



(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)



1-0031341

(51)<sup>7</sup> A61K 47/06; A61K 47/10; A61K 9/10; (13) B  
A61K 47/14; A61K 47/22; A61K 47/34;  
A61K 47/04; A61K 47/12

(21) 1-2016-02138

(22) 28/11/2014

(86) PCT/JP2014/081551 28/11/2014

(87) WO 2015/080249 A1 04/06/2015

(30) 2013-248029 29/11/2013 JP

(45) 25/03/2022 408

(43) 26/09/2016 342A

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

1-8-1, Tatsumi-nishi, Ikuno-ku, Osaka-shi, Osaka 544-8666 Japan

(72) YAMAGUCHI Satoshi (JP); TSUJI Kazuhiro (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM HỆ NƯỚC ĐỂ SỬ DỤNG TRONG NHÂN KHOA HOẶC SỬ DỤNG TRONG KHOA TAI-HỌNG VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM HỆ NƯỚC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhân khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng, chế phẩm hệ nước này chứa: mỡ khoáng (A); và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm hệ nước và thuốc để phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng dị ứng và chứng khô mắt chứa chế phẩm này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng (chế phẩm hệ nước sử dụng ở mắt hoặc chế phẩm hệ nước sử dụng ở tai).

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các chứng dị ứng được biết là sẽ tiến triển do các nguyên nhân khác nhau chẳng hạn như phấn hoa, bụi, con bét, mốc, lông vật nuôi, kính áp tròng, và mỹ phẩm. Chứng dị ứng tiến triển bởi phấn hoa, trong số các nguyên nhân khác, được biết là dị ứng phấn hoa. Dị ứng phấn hoa tiến triển là kết quả của việc tiếp xúc của màng nhầy hoặc màng tương tự với phấn hoa, mà hoạt động như kháng nguyên, có mặt trong các phấn hoa. Trong những năm gần đây, số người mắc bệnh dị ứng tăng lên, và do đó, mong muốn là phát triển được phẩm có khả năng phòng ngừa chứng dị ứng chẳng hạn như dị ứng phấn hoa, hoặc theo cách khác có khả năng ức chế sự làm trầm trọng của bệnh dị ứng phấn hoa. Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ thuốc nhỏ mắt chứa carboxyvinyl polyme và monoterpen, lượng của chúng được sử dụng với việc tiếp xúc với vị trí được rửa một lần là 500 $\mu$ l hoặc hơn.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế không xét nghiệm của Nhật Bản số 2011-093889

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Thuốc nhỏ mắt được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 có khả năng loại bỏ các vật chất từ bên ngoài chẳng hạn như phấn hoa, bụi, và các mỹ phẩm (ví dụ, thuốc bôi mí mắt, chì kẻ mắt, mỹ phẩm bôi mí mắt, mỹ phẩm lông dùng cho da, mỹ phẩm lông dùng cho da dạng sữa, và kem bôi mắt), dính vào nhãn cầu (đặc biệt là, giác mạc). Trong khi đó, vẫn có mong muốn về phương pháp loại bỏ phấn hoa hoặc tác nhân tương tự theo cách đơn giản hơn và hiệu quả hơn.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng có tác dụng loại bỏ phấn hoa tuyệt vời.

Phương tiện để giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) có khả năng loại bỏ một cách đơn giản và hiệu quả phấn hoa dính vào niêm mạc mắt hoặc mũi.

Mỡ khoáng thuộc loại dầu không phân cực, và là thành phần mà thường được sử dụng chủ yếu để làm chất nền thuốc mỡ. Cũng trong lĩnh vực nhãn khoa, mỡ khoáng thường được sử dụng để làm chất nền thuốc mỡ dùng trong nhãn khoa. Tuy nhiên, không có chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng đã được biết trong các lĩnh vực nhãn khoa và khoa tai-họng. Nghiên cứu được thực hiện bởi các tác giả sáng chế đã cho thấy vấn đề ở chỗ, ví dụ, việc sử dụng chất hoạt động bề mặt làm chất làm hòa tan trong việc bào chế chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng vẫn dẫn đến sự tách ra hoặc kết tủa của lớp dầu, và do đó không có khả năng cho phép mỡ khoáng hòa tan đến mức đủ. Trong khi đó, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) có khả năng ức chế sự tách ra và sự kết tủa của lớp dầu, và do đó, có khả năng làm tăng đáng kể độ tan của mỡ khoáng này.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng chế phẩm hệ nước

chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) có khả năng làm giảm sự tổn thương tế bào do sự căng khô (sự tổn thương do căng khô) ở các tế bào màng nhầy của mắt, mũi và các tế bào tương tự.

Sáng chế được tạo ra trên cơ sở hiểu biết được mô tả ở trên, và được hướng đến, ví dụ, các khía cạnh được thể hiện dưới đây.

[1] Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng, chế phẩm hệ nước này chứa: mỡ khoáng (A); và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

[2] Chế phẩm hệ nước theo mục [1], trong đó được phẩm này còn chứa: vitamin (C) có thể tan trong chất béo hoặc dầu thực vật.

[3] Chế phẩm hệ nước theo mục [1] hoặc [2], chứa: chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số HLB bằng 10 hoặc hơn; và chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) có trị số HLB nhỏ hơn 10.

[4] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [3], trong đó mỡ khoáng (A) là mỡ khoáng trắng.

[5] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [2] đến [4], trong đó vitamin (C) có thể tan trong chất béo hoặc dầu thực vật là hợp chất vitamin E, hợp chất vitamin A, dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu đậu tương, dầu lạc, dầu hạnh nhân ngọt, dầu từ mầm lúa mì, dầu hoa trà, dầu ngô, dầu hạt cải, dầu hướng dương, dầu hạt bông, hoặc dầu cọ.

[6] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [5], trong đó được phẩm này còn chứa: dung dịch đậm (D).

[7] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [6], trong đó độ truyền qua của ánh sáng ở bước sóng 660nm là 60% hoặc cao hơn.

[8] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [7], trong đó hàm lượng của mỡ khoáng (A) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước này là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích.

[9] Chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [8], để sử dụng trong phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng dị ứng.

[10] Thuốc để phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng dị ứng, trong đó thuốc này chứa: chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng, chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

[11] Phương pháp bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) mà được hòa tan và không tách rời, phương pháp này bao gồm bước: kết hợp mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong chế phẩm hệ nước này.

[12] Thuốc để phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng khô mắt, thuốc này chứa: chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

[2-1] Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng, chứa mỡ khoáng (A) và được chứa trong bình chứa có vòi phun.

[2-2] Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng theo mục [2-1], còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

[2-3] Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng theo mục [2-1] hoặc [2-2], trong đó chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng là chế phẩm hệ nước theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [9].

[2-4] Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng theo mục bất kỳ trong số các mục [2-1] đến [2-3], trong đó chế phẩm hệ nước này là thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc rửa mũi.

[2-5] Tác nhân làm dịu bớt hoặc làm giảm sự kích thích khi sử dụng, trong đó tác nhân này bao gồm chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng theo mục bất kỳ trong số các mục [2-1] đến [2-4].

Sáng chế còn được mô tả như thể hiện dưới đây.

[3-1] Phương pháp để phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng dị ứng, phương pháp này bao gồm bước rửa niêm mạc mắt hoặc mũi bằng chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

[3-2] Phương pháp để làm giảm sự tổn thương do căng khô của tế bào niêm mạc ở mắt, phương pháp này bao gồm bước cho chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) tiếp xúc với niêm mạc ở mắt.

[3-3] Phương pháp phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng khô mắt, phương pháp này bao gồm bước cho chế phẩm hệ nước chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) tiếp xúc với niêm mạc ở mắt.

