rằng trong khi đã xem xét trong tình trạng kỹ thuật đã biết việc chất hoạt động bề mặt không ion thúc đẩy sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza, sự giảm độ nhớt theo thời gian có thể được ức chế một cách hữu hiệu trong chế phẩm lỏng chứa nước thu được bằng cách lựa chọn dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat từ các chất hoạt động bề mặt không ion, và kết hợp một lượng quy định của chúng với hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza để tạo ra chế phẩm. Sáng chế này đã được hoàn thiện nhờ các nghiên cứu tiếp theo dựa trên phát hiện này.

[0010]

Cụ thể hơn, sáng chế này đề cập đến các khía cạnh dưới đây.

Mục 1. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa (A) ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza và (B) ít nhất một chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat.

Mục 2. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 1, trong đó dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen là dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60.

Mục 3. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó polyoxyl stearat là polyoxyl stearat 40.

Mục 4. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, mà chứa thành phần (A) với nồng độ 0,01 đến 2% (trọng lượng/thể tích).

Mục 5. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các từ điểm 1 đến 4, mà chứa dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen với nồng độ 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Mục 6. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, mà chứa polyoxyl stearat với nồng độ 0,01 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích).

Mục 7. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, mà hầu như không chứa chất hoạt động bề mặt không ion khác với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat.

Mục 8. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các từ điểm 1 đến 7, mà còn chứa (C) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm panthenol, tetrahydrozolin, pyridoxin, pranoprofen và các muối dược dụng của chúng.

Mục 9. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ

1 đến 8, mà còn chứa (D) terpenoit.

Mục 10. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, mà là dung dịch nhỏ mắt.

Mục 11. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó độ nhớt động học ở nhiệt độ 20°C đo được bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde là 1,1 đến 50,0 mm²/giây.

Mục 12. Phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza, bao gồm việc cho các thành phần (A) ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza và (B) ít nhất một chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat cùng có mặt trong chế phẩm lỏng chứa nước.

Mục 13. Chất ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza, mà chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat làm thành phần hoạt tính.

Mục 14. Việc sử dụng ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat, để ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza.

Mục 15. Việc sử dụng ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat, để tạo ra chất ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza.

Mục 16. Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat để dùng trong việc ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa ít

nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza.

Hiệu quả của sáng chế

[0011]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có khả năng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian trong khi chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza, và do đó các hiệu quả đem lại bởi (các) chất làm đặc xenluloza này, như sự cải thiện về cảm giác sử dụng, khả năng duy trì cảm giác ẩm và cảm giác mát, sự cải thiện về khả năng giữ thuốc, và nâng cao hiệu quả của thuốc, có thể được duy trì trong một thời gian dài.

[0012]

Ngoài ra, trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, độ nhớt có thể được điều chỉnh đến độ nhớt gần với độ nhớt của nước mắt bằng cách đặt nồng độ của hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza trong khoảng giá trị định trước. Do đó, khi chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch nhỏ mắt, có thể loại bỏ cảm giác khó chịu khi dùng cho mắt, hơn nữa, các chức năng của nước mắt (ví dụ, duy trì độ ẩm ướt của giác kết mạc, ngăn ngừa khô mắt, hoạt động như chất bôi trơn giữa mí mắt và nhãn cầu khi mắt chuyển động, và tương tự) được tạo ra, và các chức năng này có thể được duy trì trong thời gian dài.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0013]

1. Chế phẩm lỏng chứa nước

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế chứa (A) ít nhất một chất làm đặc xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza và (B) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat. Sau đây, chế phẩm lỏng chứa nước

theo sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

[0014]

Trong sáng chế này, chế phẩm lỏng chứa nước là chế phẩm chứa nước làm chất nền, và ở trạng thái lỏng. Ngoài ra, trong bản mô tả này, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần, “% (trọng lượng/thể tích)”, thể hiện phần trăm khối lượng theo thể tích trong Dược điển Nhật Bản, Xuất bản lần thứ 16 (Dược điển Nhật Bản, Xuất bản lần thứ 16), và đồng nghĩa với g/100 mL.

Trong sáng chế này, tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian cho thấy sự giảm độ nhớt động học theo thời gian được cải thiện, so với chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza mà không chứa dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat.

[0015]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza (sau đây, đôi khi còn được gọi là thành phần (A)) là chất làm đặc xenluloza. Trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, một trong số hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp, làm thành phần (A). Cụ thể, dùng làm thành phần (A), ví dụ ưu tiên là hypromeloza.

[0016]

Mức độ thể của hypromeloza được sử dụng làm thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, và có thể là giá trị bất kỳ trong số 1828, 2208, 2906 và 2910, và ví dụ ưu tiên mức độ thể là 2906. Ngoài ra, phân tử lượng của hypromeloza được sử dụng trong sáng chế này không bị giới hạn cụ thể, và phân tử lượng trung bình là, ví dụ, 10000 đến 500000, tốt hơn là 100000 đến 500000, và tốt hơn nữa là 300000 đến 500000.

[0017]

Mức độ thể phân tử của nhóm hydroxyetoxy của hydroxyetyl xenluloza

được sử dụng làm thành phần (A) (số mol trung bình của nhóm hydroxyetoxy bổ sung cho mỗi các đơn vị glucoza khan) không bị giới hạn cụ thể. Mức độ thể phân tử của nhóm hydroxyetoxy có thể là, ví dụ, khoảng 1,5 đến 3,0, và tốt hơn là 2,5. Ngoài ra, phân tử lượng của hydroxyetyl xenluloza được sử dụng trong sáng chế này cũng không bị giới hạn cụ thể. Phân tử lượng là, dưới dạng phân tử lượng trung bình, ví dụ, 10000 đến 1000000, tốt hơn là 100000 đến 1000000, và tốt hơn nữa là 600000 đến 800000.

[0018]

Ngoài ra, nồng độ của thành phần (A) trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể nằm trong khoảng giá trị sao cho độ nhớt mong muốn có thể được tạo ra cho chế phẩm lỏng chứa nước. Ví dụ, nồng độ này là 0,01 đến 2% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là 0,02 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,1% (trọng lượng/thể tích), theo tổng trọng lượng của thành phần (A).

[0019]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế chứa dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat (sau đây, đôi khi còn được gọi là thành phần (B)), ngoài thành phần (A). Như nêu trên, hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat cùng có mặt, và do đó có thể cải thiện sự ổn định độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước và ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian.

[0020]

Liên quan đến dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen được sử dụng làm thành phần (B), số mol trung bình bổ sung của etylen oxit của nó không bị giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong khoảng giá trị được dụng. Các ví dụ về dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen cụ thể bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 40, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 50, và dầu thầu dầu

hydro hóa polyoxyetylen 60. Trong số các dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen này, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 được ưu tiên do nó ức chế hữu hiệu hơn sự giảm độ nhớt theo thời gian. Trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, các dầu thầu dầu hydro hóa các polyoxyetylen này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

[0021]

Liên quan đến polyoxyl stearat được sử dụng làm thành phần (B), số mol trung bình bổ sung của etylen oxit của nó không bị giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong khoảng giá trị được dụng. Các ví dụ về polyoxyl stearat bao gồm polyoxyl stearat 40, polyoxyl stearat 45, và polyoxyl stearat 55. Trong số các polyoxyl stearat này, polyoxyl stearat 40 được ưu tiên do ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian một cách hữu hiệu hơn. Trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, các polyoxyl stearat này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

[0022]

Trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, một trong các dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp, làm thành phần (B).

[0023]

Hơn nữa, nồng độ của thành phần (B) trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế là, ví dụ, 0,005 đến 0,45% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là 0,01 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), theo tổng trọng lượng của thành phần (B).

[0024]

Hơn nữa, trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, khi chất bất kỳ trong số dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và polyoxyl stearat được sử dụng làm thành phần (B), nồng độ dưới đây tốt hơn là được lấy làm ví dụ minh

họa do ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước một cách hữu hiệu hơn nữa.

Khi dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,1 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Khi polyoxyl stearat được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,01 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,1 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích).

[0025]

Hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm panthenol, tetrahydrozolin, pyridoxin, pranoprofen và các muối được dụng của chúng (sau đây, đôi khi còn được gọi là thành phần (C)) nếu cần. Thành phần (C) được chứa trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, và do đó tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian có thể được nâng cao hơn nữa và chế phẩm lỏng chứa nước được tạo ra sẽ ổn định hơn.

[0026]

Dùng làm muối được dụng được sử dụng làm thành phần (C), muối mà tương ứng với loại hợp chất mà tạo thành muối có thể được sử dụng. Các ví dụ về muối được dụng của tetrahydrozolin cụ thể bao gồm các muối của axit vô cơ như các muối hydroclorua và các muối nitrat. Các ví dụ về muối được dụng của pyridoxin cụ thể bao gồm các muối của axit vô cơ như các muối hydroclorua và các muối phosphat. Các ví dụ về muối được dụng của pranoprofen cụ thể bao gồm các muối kim loại như các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magiê và các muối nhôm; và các muối bazơ hữu cơ như các muối trimetylamin, các muối dietylamin, các muối morpholin và các muối piperazin.

[0027]

Các thành phần này (C) có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất. Do cải thiện hơn nữa hiệu quả nâng cao tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian, khi dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen được chứa làm thành phần (B), pyridoxin và/hoặc muối được dùng của nó được ưu tiên làm thành phần (C). Ngoài ra, khi polyoxyl stearat được chứa làm thành phần (B), pyridoxin và/hoặc muối được dùng của nó được ưu tiên làm thành phần (C).

[0028]

Khi thành phần (C) được chứa trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, nồng độ của nó không bị giới hạn cụ thể, và được thiết lập thích hợp phụ thuộc vào loại thành phần (C) được sử dụng. Ví dụ, nồng độ là 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích) và tốt hơn là 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), theo tổng trọng lượng của thành phần (C). Cụ thể hơn, do thể hiện tác dụng nâng cao một cách hữu hiệu hiệu quả ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian, nồng độ dưới đây tốt hơn là được lấy làm ví dụ minh họa cho loại thành phần (C).

Khi panthenol được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Khi tetrahydrozolin và/hoặc muối được dùng của nó được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Khi pyridoxin và/hoặc muối được dùng của nó được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Khi pranoprofen và/hoặc muối được dùng của nó được sử dụng, nồng độ tốt hơn là 0,001 đến 1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,01 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích).

[0029]

Hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể chứa terpenoit (sau đây, đôi khi còn được gọi là thành phần (D)), ngoài các thành phần nêu trên, với mục đích đem lại cảm giác mát và cảm giác tương tự, nếu cần. Khi chứa terpenoit, sự giữ lại terpenoit trên màng nhầy được cải thiện bằng tác dụng của hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza được chứa trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, và do đó chế phẩm lỏng chứa nước thể hiện một cách ổn định cảm giác mát được tạo ra.