[3-4] Phương pháp làm dịu bớt hoặc làm giảm sự kích thích khi chế phẩm hệ nước được sử dụng cho niêm mạc khoang mũi hoặc sử dụng ở tai, phương pháp này bao gồm việc sử dụng mỡ khoáng (A) trong chế phẩm hệ nước này.

[3-5] Phương pháp theo mục [3-4] còn bao gồm bước bảo quản chế phẩm hệ nước này trong bình chứa có vòi phun.

#### Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế này, chất gây dị ứng, chẳng hạn như phấn hoa, dính vào màng nhầy cục bộ của bề mặt mắt (ví dụ, giác mạc), khoang mũi, hoặc các màng nhầy tương tự có thể được loại bỏ một cách đơn giản và hiệu quả. Do đó, các triệu chứng dị ứng, bao gồm dị ứng phấn hoa, do chất gây dị ứng trên màng nhầy cục bộ của mắt, mũi hoặc các màng nhầy tương tự có thể được phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện hoặc làm giảm một cách hữu hiệu.

Theo sáng chế này, mặc dù chứa mỡ khoáng, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng có thể được cấp trong đó sự tách ra hoặc kết tủa của lớp dầu được ức chế, và do đó độ tan của mỡ khoáng

được làm tăng đáng kể.

Theo sáng chế này, sự tổn thương tế bào do sự căng khô ở các tế bào của các niêm mạc mắt và mũi, bao gồm các tế bào ở giác mạc và các tế bào tương tự, có thể được làm giảm hoặc phòng ngừa. Do đó, việc sạch chất gây dị ứng, chẳng hạn như histamin, do sự kích thích gây ra, mắt khô (tình trạng khô của mắt), và sự tổn thương tế bào do các triệu chứng liên quan đến không khí khô có thể được ức chế, nhờ đó làm cho các tình trạng không thích hợp chẳng hạn như sự trầm trọng của các triệu chứng dị ứng sẽ được làm giảm. Do đó, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng mà được sử dụng một cách dễ dàng và đặc biệt hiệu quả chống lại sự khô mắt và các chứng dị ứng có thể được đề xuất.

Theo sáng chế này, sự kết hợp của mỡ khoáng trong chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng được chứa trong bình chứa có vòi phun có thể đề xuất chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng mà làm giảm sự kích thích khi sử dụng và được sử dụng một cách dễ dàng.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là bộ ảnh chụp mà thể hiện các tính chất ngoại quan của chế phẩm hệ nước của ví dụ tham khảo 1 (trái), và của chế phẩm hệ nước của ví dụ tham khảo 2 (phải), trong ví dụ thử nghiệm tham khảo 1.

Fig.2 là biểu đồ minh họa các khả năng sống được của tế bào trong ví dụ thử nghiệm 3.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Các phương án để thực hiện sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, sáng chế này không bị giới hạn ở các phương án được trình bày dưới đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn vị “%” về hàm lượng là “% trọng lượng/thể tích,” và tương đương với “g/100ml.”

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chữ viết tắt “POE” có nghĩa là polyoxyetylen trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chữ viết tắt “POP” có nghĩa là polyoxypropylen trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, được phẩm để sử dụng trong nhãn khoa bao gồm được phẩm được sử dụng cho các niêm mạc ở mắt, và được phẩm để sử dụng trong khoa tai-họng bao gồm được phẩm được sử dụng cho ít nhất một trong các niêm mạc khoang mũi và tai trừ khi có quy định khác. Được phẩm để sử dụng trong khoa tai-họng tốt hơn nếu là được phẩm để sử dụng cho các niêm mạc khoang mũi

#### [1. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng]

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này chứa mỡ khoáng (A) (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “thành phần (A)”), và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “các thành phần (B)”).

#### Thành phần (A)

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “mỡ khoáng” được dự định để bao gồm mỡ khoáng màu vàng, thu được bằng quá trình tinh chế hỗn hợp của các hydrocarbon thu được từ dầu mỏ, và mỡ khoáng màu trắng, thu được bằng quá trình làm phai màu và quá trình tinh chế thêm.

Mỡ khoáng có bán trên thị trường có thể được sử dụng làm mỡ khoáng không hạn chế. Các ví dụ cụ thể về mỡ khoáng bao gồm, ví dụ, Perfecta, Protopet Alba, Protopet White 1S, White Fonoline, Protopet White 2L, Protopet White 3C, Yellow Fonoline, Protopet Yellow 1E, Protopet Yellow 2A, Protopet Super White (các chất này được sản xuất bởi Witco Corporation), Penreco Ultima, Penreco Super, Penreco Snow, Penreco Regent, Penreco Lily, Penreco

Cream, Penreco Royal, Penreco Blond, Penreco Amber, Penreco 4650, Penreco Snow V, chất nền thuốc mỡ số 4, số 6, số 8 (các chất này được sản xuất bởi Penreco), Perlatum 330, Perlatum 310/410, Perlatum 320/420, Perlatum 321, Perlatum 325/425, Perlatum 325/415 (các chất này được sản xuất bởi IGI), các sản phẩm thuộc dòng thương hiệu Snowwhite chẳng hạn như Snowwhite Spetial và Snowwhite A4, Microwax MA, Sonnecone CM, Sonnecone DM, White Fonoline H, White Protopet 1 SH (các chất này được sản xuất bởi Sonneborn), mỡ khoáng màu trắng được làm phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật Bản (các mỡ khoáng do Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd., NIKKO Pharmaceutical Co., Ltd., v.v. sản xuất), mỡ khoáng màu vàng được làm phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật Bản (các mỡ khoáng do Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd., NIKKO Pharmaceutical Co., Ltd., v.v. sản xuất), Crolatum V (do Croda Japan KK sản xuất), Sunwhite P-1, Sunwhite P-150, Sunwhite P-200, Sunwhite S-200 (các chất này được sản xuất bởi Nikko Rica Corporation), Nomcort W (do The Nisshin OilliO Group, Ltd. sản xuất), và Propeto (do Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất). Các sản phẩm được tinh chế thêm của chúng cũng có thể được sử dụng. Các mỡ khoáng này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Trong số các quan điểm khác, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, mỡ khoáng màu trắng được làm phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, là được ưu tiên.

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này không bị giới hạn cụ thể, và được xác định để thích hợp phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn

khoa hoặc khoa tai-họng. Trong số các quan điểm khác, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, giới hạn dưới của hàm lượng của thành phần (A) được chọn sao cho, ví dụ, tổng hàm lượng của thành phần (A) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là 0,00001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và tốt hơn là 0,0001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,0005% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và đặc biệt tốt hơn nữa là 0,005% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Giới hạn trên của hàm lượng của thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, tổng hàm lượng của thành phần (A) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là 10% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là 5% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, còn tốt hơn nữa là 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, vẫn tốt hơn nữa là 0,05% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và đặc biệt tốt hơn nữa là 0,02% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn. Bất kỳ tổ hợp thích hợp của giới hạn trên và giới hạn dưới này có thể được sử dụng.

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, khoảng cụ thể của hàm lượng của thành phần (A) được chọn sao cho, ví dụ, tổng hàm lượng của thành phần (A) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 1% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích.