[0030]

Các ví dụ về terpenoit được sử dụng làm thành phần (D) cụ thể bao gồm các monoterpen như menthol, menthon, campho, borneol, geraniol, xineon, limonen, eugenol, citral, pinen, linalool, rượu phenetylic và terpinen. Trong số chúng, terpenoit tốt hơn là bao gồm menthol, menthon và campho, và tốt hơn nữa là menthol. Các terpenoit này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất. Ngoài ra, các terpenoit này không cần thiết phải ở trạng thái tinh khiết, và tinh dầu chứa các terpenoit này có thể được sử dụng. Các ví dụ về tinh dầu chứa menthol bao gồm tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà lục và tinh dầu cây bạc hà (mentha).

[0031]

Khi thành phần (D) được chứa trong chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế, nồng độ của nó không bị giới hạn cụ thể, và được thiết lập thích hợp phụ thuộc vào loại thành phần (D) được sử dụng, mức độ cảm giác mát được đem lại, và tương tự. Ví dụ, nồng độ là 0,0001 đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) và tốt hơn là 0,0001 đến 0,05% (trọng lượng/thể tích).

[0032]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc

polyoxyl stearat, nhờ đó ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian. Để thể hiện tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt này một cách hữu hiệu hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế tốt hơn là hầu như không chứa polysorbat 80, tốt hơn nữa là hầu như không chứa polysorbat, và đặc biệt tốt hơn là hầu như không chứa chất hoạt động bề mặt không ion khác với thành phần (B). Ở đây, “hầu như không chứa từng chất hoạt động bề mặt không ion” nêu trên nghĩa là nồng độ của mỗi chất hoạt động bề mặt không ion nêu trên nằm trong khoảng giá trị mà tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế không được tạo ra, và cụ thể, nồng độ là nhỏ hơn 0,0001% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là 0% (trọng lượng/thể tích).

[0033]

Hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế tốt hơn là hầu như không chứa dung dịch dầu. Dung dịch dầu gây ra sự dính nhớt khi dùng cho mắt khi được sử dụng trong dung dịch nhỏ mắt, và gây bẩn kính khi được sử dụng trong dung dịch nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng, hoặc loại tương tự, và do đó có thể ngăn ngừa các khuyết điểm này do hầu như không chứa dung dịch dầu. Ở đây, dung dịch dầu là thành phần chứa dầu thực vật, dầu động vật và/hoặc dầu khoáng, và chủ yếu chứa ít nhất một trong các chất kỵ nước không bay hơi như các este triglyxeryl của các axit béo và glyxerol (tức là, triglyxerit), các hydrocacbon béo, các axit béo, các este monoalkyl của các axit béo, và các rượu bậc cao. Theo đó, dung dịch dầu không bao gồm tinh dầu dễ bay hơi. Ngoài ra, “hầu như không chứa dung dịch dầu” cụ thể nghĩa là nồng độ của dung dịch dầu là nhỏ hơn 0,00001% (trọng lượng/thể tích) và tốt hơn là 0% (trọng lượng/thể tích).

[0034]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể chứa thành phần dược lý, ngoài các thành phần nêu trên, miễn là hiệu quả của sáng chế không được tạo ra.

Các ví dụ về thành phần dược lý tạo chế phẩm bao gồm các chất chống viêm như đikali glycyrrhizinat, allantoin, epsilon-aminocaproic axit, bromfenac, ketorolac tromethamin, nepafenac, berberin clorua, berberin sulfat, natri azulenesulfonat, kẽm sulfat, kẽm lactat và lysozyme hydroclorua; các chất kháng histamin như clopheniramin maleat và diphenhydramin hydroclorua; các chất chống dị ứng như natri cromoglycat, ketotifen fumarat, acitazanolast, amlexanox, pemirolast kali, tranilast và ibudilast; các chất diệt khuẩn như norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, gentamicin và gatifloxacin; các vitamin như ascorbic axit, flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, tocopherol axetat, retinol axetat, retinol palmitat, canxi pantothenat và natri pantothenat; các axit amin như aspartic axit, taurin và natri chondroitin sulfat; các chất ức chế cholinesteraza như neostigmin metyl sulfat; các thuốc co mạch như naphazolin, epinephrin, ephedrin, phenylephrin và dl-metyl ephedrin; các chất điều trị bệnh biểu mô giác kết mạc như natri hyaluronat; và các thuốc sulfa như sulfadiazin, sulfisoxazol, sulfisomidin, sulfadimethoxin, sulfamethoxypyridazin, sulfamethoxazol, sulfaethidol, sulfamethomidin, sulfaphenazol, sulfaguanidin, phthalylsulfathiazol và succinylsulfathiazol. Các hợp chất được ví dụ ở đây có thể ở dạng muối hoặc muối khác, miễn là chúng có khả năng được dụng.

[0035]

Hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể chứa các chất phụ gia như chất đệm, chất đẳng trương, chất hòa tan, chất nền nhót, chất tạo chelat, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất ổn định, và chất hoạt động bề mặt khác với các chất hoạt động bề mặt không ion.

[0036]

Các ví dụ về chất đệm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm borat, chất đệm citrat, chất đệm tartrat, chất đệm axetat, chất đệm Tris và axit amin.

[0037]

Chất đẳng trương bao gồm các sacarit như sorbitol, glucoza và mannitol; các rượu polyhydric như glyxerol và propylen glycol; các muối như natri clorua; và axit boric.

[0038]

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm các rượu polyhydric như glyxerol và macrogol.

[0039]

Các ví dụ về chất nền nhớt bao gồm các polyme hòa tan trong nước như polyvinyl pyrrolidon, polyetylen glycol, rượu polyvinyllic và carboxy vinyl polyme.

[0040]

Các ví dụ về chất tạo chelat bao gồm natri edetat và axit xitric.