## Thành phần (B)

Các chất hoạt động bề mặt không ion không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là chúng có thể sử dụng trong y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt không ion cụ thể bao gồm, ví dụ, các este của axit béo với POE sorbitan, chẳng hạn như POE (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20), POE (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80), POE sorbitan monostearat (polysorbat 60), và POE sorbitan tristearat (polysorbat 65); các POE dầu thầu dầu được hydro hóa, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu được hydro hóa 5, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 10, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 20, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 40, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 50, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 60, và POE dầu thầu dầu được hydro hóa 100; các POE dầu thầu dầu, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu 3, POE dầu thầu dầu 4, POE dầu thầu dầu 6, POE dầu thầu dầu 7, POE dầu thầu dầu 10, POE dầu thầu dầu 13,5, POE dầu thầu dầu 17, POE dầu thầu dầu 20, POE dầu thầu dầu 25, POE dầu thầu dầu 30, POE dầu thầu dầu 35, và POE dầu thầu dầu 50; các polyetylen glycol monostearat, chẳng hạn như polyetylen glycol monostearat (2 EO), polyetylen glycol monostearat (4 EO), polyetylen glycol monostearat (9 EO), polyetylen glycol monostearat (10 EO), polyetylen glycol monostearat (23 EO), polyetylen glycol monostearat (25 EO), polyetylen glycol monostearat (32 EO), polyetylen glycol monostearat (40 EO, polyoxyl 40 stearat), polyetylen glycol monostearat (45 EO), polyetylen glycol monostearat (55 EO), polyetylen glycol monostearat (75 EO), và polyetylen glycol monostearat (140 EO, polyoxyl 140 stearat); các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, chẳng hạn như POE (196)-POP (67) glycol (poloxamer 407, Pluronic F127), và POE (200)-POP (70) glycol; các sản phẩm cộng của etylendiamin và copolyme khối POE-POP, chẳng hạn như poloxamin; các POE alkyl ete, chẳng hạn như các POE (9) lauryl ete; các POE-POP alkyl ete, chẳng hạn như POE (20)-POP (4) xetyl ete; và các POE alkyl phenyl ete, chẳng hạn như POE (10) nonyl phenyl ete; và các

ete tương tự. Các số trong ngoặc đơn là các số mol được thêm vào.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này chứa hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Tổ hợp của các chất hoạt động bề mặt không ion (B) không bị giới hạn cụ thể, nhưng, trên quan điểm đạt được các tác dụng cao hơn theo sáng chế này, tổ hợp này tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) mỗi chất có trị số HLB bằng 10 hoặc hơn, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) mỗi chất có trị số HLB nhỏ hơn 10. Trong trường hợp này, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) (sau đây được gọi chung hoặc đơn giản là “chất hoạt động bề mặt không ion (B-1)”) mỗi chất tốt hơn là có trị số HLB bằng 11 hoặc hơn, và tốt hơn nữa là trị số HLB bằng 13 hoặc hơn; và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) (sau đây được gọi chung hoặc đơn giản là “chất hoạt động bề mặt không ion (B-2)”) mỗi chất tốt hơn là có trị số HLB bằng 8 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là trị số HLB bằng 6 hoặc nhỏ hơn.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số HLB bằng 10 hoặc hơn (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “thành phần (B-1)”) bao gồm, ví dụ, các este của axit béo với POE sorbitan, chẳng hạn như POE (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20), POE (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80), POE sorbitan monostearat (polysorbat 60), và POE sorbitan tristearat (polysorbat 65); các POE dầu thầu dầu được hydro hóa có 20mol etylen oxit hoặc nhiều hơn được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu được hydro hóa 20, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 40, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 50, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 60, và POE dầu thầu dầu được hydro hóa 100; các POE dầu thầu dầu có 23mol etylen oxit hoặc nhiều hơn được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu 25, POE dầu thầu dầu 30, POE dầu thầu dầu 35, và POE dầu thầu dầu 50; các polyetylen glycol monostearat có 7mol etylen oxit hoặc nhiều hơn được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như polyetylen glycol monostearat (9 EO),

polyetylen glycol monostearat (10 EO), polyetylen glycol monostearat (23 EO), polyetylen glycol monostearat (25 EO), polyetylen glycol monostearat (32 EO), polyetylen glycol monostearat (40 EO, polyoxyl 40 stearat), polyetylen glycol monostearat (45 EO), polyetylen glycol monostearat (55 EO), polyetylen glycol monostearat (75 EO), và polyetylen glycol monostearat (140 EO); và POE (196)-POP (67) glycol (poloxamer 407, Pluronic F127), POE (200)-POP (70) glycol, poloxamin, POE (20)-POP (4) xetyl ete, và POE (10) nonyl phenyl ete. Trong số các chất này, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, ưu tiên đối với POE (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80), POE dầu thầu dầu được hydro hóa 40, POE dầu thầu dầu được hydro hóa 60, POE dầu thầu dầu 35, polyoxyl 40 stearat, polyoxyl 140 stearat, POE (196)-POP (67) glycol (poloxamer 407, Pluronic F127), và POE (200)-POP (70) glycol; và POE (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80) và POE dầu thầu dầu được hydro hóa 60 được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) có trị số HLB nhỏ hơn 10 (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “thành phần (B-2)”) bao gồm, ví dụ, các POE dầu thầu dầu được hydro hóa có ít hơn 20mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu được hydro hóa 5 và POE dầu thầu dầu được hydro hóa 10; các POE dầu thầu dầu có ít hơn 23mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như POE dầu thầu dầu 3, POE dầu thầu dầu 4, POE dầu thầu dầu 6, POE dầu thầu dầu 7, POE dầu thầu dầu 10, POE dầu thầu dầu 13,5, POE dầu thầu dầu 17, và POE dầu thầu dầu 20; và các polyetylen glycol monostearat có ít hơn 7mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình, chẳng hạn như polyetylen glycol monostearat (2 EO) và polyetylen glycol monostearat (4 EO). Trong số các chất này, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp

dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, các POE dầu thầu dầu được hydro hóa có ít hơn 20mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình, và các POE dầu thầu dầu có ít hơn 23mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình được ưu tiên; các POE dầu thầu dầu có ít hơn 23mol etylen oxit được bổ sung tính trung bình được ưu tiên hơn; POE dầu thầu dầu 3 và POE dầu thầu dầu 10 được ưu tiên hơn; và POE dầu thầu dầu 3 được đặc biệt ưu tiên.

Hàm lượng của các thành phần (B) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này không bị giới hạn cụ thể, và được xác định để thích hợp phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng. Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, giới hạn dưới của hàm lượng của các thành phần (B) được chọn sao cho, ví dụ, tổng hàm lượng của các thành phần (B) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là 0,0001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và tốt hơn là 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,01% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Giới hạn trên của hàm lượng của các thành phần (B) không bị giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, tổng hàm lượng của các thành phần (B) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là 20% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là 10% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 1% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào

liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, khoảng cụ thể của hàm lượng của các thành phần (B) được chọn sao cho, ví dụ, tổng hàm lượng của các thành phần (B) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 20% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Nếu chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số HLB bằng 10 hoặc hơn, và (B-2) chất hoạt động bề mặt có trị số HLB nhỏ hơn 10 được sử dụng trong tổ hợp, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, các hàm lượng của thành phần (B-1) và của thành phần (B-2) được đưa ra như sau thông qua các ví dụ.

Chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số HLB bằng 10 hoặc hơn: tổng hàm lượng của thành phần (B-1) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 4% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) có trị số HLB nhỏ hơn 10: tổng hàm lượng của thành phần (B-2) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1% trọng

lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng/thể tích.

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (A) và của các thành phần (B) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này được chọn sao cho, ví dụ, tổng lượng các thành phần (B) có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100000 phần theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 10000 phần theo khối lượng, đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (A).

Nếu chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số HLB bằng 10 hoặc lớn hơn và (B-2) chất hoạt động bề mặt có trị số HLB nhỏ hơn 10 được sử dụng trong tổ hợp, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (A) và của các thành phần (B) được đưa ra như sau thông qua các ví dụ.

Tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (B-1) và của thành phần (B-2) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này được chọn sao cho, ví dụ, lượng tổng của thành phần (B-2) có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100000 phần theo khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10000 phần theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000 phần theo khối lượng, đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (B-1).

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự

tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (A) và của thành phần (B-1) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này được chọn sao cho, ví dụ, lượng tổng của thành phần (B-1) có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100000 phần theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 10000 phần theo khối lượng, đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (A).

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (A) và của thành phần (B-2) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này được chọn sao cho, ví dụ, lượng tổng của thành phần (B-2) có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100000 phần theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 10000 phần theo khối lượng, đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (A).

#### Thành phần (C)

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này tốt hơn là còn chứa (C) ít nhất một (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “thành phần (C)”) được chọn từ nhóm bao gồm các vitamin tan trong chất béo và các dầu thực vật. Việc chứa thêm thành phần (C) cho phép đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí

khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này.

Các ví dụ về các vitamin tan trong chất béo cụ thể bao gồm, ví dụ, các hợp chất vitamin E, các hợp chất vitamin A, các dẫn xuất của chúng, và các muối của chúng.

Các hợp chất vitamin E không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là chúng có thể sử dụng trong y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về các hợp chất vitamin E cụ thể bao gồm, ví dụ, các tocopherol, các tocotrienol, các dẫn xuất của chúng, và các muối của chúng. Mỗi tocopherol và tocotrienol có thể là chất đồng phân bất kỳ trong số các đồng phân  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, và  $\delta$ -, và hoặc là chất đồng phân d- hoặc dl. Các ví dụ về các muối của chúng bao gồm, ví dụ, các muối với các axit hữu cơ (các muối lactat, axetat, butyrat, trifloaxetat, fumarat, maleat, tartrat, xitrat, succinat, malonat, metansulfonat, toluensulfonat, tosilat, palmitat, stearat, v.v.); các muối vô cơ (ví dụ, các muối hydroclorua, sulfat, nitrat, hydrobromua, phosphat, v.v.); các muối với các bazơ hữu cơ (ví dụ, các muối với các amin hữu cơ chẳng hạn như metylamin, trietylamin, trietanolamin, morpholin, piperazin, pyrrolidin, các axit amin, tripyridin, picolin, v.v.); và các muối với các bazơ vô cơ (ví dụ, các muối amoni; các muối với các kim loại kiềm chẳng hạn như natri và kali, với các kim loại kiềm thổ chẳng hạn như canxi và magie, và với các kim loại chẳng hạn như nhôm; v.v.). Các ví dụ về các dẫn xuất của chúng bao gồm, ví dụ, các este chẳng hạn như các este với axit axetic, các este với axit nicotinic, các este với axit succinic, và các este với axit linolenic. Các hợp chất vitamin E có thể là tự nhiên hoặc tổng hợp.

Các ví dụ về các hợp chất vitamin E cụ thể hơn bao gồm, ví dụ,  $\alpha$ -tocopherol chẳng hạn như d- $\alpha$ -tocopherol và dl- $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol,  $\delta$ -tocopherol, các este vitamin E axetat (ví dụ, tocopherol axetat), các este vitamin E nicotinat, các este vitamin E succinat, các este vitamin E

linoleat, và các este tương tự. Trong số các chất này, tocopherol axetat (ví dụ, d- $\alpha$ -tocopherol axetat, dl- $\alpha$ -tocopherol axetat, v.v.) được ưu tiên.

Các hợp chất vitamin E này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Các hợp chất vitamin A không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là chúng có thể sử dụng trong y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về các hợp chất vitamin A bao gồm, ví dụ, vitamin A, các hỗn hợp chứa vitamin A (ví dụ, các dầu chứa vitamin A), và các dẫn xuất của chúng có hoạt tính vitamin A. Chú ý rằng dầu chứa vitamin A là dầu béo thu được từ các mô động vật sống dưới nước hoặc động vật tương tự, chứa retinol; phần ngưng tụ của nó; hoặc dầu chứa vitamin A mà dầu thực vật được bổ sung vào nếu thích hợp. Các ví dụ về các hợp chất vitamin A cụ thể bao gồm, ví dụ, sắc tố võng mạc, retinol, axit retinoic, carotin, sắc tố võng mạc được loại hydro, lycopene, các dẫn xuất của chúng, và các muối của chúng (ví dụ, retinol axetat, retinol palmitat, v.v.). Trong số các chất này, retinol axetat và retinol palmitat được ưu tiên. Các hợp chất vitamin A có thể là tự nhiên hoặc tổng hợp.

Các ví dụ về các hợp chất vitamin A bao gồm, ví dụ, este retinol palmitat do DSM sản xuất, 0,550 $\mu$ g chất này tương ứng với 1IU vitamin A. IU là đơn vị quốc tế; trị số được biểu diễn bằng IU có được bằng quy trình được mô tả trong, ví dụ, thử nghiệm vitamin A trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16.

Các hợp chất vitamin A có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Các ví dụ về các dầu thực vật bao gồm, ví dụ, dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu đậu tương, dầu lạc, dầu hạnh nhân ngọt, dầu từ mầm lúa mì, dầu hoa trà, dầu ngô, dầu hạt cải, dầu hướng dương, dầu hạt bông, và dầu cọ. Các dầu thực vật này có thể là các sản phẩm có bán trên thị trường. Các dầu thực vật

này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Thuật ngữ “dầu vừng” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Sesamum* thuộc họ *Pedaliaceae* (ví dụ, *Sesamum indicum* Linne (*Pedaliaceae*)). Dầu vừng có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu vừng được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-1660 đến 1662) có thể thu được bằng cách tinh chế dầu mà thu được bằng phương pháp ép lạnh.

Thuật ngữ “dầu thầu dầu” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Ricinus* thuộc họ *Euphorbiaceae* (ví dụ, *Ricinus communis* Linne (*Euphorbiaceae*)). Dầu thầu dầu có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu thầu dầu được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-3748 đến 3751) có thể thu được bằng cách thu gom dầu sử dụng quy trình nén ép thông thường được sử dụng, loại bỏ cặn dầu bằng cách ly tâm, khử màu dầu tạo ra bằng đất được hoạt hóa, thực hiện quá trình chưng cất bằng hơi nước ở nhiệt độ cao (200 đến 220°C) trong chân không cao, và sau đó thực hiện quá trình khử axit và khử mùi để tinh chế.

Thuật ngữ “dầu oliu” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ quả của thực vật được phân loại vào giống *Olea* thuộc họ *Oleaceae* (ví dụ, *Olea europaea* Linne (*Oleaceae*)). Dầu oliu có thể thu được từ quả bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu oliu được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-1036 đến 1039) có thể thu được bằng cách thu gom dầu bằng phương pháp ép lạnh (quá trình thu gom dầu không gia nhiệt) được thực hiện ngay trên quả chín, thực hiện quá trình lọc cơ học hoặc ly

tâm, và sau đó thực hiện quy trình tinh chế thông thường.

Thuật ngữ “dầu đậu tương” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Glycine* thuộc họ Leguminosae (ví dụ, *Glycine max* Merrill (Leguminosae)). Dầu đậu tương có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu đậu tương được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-2617 đến 2618) có thể thu được bằng cách nghiền và ép bột đậu tương (việc ép lạnh hoặc ép ấm đều có thể sử dụng đối với quy trình sản xuất dầu), và thực hiện phương pháp chiết bằng cách sử dụng dung môi (hexan).

Thuật ngữ “dầu lạc” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Arachis* thuộc họ Leguminosae (ví dụ, *Arachis hypogaea* Linne (Leguminosae)). Dầu lạc có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu lạc được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-5093 to 5095) có thể có được bằng cách xay hạt bằng con lăn, tiếp đó gia nhiệt và nén, và sau đó lọc dầu thu được để tinh chế.