[0041]

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

[0042]

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm sorbic axit, kali sorbat, natri benzoat, methyl paraoxybenzoat, etyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, clobutanol, clohexidin gluconat, axit boric, dehydroaxetic axit, natri dehydroaxetat, benzethonium clorua, rượu benzyl, kẽm clorua, paraclometaxilenol, clo cresol, rượu phenetyl, polidronium clorua, và thimerosal.

[0043]

Các ví dụ về chất ổn định bao gồm polyvinylpyrrolidon, natri sulfit, monoetanolamin, glyxerol, propylen glycol, cyclodextrin, dextran, ascorbic axit, natri edetat, taurin, và tocopherol.

[0044]

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt khác với các chất hoạt động bề mặt không ion bao gồm các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như alkylldiaminoethylglyxin và betain lauryldimethylaminoaxetat, các chất hoạt động bề mặt anion như alkyl sulfat, muối N-acyl taurin, polyoxyetylen alkyl ete phosphat, và polyoxyetylen alkyl ete sulfat; và các chất hoạt động bề mặt cation như muối alkyl pyridinium và muối alkylamin.

[0045]

Độ nhớt động học của chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế được thiết lập thích hợp phụ thuộc vào mục đích sử dụng của chế phẩm lỏng chứa nước và tương tự, và ví dụ, độ nhớt động học ở 20°C là 1,1 đến 50,0 mm²/giây, tốt hơn là 1,1 đến 35,0 mm²/giây, và còn tốt hơn nữa là 1,2 đến 28 mm²/giây. Đặc biệt là, khi chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế được sử dụng làm thuốc nhãn khoa, ưu tiên là có độ nhớt cùng mức với độ nhớt của nước mắt, và cụ thể, độ nhớt động học ở 20°C tốt hơn là 1,1 đến 3,0 mm²/giây, và tốt hơn nữa là 1,5 đến 2,5 mm²/giây. Ở đây, độ nhớt động học ở 20°C là giá trị đo được bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde theo “Các thí nghiệm thông thường, 2.53 Xác định độ nhớt, 1. Phương pháp 1 Phương pháp thiết bị đo độ nhớt mao dẫn” được quy định trong Dược điển Nhật Bản, Xuất bản lần thứ 16. Cũng vậy, phụ thuộc vào khoảng giá trị độ nhớt cần đo, đường kính mao dẫn trong của thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde được sử dụng và quả cầu B được sử dụng như được thể hiện trong Bảng 1 trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

[0046]

Độ pH của chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và là, ví dụ, 5,5 đến 8,0, và tốt hơn là 6,5 đến 7,5.

[0047]

Dạng điều chế của chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế không bị giới

hạn cụ thể, và có thể là dạng bất kỳ trong số dạng dung dịch chứa nước, dạng huyền phù và dạng nước rửa dạng sữa, và tốt hơn là dạng dung dịch chứa nước.

[0048]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế can be được sử dụng làm thuốc nhãn khoa như dung dịch nhỏ mắt (chứa dung dịch nhỏ mắt cho kính áp tròng mềm) và thuốc rửa mắt; thuốc tai mũi họng như dung dịch nhỏ mũi và thuốc nhỏ tai; và sản phẩm chăm sóc kính áp tròng như dung dịch đeo kính áp tròng và dung dịch đa chức năng dùng cho kính áp tròng. Dung dịch nhỏ mắt cho kính áp tròng mềm là chỉ dung dịch nhỏ mắt dùng cho mắt ngay cả trường hợp đang đeo kính áp tròng mềm. Trong số chúng, tốt hơn là được sử dụng làm thuốc nhãn khoa, tốt hơn nữa là dung dịch nhỏ mắt.

[0049]

Chế phẩm lỏng chứa nước theo sáng chế có thể được sản xuất theo theo phương pháp đã biết, phụ thuộc vào mục đích sử dụng của nó, và ví dụ, có thể được sản xuất nhờ sử dụng phương pháp được mô tả trong Các Quy tắc Chung cho các chế phẩm trong Dược điển Nhật Bản, Xuất bản lần thứ 16.

[0050]

2. Phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt và chất ức chế sự giảm độ nhớt

Sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa các thành phần sau: (A) hypromelozơ và/hoặc hydroxyetyl xenlulozơ và (B) dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat để cùng có mặt trong chế phẩm lỏng chứa nước. Trong phương pháp này, loại thành phần (A), loại thành phần (B), loại thành phần khác tạo chế phẩm, nồng độ của chúng, dạng chế phẩm lỏng chứa nước, và dạng tương tự được mô tả trong “1. Chế phẩm lỏng chứa nước” nêu trên.

[0051]

Ngoài ra, sáng chế này còn đề cập đến chất ức chế sự giảm độ nhớt của

chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza, trong đó chất ức chế sự giảm độ nhớt bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat làm thành phần hoạt tính. Chất ức chế sự giảm độ nhớt được sử dụng làm chất phụ gia được kết hợp vào với mục đích ức chế sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza. Loại và lượng sử dụng của dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat làm thành phần hoạt tính của chất ức chế sự giảm độ nhớt như được mô tả trong phần “1. Chế phẩm lỏng chứa nước” nêu trên.

[0052]

Hơn nữa, chất ức chế sự giảm độ nhớt có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm panthenol, tetrahydrozolin, pyridoxin, pranoprofen và các muối được dùng của chúng, khác với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và/hoặc polyoxyl stearat, nếu cần. Các thành phần này được chứa, và do đó tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt bằng chất ức chế sự giảm độ nhớt còn có thể được nâng cao hơn nữa. Loại và lượng sử dụng của các thành phần này và thành phần tương tự cũng được mô tả trong “1. Chế phẩm lỏng chứa nước” nêu trên.

[0053]

Trong chất ức chế sự giảm độ nhớt, chế phẩm lỏng chứa nước là đối tượng được áp dụng, loại và lượng sử dụng của hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza được chứa trong đó, và chất tương tự được mô tả trong phần “1. Chế phẩm lỏng chứa nước” nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0054]

Sáng chế này sẽ được mô tả một cách cụ thể dưới đây, dựa trên các Ví dụ dưới đây, nhưng sáng chế này không bị giới hạn chỉ ở các Ví dụ này.

[0055]

Ở đây, trong các Ví dụ và Các Ví dụ so sánh dưới đây, “METOLOSE 65SH-4000” (tên thương mại, mức độ thể: 2906, phân tử lượng trung bình: 350000, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) dùng làm hypromeloza, “NATROSOL 250M PHARM” (tên thương mại, phân tử lượng trung bình: 720000, Ashland Industries) như hydroxyetyl xenluloza, “HPC-H” (tên thương mại, được sản xuất bởi NIPPON SODA CO., LTD.) dùng làm hydroxypropyl xenluloza, “CELLOGEN PR-S Japanese Pharmacopoeia” (tên thương mại, được sản xuất bởi Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.) dùng làm natri carmelloza, “axit alginic” (tên thương mại, được sản xuất bởi KIMICA Corporation) dùng làm axit alginic, “ECHO GUM T” (tên thương mại, được sản xuất bởi DSP Gokyo Food & Chemical Co., Ltd.) dùng làm gôm xanthan, “NIKKOL HCO-60” (tên thương mại, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.) dùng làm dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60, “NIKKOL MYS-40V” (tên thương mại, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.) dùng làm polyoxyl stearat 40, “Polysorbat 80” (tên thương mại, được sản xuất bởi NOF CORPORATION) dùng làm polysorbat 80, “NIKKOL TMGO-15” (tên thương mại, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.) dùng làm polyoxyetylen glyxeryl oleat, và “NIKKOL MYO-10V” (tên thương mại, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.) dùng làm polyetylen glycol monooleat được sử dụng, một cách lần lượt.

[0056]

Ví dụ thử nghiệm 1: Ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt không ion lên độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong Bảng 2 được trộn bằng phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc nhờ sử dụng bộ lọc màng 0,22 μm , nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước. Độ nhớt động học của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước ngay sau khi điều chế được đo, sau đó 15 mL của

mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được rót bình chứa 15-mL polyetylen terephthalat, và bình chứa này được bịt kín và bảo quản ở điều kiện che sáng ở 50°C trong 2 tuần. Độ nhớt động học của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước sau khi bảo quản được đo, và sự duy trì độ nhớt động học (%) được tính toán theo công thức dưới đây.

[0057]

[Công thức 1]

Khả năng giữ độ nhớt động học (%) = $\{(\text{Độ nhớt động học của chế phẩm lỏng chứa nước sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ } 50^{\circ}\text{C}) / (\text{Độ nhớt động học của chế phẩm lỏng chứa nước ngay sau khi điều chế})\} \times 100$

[0058]

Ở đây, độ nhớt động học của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được đo ở nhiệt độ đo là 20°C bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde (được sản xuất bởi SOGO LABORATORY GLASS WORKS CO., LTD) theo “Các thí nghiệm thông thường, 2.53 Xác định độ nhớt, 1. Phương pháp 1 Phương pháp thiết bị đo độ nhớt mao dẫn” được quy định trong Dược điển Nhật Bản, Xuất bản lần thứ 16. Độ nhớt động học được đo hai lần cho mỗi mẫu, và giá trị trung bình được xác định làm giá trị đo được. Tương tự, việc đo độ nhớt động học của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde khác và quả cầu B được thể hiện trong Bảng 1, phụ thuộc vào khoảng giá trị đo được của độ nhớt.

[0059]

[Bảng 1]

Khoảng giá trị đo (mm ² /giây)	Số thiết bị đo độ nhớt JIS	Hằng số tương thích (K) của thiết bị đo độ nhớt (mm ² /giây)	Đường kính mao dẫn trong (mm ²)	Thể tích quả cầu B (mL)
lớn hơn hoặc bằng 1 và nhỏ hơn 3	0B	0,005	0,46	3,0
lớn hơn hoặc bằng 3 và nhỏ hơn 6	1	0,01	0,58	4,0
lớn hơn hoặc bằng 6 và nhỏ hơn 11	1C	0,03	0,73	4,0
lớn hơn hoặc bằng 11 và nhỏ hơn 40	1B	0,05	0,88	4,0
lớn hơn hoặc bằng 40 và nhỏ hơn 80	2	0,1	1,03	4,0

[0060]

Kết quả đạt được thể hiện trong Bảng 2. Dựa trên các kết quả này, trong chế phẩm lỏng chứa nước trong đó hypromeloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 cùng có mặt (Ví dụ 1) và chế phẩm lỏng chứa nước trong đó hypromeloza và polyoxyl stearat 40 cùng có mặt (Ví dụ 2), sự giảm độ nhớt sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có thể được ức chế so với trường hợp của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và không chứa chất hoạt động bề mặt không ion (Ví dụ so sánh 1). Mặt khác, trong các chế phẩm lỏng chứa nước mà trong đó polysorbat 80, và polyoxyetylen glyxeryl oleat hoặc polyetylen glycol monooleat cùng có mặt cùng với hypromeloza (các Ví dụ so sánh 2 đến 4), sự giảm độ nhớt sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C là lớn hơn so với chế phẩm lỏng chứa nước ở Ví dụ so sánh 1.