Thuật ngữ “dầu hạnh nhân ngọt” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ nhân hạt của thực vật được phân loại vào giống *Prunus* thuộc họ Rosaceae (ví dụ, giống *Prunus amygdalus* Batsch (Rosaceae), hạnh nhân ngọt). Dầu hạnh nhân ngọt có thể thu được từ nhân hạt giống thực vật này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết (xem, ví dụ, các tá dược trong dược phẩm ở Nhật Bản 2003, trang 93).

Thuật ngữ “dầu từ mầm lúa mì” nói chung chỉ các dầu thực vật có thể thu được từ mầm của thực vật được phân loại vào giống *Triticum* thuộc họ Gramdneae (ví dụ, *Triticum aestivum* Linne (Gramdneae)). Dầu từ mầm lúa mì có thể thu được từ mầm giống thực vật này bằng cách sử dụng phương pháp ép

đã biết và phương pháp tinh chế đã biết (xem, ví dụ, các tá dược trong dược phẩm ở Nhật Bản 2003, trang 306).

Thuật ngữ “dầu hoa trà” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Camellia* thuộc họ Theaceae (ví dụ, *Camellia japonica* Linne (Theaceae)). Dầu hoa trà có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu hoa trà được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-2819 đến 2820) có thể có được bằng cách xay hạt đã làm khô bằng ánh nắng mặt trời hoặc bằng cách nhân tạo, tiếp đó thổi hơi nước, nén, và lọc dầu tạo ra để tinh chế.

Thuật ngữ “dầu ngô” nói chung chỉ các dầu thực vật có thể thu được từ mầm của thực vật được phân loại vào giống *Zea* thuộc họ Gramineae (ví dụ, *Zea mays* Linne (Gramineae)). Dầu ngô có thể thu được từ mầm giống thực vật này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu ngô được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-2986 đến 2988) có thể thu được bằng cách chọn mầm từ các loại ngũ cốc, rửa bằng nước tiếp đó gia nhiệt nhanh và làm khô, nén các mầm tạo ra, và tiếp đó chiết dầu từ bột nhão bằng hexan.

Thuật ngữ “dầu hạt cải” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Brassica* thuộc họ Cruciferae (ví dụ, *Brassica campestris* Linne subsp. *napus* Hooker filius et Anderson var. *nippo-oleifera* Makino (Cruciferae)). Dầu hạt cải có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu hạt cải được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-3239 đến 3240) thường được sản xuất bằng cách gia nhiệt và nén các hạt, thực hiện quá trình chiết bằng dung môi đối với bột nhão, trộn dầu chiết được với dầu nén được để tạo ra dầu

thô, và tinh chế dầu thô thu được.

Thuật ngữ “dầu hướng dương” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Helianthus* thuộc họ Compositae (ví dụ, *Helianthus annuus* Linne (Compositae)). Dầu hướng dương có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết (xem, ví dụ, các tá được trong dược phẩm ở Nhật Bản 2003, trang 523).

Thuật ngữ “dầu hạt bông” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Gossypium* thuộc họ Malvaceae (ví dụ, *Gossypium hirsutum* Linne (Gossypium), hoặc thực vật được phân loại vào giống tương tự (Malvaceae)). Dầu hạt bông có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu hạt bông có thể có được bằng cách tinh chế dầu béo không bay hơi thu được bằng cách thực hiện quá trình ép hoặc quá trình chiết hạt (xem, ví dụ, các tá được trong dược phẩm ở Nhật Bản 2003, trang 710).

Thuật ngữ “dầu cọ” nói chung chỉ các dầu thực vật thu được từ hạt của loài thực vật được phân loại vào giống *Cocos* thuộc họ Palmae (ví dụ, *Cocos nucifera* Linne (Palmae)). Dầu cọ có thể thu được từ hạt này bằng cách sử dụng phương pháp ép đã biết và phương pháp tinh chế đã biết. Ví dụ, dầu cọ được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (xem Phần chú giải trong Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16, C-5017 đến 5019) thu được bằng cách xay cùi dừa khô, tiếp đó nghiền cùi dừa đã xay, thổi hơi nước, nén, và sau đó loại bỏ chất lơ lửng để tinh chế.

Thành phần (C) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng. Thành phần (C) tốt hơn là hợp chất vitamin E, hợp chất vitamin A, dầu vùng, hoặc dầu thầu dầu, tốt hơn nữa là hợp chất vitamin E, dầu vùng, hoặc dầu thầu dầu, và còn tốt hơn nữa là tocopherol axetat hoặc dầu vùng.

Nếu thành phần (C) được sử dụng, giới hạn dưới của hàm lượng của thành phần (C) trong chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tổng hàm lượng của thành phần (C) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là, ví dụ, 0,00001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và tốt hơn là 0,0001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,0005% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,005% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Giới hạn trên của hàm lượng của thành phần (C) không bị giới hạn cụ thể, nhưng trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tổng hàm lượng của thành phần (C) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là, ví dụ, 10% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là 5% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,5% trọng lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phần hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, khoảng cụ thể của hàm lượng của thành phần (C) được chọn sao cho, ví dụ, tổng hàm lượng của thành phần (C) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn

nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 1% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích.

Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ phấn hoa, tác dụng ức chế sự tách ra/sự kết tủa lớp dầu, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến không khí khô, và tác dụng làm giảm sự kích thích khi sử dụng thuốc nhỏ mũi, cao hơn theo sáng chế này, tỷ lệ giữa các lượng của thành phần (A) và của thành phần (C) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này được chọn sao cho, ví dụ, lượng tổng của thành phần (C) có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100000 phần theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 10000 phần theo khối lượng, đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (A).

Thành phần (D)

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này tốt hơn là còn chứa dung dịch đệm (D) (sau đây cũng được gọi một cách đơn giản là “thành phần (D)”). Việc chứa thêm thành phần (D) cho phép đạt được các tác dụng cao hơn theo sáng chế này.

(D) Dung dịch đệm không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về dung dịch đệm (D) cụ thể bao gồm, ví dụ, các dung dịch đệm axit boric, các dung dịch đệm axit phosphoric, các dung dịch đệm axit cacbonic, các dung dịch đệm axit xitric, các dung dịch đệm axit axetic, các dung dịch đệm axit epsilon-aminocaproic, axit aspartic, và aspartat. Trong số các dung dịch đệm này, các dung dịch đệm axit boric, các dung dịch đệm axit phosphoric, các dung dịch đệm axit cacbonic, và các dung dịch đệm axit xitric được ưu tiên.

Các ví dụ về các dung dịch đệm axit boric bao gồm, ví dụ, axit boric, và các muối borat chẳng hạn như các muối borat kim loại kiềm và các muối borat

kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về các dung dịch đệm axit phosphoric bao gồm, ví dụ, axit phosphoric, các muối phosphat chẳng hạn như muối phosphat kim loại kiềm và muối phosphat kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về các dung dịch đệm axit cacbonic bao gồm, ví dụ, axit cacbonic, và các muối cacbonat chẳng hạn như các muối cacbonat kim loại kiềm và các muối cacbonat kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về các dung dịch đệm axit xitric bao gồm, ví dụ, axit xitric, các muối xitrat kim loại kiềm, các muối xitrat kim loại kiềm thổ, và các dung dịch đệm tương tự. Muối borat hoặc phosphat hydrat có thể được sử dụng để làm dung dịch đệm axit boric hoặc dung dịch đệm axit phosphoric, tương ứng. Các ví dụ cụ thể hơn bao gồm các dung dịch đệm axit boric chẳng hạn như, ví dụ, axit boric và các muối của chúng (ví dụ, natri borat, kali tetraborat, kali metaborat, nhôm borat, và borac); các dung dịch đệm axit phosphoric chẳng hạn như, ví dụ, axit phosphoric và các muối của chúng (ví dụ, dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali dihydro phosphat, trinatri phosphat, dikali phosphat, canxi monohydro phosphat, và canxi dihydro phosphat); các dung dịch đệm axit cacbonic chẳng hạn như, ví dụ, axit cacbonic và các muối của chúng (ví dụ, natri bicacbonat, natri cacbonat, nhôm cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, kali bicacbonat, và magie cacbonat); các dung dịch đệm axit xitric chẳng hạn như, ví dụ, axit xitric và các muối của chúng (ví dụ, natri xitrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, và dinatri xitrat); các dung dịch đệm axit axetic chẳng hạn như, ví dụ, axit axetic và các muối của chúng (ví dụ, nhôm axetat, kali axetat, canxi axetat, và natri axetat); và axit aspartic và các muối của chúng (ví dụ, natri aspartat, magie aspartat, và kali aspartat). Các dung dịch đệm này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Trong số các dung dịch đệm nêu trên, các dung dịch đệm axit boric và các dung dịch đệm axit phosphoric là được đặc biệt ưu tiên. Dung dịch đệm axit boric được sử dụng tốt hơn là tổ hợp của axit boric và muối của nó, tốt hơn nữa là tổ hợp của axit boric và muối borat của kim loại kiềm và/hoặc muối borat

của kim loại kiềm thổ, còn tốt hơn nữa là tổ hợp của axit boric và muối borat của kim loại kiềm, và vẫn tốt hơn nữa là tổ hợp của axit boric và borac. Dung dịch đậm axit phosphoric được sử dụng tốt hơn là tổ hợp của dihydrophosphat và hydrophosphat, tốt hơn nữa là tổ hợp của muối dihydrophosphat của kim loại kiềm và muối hydrophosphat của kim loại kiềm, và còn tốt hơn nữa là tổ hợp của natri dihydro phosphat và dinatri hydro phosphat. Trên quan điểm đạt được các tác dụng cao hơn theo sáng chế này, việc sử dụng dung dịch đậm axit boric được đặc biệt ưu tiên.

Nếu thành phần (D) được sử dụng, hàm lượng của thành phần (D) trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như thành phần (D) được sử dụng, các thành phần khác và lượng của chúng, và việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng, và do đó không thể được xác định như là trị số cố định. Tuy nhiên, ví dụ, tổng hàm lượng của thành phần (D) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này tốt hơn là còn chứa hợp chất terpenoit. Hợp chất terpenoit này không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về hợp chất terpenoit này cụ thể bao gồm, ví dụ, menthol, camphor, borneol, geraniol, xineol, xitronelol, menthon, carvon, anethol, eugenol, limonen, linalool, linalyl axetat, và các dẫn xuất của chúng. Mỗi hợp chất terpenoit này có thể là chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân d-, l-, và dl-. Tinh dầu chứa hợp chất terpenoit có thể được sử dụng như hợp chất terpenoit này. Các ví dụ về các tinh dầu này bao gồm, ví dụ, tinh dầu khuynh diệp, tinh dầu chanh, tinh dầu bạc

hà trắng, tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà lục, tinh dầu bạc hà cay, tinh dầu thì là, tinh dầu quế, và tinh dầu hoa hồng. Các hợp chất terpenoit này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Trong số các hợp chất terpenoit này, trên quan điểm đạt được các tác dụng cao hơn theo sáng chế này, ưu tiên đối với dl-menthol, l-menthol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol hoặc geraniol. Các ví dụ về các tinh dầu chứa các hợp chất terpenoit này bao gồm, ví dụ, tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà trắng, tinh dầu bạc hà cay, và tinh dầu long não. Hợp chất terpenoit này được sử dụng tốt hơn nữa là dl-menthol, l-menthol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol geraniol, còn tốt hơn nữa là l-menthol, d-camphor, hoặc dl-camphor, và vẫn tốt hơn nữa là l-menthol.

Nếu hợp chất terpenoit được sử dụng, hàm lượng của hợp chất terpenoit này trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như hợp chất terpenoit này được sử dụng, các thành phần khác và lượng của chúng, và việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng, và do đó không thể được xác định như là trị số cố định. Tuy nhiên, ví dụ, tổng hàm lượng của hợp chất terpenoit này so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 to 3% trọng lượng/thể tích, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này tốt hơn là còn chứa chất làm đặc. Chất làm đặc không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, được dụng (về mặt được

học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về chất làm đặc cụ thể bao gồm, ví dụ, các chất làm đặc trên cơ sở vinyl [ví dụ, (xà phòng hóa hoàn toàn hoặc một phần) rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon (K25, K30, K90,v.v.), và các carboxyvinyl polyme], các chất làm đặc trên cơ sở xenluloza [ví dụ, methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza (2208, 2906, 2910,v.v.), carboxymethyl xenluloza, carboxyetyl xenluloza, nitroxenluloza, và các muối của chúng], polyetylen glycol (macrogol 300, macrogol 400, macrogol 1500, macrogol 4000,v.v.), và các mucopolysacarit [ví dụ, axit chondroitin sulfuric, axit alginic, axit hyaluronic, và các muối của chúng], và các polysacarit [ví dụ, gồm guar, hydroxypropyl gồm guar, gồm arabic, gồm karaya, gồm xanthan, carrageenan, aga, axit alginic,  $\alpha$ -cyclodextrin, dextrin, dextran, tinh bột, chitin và các dẫn xuất của chúng, và chitosan và các dẫn xuất của chúng]. Các ví dụ về các muối của các chất làm đặc bao gồm, ví dụ, các muối với các bazơ vô cơ. Các muối của chất làm đặc tốt hơn là muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ, tốt hơn nữa là muối natri, muối kali, muối canxi, hoặc muối magie, và còn tốt hơn nữa là muối natri. Các chất làm đặc này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Trong số các chất làm đặc này, trên quan điểm đạt được các tác dụng cao hơn theo sáng chế này, các chất làm đặc trên cơ sở vinyl, các chất làm đặc trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, và các mucopolysacarit được ưu tiên. Các ví dụ về các chất làm đặc trên cơ sở vinyl bao gồm, ví dụ, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, và các carboxyvinyl polyme. Các ví dụ về các chất làm đặc trên cơ sở xenluloza bao gồm, ví dụ, methyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, carboxymethyl xenluloza, và các muối của chúng. Các ví dụ về polyetylen glycol bao gồm, ví dụ, macrogol 300 và macrogol 400. Các ví dụ về các mucopolysacarit bao gồm axit chondroitin sulfuric và các muối của chúng, axit alginic và các muối của chúng, và axit hyaluronic và các muối của chúng. Chất

làm đặc được sử dụng tốt hơn nữa là carboxyvinyl polyme, hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyllic, natri alginat, hoặc natri hyaluronat; còn tốt hơn nữa là polyvinyl pyrrolidon (K25 và K90), carboxyvinyl polyme, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza (2208, 2906, và 2910), natri chondroitin sulfat, hoặc natri hyaluronat; và vẫn tốt hơn nữa là hydroxypropyl methyl xenluloza, natri chondroitin sulfat, hoặc natri hyaluronat.

Nếu chất làm đặc được sử dụng, hàm lượng của chất làm đặc trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như chất làm đặc được sử dụng, các thành phần khác và lượng của chúng, và việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng, và do đó không thể được xác định như là trị số cố định. Tuy nhiên, ví dụ, tổng hàm lượng của chất làm đặc so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể còn chứa chất làm đẳng trương. Chất làm đẳng trương không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về chất làm đẳng trương cụ thể bao gồm, ví dụ, dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali dihydro phosphat, natri hydro sulfat, natri sulfat, kali clorua, canxi clorua, natri clorua, magie clorua, kali axetat, natri axetat, natri bicarbonat, natri cacbonat, natri thiosulfat, và magie sulfat. Trong số các chất làm đẳng trương này, ưu tiên đối với kali clorua, canxi clorua, natri clorua, và magie clorua. Các chất làm đẳng trương này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp của

bất kỳ hai hay nhiều trong số chúng.