[0061]

Dựa trên các kết quả nêu trên, đã phát hiện ra rằng sự giảm độ nhớt theo thời gian của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza có thể được

ức chế bởi dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen hoặc polyoxyl stearat.

[0062]

[Bảng 2]

		Các ví dụ		Các Ví dụ so sánh			
		1	2	1	2	3	4
Hypromeloza		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		0,1	-	-	-	-	-
Polyoxyl stearat 40		-	0,1	-	-	-	-
Polysorbat 80		-	-	-	0,1	-	-
Polyoxyetylen Glyxeryl Oleat		-	-	-	-	0,1	-
Polyetylen Glycol Monooleat		-	-	-	-	-	0,1
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glucosa		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
l-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Borac		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Độ nhót động học (mm ² /giây)	Ngay sau khi điều chế	2,18	2,20	2,12	2,16	2,25	2,22
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,96	1,98	1,86	1,51	1,75	1,83
Khả năng giữ độ nhót động học (%)		89,9	90,0	87,7	69,9	77,8	82,4

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0063]

Ví dụ thử nghiệm 2: Ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt không ion lên độ nhót của chế phẩm lỏng chứa nước chứa các chất làm đặc khác nhau

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong các Bảng 3 và 4 được trộn theo phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc bằng cách sử dụng bộ lọc màng 0.22 μm , nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước, và độ nhót động học ngay sau khi điều chế, độ nhót động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C và sự duy trì độ nhót động học cho mỗi chế phẩm lỏng chứa nước

được xác định theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

[0064]

Các kết quả đạt được được thể hiện trong các Bảng 3 và 4. Dựa trên các kết quả này, đã khẳng định được việc sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có thể được ức chế ngay cả khi trong chế phẩm lỏng chứa nước mà trong đó hydroxyetyl xenluloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 cùng có mặt. Mặt khác, như được thể hiện từ các Bảng 3 và 4, trong chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza khác với hypromeloza và hydroxyetyl xenluloza, hoặc axit alginic hoặc gôm xanthan, thậm chí bảo quản ở 50°C trong 2 tuần mà không kết hợp chất hoạt động bề mặt không ion, sự giảm độ nhớt động học không được quan sát thấy. Cụ thể hơn, đã phát hiện ra rằng sự giảm độ nhớt động học theo thời gian là vấn đề đặc thù của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và/hoặc hydroxyetyl xenluloza, trong số các chất làm đặc xenluloza.

[0065]

[Bảng 3]

		Ví dụ	Các Ví dụ so sánh		Các ví dụ đối chiếu					
		3	5	6	1	2	3	4	5	6
Hydroxyetyl xenluloza		0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
Hydroxypropyl Xenluloza		-	-	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Natri carmeloza		-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Axit alginic		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gôm xanthan		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		0,1	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-
Polysorbat 80		-	-	0,1	-	-	0,1	-	-	0,1
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glucosa		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
l-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Borac		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Nước tinh khiết		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
Độ nhót động học (mm ² /giây)	Ngay sau khi điều chế	2,57	2,47	2,61	2,12	2,12	2,16	1,27	1,29	1,28
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	2,15	1,96	1,59	2,11	2,11	1,95	1,24	1,24	1,23
Khả năng giữ độ nhót động học (%)		83,7	79,4	60,9	99,5	99,5	90,3	97,6	96,1	96,1

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.
Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0066]

[Bảng 4]

		Các ví dụ đối chiếu					
		7	8	9	10	11	12
Hydroxyetyl xenluloza		-	-	-	-	-	-
Hydroxypropyl Xenluloza		-	-	-	-	-	-
Natri carmelozơ		-	-	-	-	-	-
Axit alginate		0,1	0,1	0,1	-	-	-
Gôm xanthan		-	-	-	0,1	0,1	0,1
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		-	0,1	-	-	0,1	-
Polysorbat 80		-	-	0,1	-	-	0,1
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glucose		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
1-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Borax		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Độ nhớt động học (mm ² /giây)	Ngay sau khi điều chế	1,12	1,13	1,12	1,69	1,49	1,5
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,11	1,11	1,11	1,71	1,51	1,49
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)		99,1	98,2	99,1	101,2	101,3	99,3

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0067]

Ví dụ thử nghiệm 3: Ảnh hưởng của nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion lên độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong các Bảng 5 và 6 được trộn theo phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc bằng cách sử dụng bộ lọc màng 0,22 µm, nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước, và độ nhớt động học ngay sau khi điều chế, độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C và sự duy trì độ nhớt động học cho mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được xác định theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

[0068]

Các kết quả đạt được được thể hiện trong các Bảng 5 và 6. Dựa trên các kết quả này, sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có thể được ức chế một cách hữu hiệu bằng cách kết hợp dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 với nồng độ 0,01 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), cụ thể là 0,1 đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), trong chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza. Cũng như vậy, sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có thể được ức chế một cách hữu hiệu bằng cách kết hợp polyoxyl stearat 40 với nồng độ 0,01 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), cụ thể là 0,1 đến 0,4% (trọng lượng/thể tích), trong chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza. Mặt khác, sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C không có khả năng được ức chế ngay cả khi polysorbat 80 được kết hợp vào với nồng độ 0,05 đến 0,5% (trọng lượng/thể tích) vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza.