Nếu chất làm đẳng trương được sử dụng, hàm lượng của chất làm đẳng trương trong chế phẩm hệ nước này để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng theo phương án này phụ thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như chất làm đẳng trương được sử dụng, các thành phần khác và lượng của chúng, và việc sử dụng và dạng bào chế của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng, và do đó không thể được xác định như là trị số cố định. Tuy nhiên, ví dụ, tổng hàm lượng của chất làm đẳng trương so với tổng lượng chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Độ pH của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, dược dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Ví dụ, độ pH của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,5, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8,5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,5, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể được điều chỉnh nếu cần để có tỷ lệ áp suất thẩm thấu nằm trong khoảng chấp nhận được đối với các sinh vật sống. Tỷ lệ áp suất thẩm thấu thích hợp phụ thuộc vào vị trí sử dụng, dạng liều, và/hoặc các yếu tố tương tự, nhưng, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 0,7 đến 5,0, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,9 đến 3,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0. Áp suất thẩm thấu có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng phương pháp đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng muối vô cơ, rượu đa chức, hoặc các chất tương tự. Như được sử dụng trong bản mô tả này, tỷ lệ áp suất thẩm

thấu chỉ tỷ lệ của áp suất thẩm thấu so với 286mOsm (áp suất thẩm thấu của 0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch nước natri clorua) theo Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16. Áp suất thẩm thấu được đo bằng cách sử dụng, để tham khảo, phương pháp xác định nồng độ mol (phương pháp hạ điểm đông đặc) được mô tả trong Dược điển Nhật Bản. Dung dịch chuẩn để đo tỷ lệ áp suất thẩm thấu (0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch nước natri clorua) có thể được điều chế bằng cách làm khô natri clorua (chất thử chuẩn được mô tả trong Dược điển Nhật Bản) trong thời gian nằm trong khoảng từ 40 đến 50 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 500 đến 650°C, để chất tạo ra đến nguội trong bình làm khô (silica gel), cân chính xác 0,900g muối này, và hòa tan nó trong nước tinh khiết để chuẩn bị chính xác 100ml dung dịch; hoặc bằng cách sử dụng dung dịch chuẩn có bán trên thị trường để đo tỷ lệ áp suất thẩm thấu (0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch nước natri clorua).

Ngoài các thành phần được mô tả ở trên, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể chứa lượng thích hợp của các thành phần, trong tổ hợp, được chọn từ các chất có hoạt tính dược lý và các chất có hoạt tính sinh lý khác nhau với lượng mà không làm hỏng tác dụng của sáng chế. Các thành phần này không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng các ví dụ của chúng bao gồm, ví dụ, các hoạt chất trong các thuốc nhãn khoa hoặc tai thanh quản được liệt kê trong các tiêu chuẩn để được chấp nhận thương mại hóa các thuốc không kê đơn 2012 (Biên tập giám sát: Society for Regulatory Science of Medical Products, General Incorporated Association). Các ví dụ về các thành phần được sử dụng trong các thuốc nhãn khoa hoặc khoa tai-họng cụ thể bao gồm, ví dụ, các thành phần được nêu dưới đây.

Các chất chống histamin: ví dụ, iproheptin, diphenhydramin, chlorpheniramin maleat, ketotifen fumarat, olopatadin hydroclorua, và levocabastin hydroclorua.

Chất chống dị ứng: ví dụ, natri cromoglicat, tranilast, và kali pemirolast.

Dược chất steroid: ví dụ, fluticason propionat, fluticason furoat, mometason furoat, beclometason dipropionat, và flunisolid.

Chất làm co mạch (chất làm thông mũi): ví dụ, tetrahydrozolin, naphazolin, epinephrin, ephedrin, metylephedrin, và phenylephrin.

Chất khử trùng: ví dụ, acrinol, xetylpýridini, benzalkoni, benzethoni, chlorhexidin, và polyhexametylen biguanit.

Vitamin: ví dụ, flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, pyridoxin hydroclorua, panthenol, và canxi pantothenat.

Axit amin: ví dụ, kali aspartat, magie aspartat, magie kali aspartat, và axit aminoethyl sulfonic.

Chất chống viêm: ví dụ, axit glycyrrhetic, axit glycyrrhizic, pranoprofen, methyl salixylat, glycol salixylat, allantoin, axit tranexamic, axit  $\epsilon$ -aminocaproic, berberin, natri azulen sulfonat lysozym, và glycyrrhiza.

Chất làm se: ví dụ, hydrozincit, kẽm lactat, và kẽm sulfat.

Chất gây tê cục bộ: ví dụ, lidocain.

Các chất khác: ví dụ, sulfamethoxazol, indometacin, ibuprofen, ibuprofen piconol, bufexamac, butyl flufenamat, bendazac, piroxicam, ketoprofen, felbinac, rễ cây cỏ ngọc, cây dẻ ngựa, và các muối của chúng.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể chứa các lượng thích hợp của một hoặc nhiều chất phụ gia khác nhau, trong tổ hợp, được chọn một cách phù hợp theo cách thông thường, với lượng mà không làm giảm các tác dụng theo sáng chế này phụ thuộc vào đường sử dụng và dạng bào chế của nó. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm, ví dụ, các chất phụ gia khác nhau được liệt kê trong Các tá dược trong doanh nghiệp dược phẩm ở Nhật Bản 2007 (được Hội đồng quốc tế về tá dược dùng trong dược phẩm tại Nhật Bản biên tập). Các ví dụ về các thành

phần thông thường bao gồm các chất phụ gia như được nêu dưới đây.

Chất mang: ví dụ, nước, và các dung môi hệ nước chẳng hạn như etanol chứa nước.

Đường: ví dụ, glucoza.

Rượu đường: ví dụ, xylitol, sorbitol, và manitol. Các chất này có thể là chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân.

Các chất kháng khuẩn, chất khử trùng hoặc các chất kháng vi sinh vật: ví dụ, alkyl diaminoethyl glyxin hydroclorua, natri benzonat, etanol, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, chlorhexidin gluconat, clobutanol, axit sorbic, kali sorbat, natri dehydroaxetat, methyl para-hydroxybenzonat, etyl para-hydroxybenzonat, propyl para-hydroxybenzonat, butyl para-hydroxybenzonat, oxyquinolin sulfat, rượu phenetylic, rượu benzylic, các hợp chất biguanit (cụ thể là, polyhexametylen biguanit, v.v.), và Glokill (tên thương mại, sản phẩm của Rodhia).

Chất tạo chelat: ví dụ, axit etylendiamindiaxetetic (EDDA), axit etylendiamintriaxetetic, axit etylendiamintetraaxetetic (axit edetic, EDTA), axit N-(2-hydroxyethyl)etylendiamintriaxetetic (HEDTA), và axit diethylentriaminpentaaxetetic (DTPA).

Chất làm ổn định: ví dụ, dibutylhydroxytoluen, trometamol, natri formaldehyt sulfoxylat (rongalit), tocopherol, natri pyrosulfit, monoetanol amin, nhôm monostearat, và glyxerin monostearat.

Bazo: ví dụ, octyl dodecanol, titan oxit, kali bromua, parafin lỏng, plastibasor, lanolin, và propylen glycol.