[0069]

[Bảng 5]

		Các ví dụ						
		4	5	6	7	8	9	10
Hypromelosa		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glucoza		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
l-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Borac		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Độ nhớt động học (mm ² /giây)	Ngay sau khi điều chế	2,14	2,16	2,18	2,22	2,25	2,24	2,26
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,88	1,90	1,96	2,00	1,74	1,56	1,62
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)		87,9	88,0	89,9	90,1	77,3	69,6	71,7

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0070]

[Bảng 6]

		Các ví dụ										Các Ví dụ so sánh									
		11	12	13	14	15	16	17	7	8	9	10									
Hypromelosa		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1									
Polyoxyl stearat 40		0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	-	-	-	-									
Polysorbat 80		-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,05	0,1	0,5									
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55									
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15									
Glucosa		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005									
1-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01									
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8									
Borac		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05									
Nước tinh khiết		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	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	Phần còn lại	Phần còn lại
Độ nhớt	Ngay sau khi điều chế	2,11	2,19	2,20	2,16	2,26	2,26	2,23	2,17	2,16	2,16	2,23									
động học (mm ² /giây)	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,88	1,93	1,98	1,97	2,08	2,12	1,57	1,96	1,59	1,51	1,73									
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)		89,1	88,1	90,0	91,2	92,0	93,8	70,4	90,3	73,6	69,9	77,6									

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.
Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0071]

Ví dụ thử nghiệm 4: Ảnh hưởng của nồng độ của chất làm đặc xenluloza lên độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza và chất hoạt động bề mặt không ion

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong các Bảng 7 và 8 được trộn theo phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc bằng cách sử dụng bộ lọc màng 0,22 μm , nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước, và độ nhớt động học ngay sau khi điều chế, độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C và sự duy trì độ nhớt động học cho mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được xác định theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

[0072]

Các kết quả đạt được được thể hiện trong các Bảng 7 và 8. Dựa trên các kết quả này, trong chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và không chứa chất hoạt động bề mặt không ion, do nồng độ hypromeloza được tăng lên, sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có xu hướng là đáng kể (các Ví dụ so sánh 11 đến 17), nhưng khi dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 hoặc polyoxyl stearat 40 được kết hợp vào, sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C có thể được ức chế (Các ví dụ 18 đến 31). Mặt khác, cũng dựa trên kết quả của thử nghiệm này, đã khẳng định được rằng sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza không thể được ức chế bằng polysorbat 80 (Các Ví dụ so sánh 18 đến 24).

[0073]

[Bảng 7]

Các Ví dụ so sánh															Các ví dụ									
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24									
		0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5									
Hypromelosa		-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1									
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55									
Natri Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15									
Kali Clorua		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005									
Glucosa		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01									
1-Menthol		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8									
Axit boric		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05									
Borac		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	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại									
Nước tinh khiết		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	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại									
Độ nhớt động học (mm ² /giây)	Ngày sau khi điều chế	1,18	1,51	2,12	4,36	8,61	15,00	27,92	1,17	1,48	2,18	4,45	8,66	15,50	27,93									
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,13	1,41	1,86	3,44	6,54	10,62	18,76	1,14	1,41	1,96	3,66	6,63	11,43	20,20									
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)		95,8	93,4	87,7	78,9	76,0	70,8	67,2	97,4	95,3	89,9	82,2	76,6	73,7	72,3									

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.
Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0074]

[Bảng 8]

	Các ví dụ										Các Ví dụ so sánh									
	25	26	27	28	29	30	31	18	19	20	21	22	23	24						
Hypromelosa	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5						
Polyoxyl stearat 40	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-	-						
Polysorbat 80	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1						
Natri Clorua	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55						
Kali Clorua	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15						
Glucosa	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005						
1-Menthol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01						
Axit boric	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8						
Borac	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05						
Nước tinh khiết	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	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại						
Độ nhớt động học (mm ² /giây)	Ngày sau khi điều chế	1,18	1,51	2,20	4,38	8,62	16,16	28,19	1,19	1,51	4,50	8,83	15,53	26,49						
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,16	1,45	1,98	3,65	6,62	11,71	20,15	1,12	1,25	2,37	3,87	6,00	9,38						
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)	98,3	96,0	90,0	83,3	76,8	72,5	71,5	94,1	82,8	69,9	52,7	43,8	38,6	35,4						

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0075]

Ví dụ thử nghiệm 5: Ảnh hưởng của dung dịch dầu lên độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa chất làm đặc xenluloza và chất hoạt động bề mặt không ion

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong Bảng 9 được trộn theo phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc bằng cách sử dụng bộ lọc màng 0,22 μm , nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước, và độ nhớt động học ngay sau khi điều chế, độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C và sự duy trì độ nhớt động học cho mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được xác định theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

[0076]

Các kết quả đạt được được thể hiện trong Bảng 9. Dựa trên các kết quả này, khi polysorbat 80 được bổ sung vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza, độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C bị giảm (Ví dụ so sánh 2), nhưng sự giảm độ nhớt động học được ức chế bằng cách bổ sung tiếp dầu thầu dầu (Ví dụ đối chiếu 14). Mặt khác, ngay cả khi dầu thầu dầu được bổ sung tiếp vào dung dịch nước chứa hypromeloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60, tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt động học không được quan sát thấy (Ví dụ 32). Có thể đạt được cùng kết quả ngay cả khi dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 được thay thế bằng polyoxyl stearat 40 (Ví dụ 33).

[0077]

[Bảng 9]

		Các ví dụ đối chiếu		Các ví dụ			Ví dụ so sánh
		13	14	32	33	1	2
Hypromeloza		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60		-	-	0,1	-	0,1	-
Polyoxyl stearat 40		-	-	-	0,1	-	0,1
Polysorbat 80		-	0,1	-	-	-	0,1
Dầu thầu dầu		0,01	0,01	0,01	0,01	-	-
Natri Clorua		0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Kali Clorua		0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Glucosa		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
1-Menthol		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Borac		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Nước tinh khiết		Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Độ nhớt động học (mm ² /giây)	Ngay sau khi điều chế	2,22	2,23	2,24	2,22	2,18	2,20
	Sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C	1,89	1,87	1,96	1,98	1,96	1,98
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)		85,1	83,9	87,5	89,2	89,9	90,0

Trong Bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.

Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong Bảng là 7.

[0078]

Ví dụ thử nghiệm 6: Ảnh hưởng của Panthenol, Tetrahydrozolin Hydroclorua, Pyridoxin Hydroclorua, Pranoprofen lên tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt

Các thành phần tương ứng được thể hiện trong Bảng 10 được trộn theo phương pháp thông thường, và được khử trùng-lọc bằng cách sử dụng bộ lọc

màng 0,22 μm , nhờ đó điều chế từng chế phẩm lỏng chứa nước, và độ nhớt động học ngay sau khi điều chế, độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C và sự duy trì độ nhớt động học cho mỗi chế phẩm lỏng chứa nước được xác định theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

[0079]

Các kết quả đạt được được thể hiện trong Bảng 10. Dựa trên các kết quả này, đã phát hiện ra rằng, trong chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 hoặc polyoxyl stearat 40, khi panthenol, tetrahydrozolin hydroclorua, pyridoxin hydroclorua hoặc pranoprofen được kết hợp thêm vào, tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C được nâng cao. Đặc biệt là, cũng đã khẳng định được, trong trường hợp mà panthenol được kết hợp vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và polyoxyl stearat 40, và trường hợp mà pyridoxin hydroclorua được kết hợp vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 hoặc polyoxyl stearat 40, tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt động học sau khi bảo quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C được nâng cao một cách rất đáng kể. Mặt khác, khi một số loại thành phần được lý khác với thành phần nêu trên được bổ sung vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 hoặc polyoxyl stearat 40, chúng không có ảnh hưởng đến tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt động học. Cụ thể hơn, đã xác định được là hiệu quả nâng cao tác dụng ức chế sự giảm độ nhớt động học thể hiện trong ví dụ thử nghiệm này là tác dụng đặc thù được biểu hiện nhờ việc lựa chọn panthenol, tetrahydrozolin hydroclorua, pyridoxin hydroclorua và/hoặc pranoprofen, làm thành phần được lý để bổ sung thêm vào.

[0080]

[Bảng 10]

	Các ví dụ															Ví dụ so sánh
	1	2	34	35	36	37	38	39	40	41						
Hypromelosa	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1						0,1
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60	0,1	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-						-
Polyoxyl stearat 40	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-	0,1						-
Panthenol	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-						-
Tetrahydrozolin Hydrochlorua	-	-	-	-	0,05	0,05	-	-	-	-						-
Pyridoxin Hydrochlorua	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-	-						-
Pranoprofen	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,05						-
Natri Clorua	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55						0,55
Kali Clorua	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15						0,15
Glucoza	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005						0,005
1-Menthol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01						0,01
Axit boric	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8						0,8
Borac	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05						0,05
Nước tinh khiết	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	Phần còn lại						Phần còn lại
	2,18	2,20	2,20	2,21	2,20	2,21	2,19	2,20	2,18	2,21						2,12
	1,96	1,98	2,00	2,12	2,01	2,04	2,09	2,12	2,02	2,04						1,86

	quản 2 tuần ở nhiệt độ 50°C																
Khả năng giữ độ nhớt động học (%)	89,9	90,0	90,9	95,9	91,4	92,3	95,4	96,4	92,7	92,3	87,7						

Trong bảng, đơn vị nồng độ của mỗi thành phần được kết hợp vào là “% (trọng lượng/thể tích)”.
Độ pH của mỗi chế phẩm lỏng chứa nước trong bảng là 7.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa (A) hypromeloza có mức độ thể là 2906 với lượng là 0,1% trọng lượng/thể tích và (B) dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 với lượng là 0,1% trọng lượng/thể tích, và natri clorua với lượng là 0,55% trọng lượng/thể tích, kali clorua với lượng là 0,15% trọng lượng/thể tích, glucoza với lượng là 0,005% trọng lượng/thể tích, l-menthol, và chất đệm borat, trong đó:

chế phẩm này hầu như không chứa chất hoạt động bề mặt không ion khác với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 và dung dịch dầu,

độ nhớt động học ở 20°C đo được bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde là 1,5 đến 2,5 mm²/giây, và

độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5.

2. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa (C) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm panthenol, tetrahydrozolin, pyridoxin, pranoprofen và các muối dược dụng của chúng.

3. Chế phẩm lỏng chứa nước theo các điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa (D) terpenoit.

4. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này là dung dịch nhỏ mắt.

5. Phương pháp ức chế sự giảm độ nhớt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hypromeloza, trong đó phương pháp này bao gồm:

bước cho phép (A) hypromeloza có mức độ thể là 2906 với lượng là 0,1% trọng lượng/thể tích và (B) dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 với lượng là 0,1% trọng lượng/thể tích, natri clorua với lượng là 0,55% trọng lượng/thể tích, kali clorua với lượng là 0,15% trọng lượng/thể tích, glucoza với

lượng là 0,005% trọng lượng/thể tích, l-menthol, và chất đệm borat cùng tồn tại trong chất lỏng chứa nước mà không chứa chất hoạt động bề mặt không ion khác với dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60 và dung dịch dầu;

bước thiết lập độ nhớt động học ở 20°C đo được bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt Ubbelohde là 1,5 đến 2,5 mm²/giây; và

bước thiết lập độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5.