Trong phương án này, thuật ngữ “chế phẩm hệ nước” có nghĩa là được phẩm chứa 50% trọng lượng/thể tích nước hoặc lớn hơn so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước đó. Hàm lượng của nước trong chế phẩm hệ nước tốt hơn là 80% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 90% trọng lượng/thể tích

hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 95% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, và vẫn tốt hơn nữa là 97% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước. Nếu chế phẩm hệ nước là được phẩm để sử dụng trong khoa tai-họng, hàm lượng của nước so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước có thể là 60% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn, hoặc 70% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn. Nước để sử dụng trong chế phẩm hệ nước này không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chấp nhận được về mặt y tế, được dụng (về mặt dược học), hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Các ví dụ về nước này bao gồm, ví dụ, nước cất, nước, nước tinh khiết, nước tinh khiết vô trùng, nước dùng để tiêm, và nước cất dùng để tiêm. Các định nghĩa của nó phù hợp với Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16.

Trong phương án này, chế phẩm hệ nước tốt hơn là chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng, được sử dụng trong lĩnh vực nhãn khoa hoặc khoa tai-họng.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể được bào chế bằng cách bổ sung và trộn các lượng mong muốn của thành phần (A) và thành phần (B), và (các) thành phần khác nếu cần, để thu được các nồng độ mong muốn; cụ thể hơn là, ví dụ, bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các thành phần này trong nước tinh khiết, điều chỉnh độ pH và áp suất thẩm thấu đến trị số định trước, và, nếu cần, khử trùng sản phẩm tạo ra bằng quá trình lọc vô trùng hoặc phương pháp khác. Thành phần (A) và (các) thành phần kỵ nước khác có thể được hòa tan bằng cách bổ sung một cách sơ bộ thành phần (B) hoặc thành phần có tác dụng làm hòa tan, khuấy hỗn hợp tạo ra, và sau đó bổ sung nước tinh khiết.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể ở các dạng bào chế khác nhau phụ thuộc vào việc sử dụng dự định của nó. Các ví dụ về dạng bào chế bao gồm, ví dụ, chế phẩm dạng lỏng và chế phẩm bán rắn (thuốc mỡ, v.v.). Chế phẩm hệ nước để sử dụng

trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này tốt hơn là ở dạng chế phẩm dạng lỏng.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể được sử dụng như, ví dụ, thuốc nhỏ mắt (cũng được gọi là dung dịch dùng cho mắt hoặc thuốc dùng cho mắt; thuật ngữ “thuốc nhỏ mắt” bao gồm các thuốc nhỏ mắt có thể sử dụng được trong khi đeo kính áp tròng), nước mắt nhân tạo, dung dịch rửa mắt (cũng được gọi là thuốc nhỏ mắt thuốc lỏng dùng cho mắt; thuật ngữ “dung dịch rửa mắt” bao gồm dung dịch rửa mắt có thể sử dụng được trong khi đeo kính áp tròng), dung dịch để đeo kính áp tròng, các sản phẩm chăm sóc kính áp tròng (bao gồm, ví dụ, dung dịch khử khuẩn, dung dịch bảo quản, dung dịch làm sạch, và dung dịch bảo quản-làm sạch dùng cho kính áp tròng), thuốc mỡ dùng cho mắt, thuốc nhỏ mũi, dung dịch rửa mũi (cũng được gọi là sản phẩm rửa mũi), thuốc nhỏ vào tai, và các thuốc tương tự. Thuật ngữ “kính áp tròng” bao gồm kính áp tròng mềm và cứng (bao gồm các kính áp tròng cả ion và không ion, và bao gồm cả kính áp tròng gel nước silicon và kính áp tròng gel nước phi silicon).

Trong số các thuốc này, lượng thuốc nhỏ mắt được sử dụng trong mỗi lần dùng là rất nhỏ. Do đó, các biến đổi khác nhau về hàm lượng của thành phần trong chế phẩm được sử dụng trong một lần do sự tách ra hoặc tương tự có tác dụng lớn, và do đó việc duy trì ổn định các thành phần được hòa trộn được đòi hỏi cao. Mặc dù chứa mỡ khoáng, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này cho phép sự tách ra hoặc sự kết tủa lớp dầu sẽ được ức chế, và do đó độ tan của mỡ khoáng sẽ được tăng lên đáng kể. Trên quan điểm của tác dụng này, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể được sử dụng một cách thích hợp để làm thuốc nhỏ mắt.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này được cung cấp như là được chứa trong bình chứa thường được

sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Bình chứa có thể được làm bằng thủy tinh hoặc chất dẻo. Bình chứa có thể là bình chứa trong suốt mà cho phép phần bên trong của bình chứa được nhìn thấy, hoặc bình chứa mờ mà ngăn việc nhìn thấy được phần bên trong của bình chứa. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bình chứa trong suốt” bao gồm cả các bình chứa trong suốt có màu và không có màu. Các chất liệu thành phần của bình chứa bằng chất dẻo không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể là, ví dụ, một trong số polyetylenaphtalat, polyarylat, polyetylenterephtalat, polypropylen, polyetylen, và polyimit, một trong số các copolyme của nó, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất bao gồm các chất liệu này. Các ví dụ về các copolyme này bao gồm các copolyme chứa một trong các đơn vị etylen-2,6-naphtalat, đơn vị arylat, đơn vị etyilenterephtalat, đơn vị propylen, đơn vị etylen, và đơn vị imit.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này độ tan mỡ khoáng được cải thiện, và do đó có hệ số truyền ánh sáng cao. Do đó, để cho phép việc kiểm tra bằng thị giác chế phẩm có hệ số truyền ánh sáng cao, bình chứa trong suốt được sử dụng một cách thích hợp để làm bình chứa để chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này. Việc đựng chế phẩm trong bình chứa trong suốt có hệ số truyền ánh sáng cao cho phép việc kiểm tra các vật chất từ bên ngoài sẽ dễ dàng được thực hiện bằng thị giác. Do đó, chế phẩm hệ nước theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng ở dạng, trong số các quan điểm khác, thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch nhỏ mắt, mà cần kiểm tra các vật chất từ bên ngoài. Ví dụ, hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 660nm của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có thể là 20% hoặc cao hơn, và tốt hơn là 30% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 50% hoặc cao hơn, còn tốt hơn nữa là 60% hoặc cao hơn, vẫn tốt hơn nữa là 70% hoặc cao hơn, vẫn còn tốt hơn nữa là 75% hoặc cao hơn, đặc biệt tốt hơn là 80% hoặc cao hơn, đặc biệt tốt hơn nữa là 85% hoặc cao hơn, vẫn đặc biệt tốt hơn nữa là 90% hoặc cao hơn.

## 2. Phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có tác dụng rửa sạch tác nhân gây dị ứng, chẳng hạn như phấn hoa, dính vào bề mặt của niêm mạc mắt hoặc mũi. Do đó, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này là hữu dụng để phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng.

Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất tác nhân để phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng bao gồm chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng mà chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Phương án khác của sáng chế đề xuất sử dụng mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng để sử dụng trong phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để truyền tác dụng phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng, bao gồm bước bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Ngoài ra, phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm các triệu chứng dị ứng, bao gồm bước rửa niêm mạc ở mắt hoặc ở mũi cần được rửa sử dụng chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Bước rửa này cho phép loại bỏ hiệu quả các chất gây dị ứng (ví dụ, phấn hoa, bụi, con bét, mốc, lông vật nuôi, kính áp tròng, và các mỹ phẩm) có mặt trong niêm mạc ở mắt hoặc ở mũi cần được rửa.

Thành phần (A) và các thành phần (B) và các thành phần, v.v. , của

chúng, các thành phần khác và các thành phần, v.v., của chúng, dạng bào chế và việc dùng chế phẩm hệ nước, v.v., theo mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở trên là như được mô tả trong phần [1. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng].

### 3. Việc làm giảm tổn thương do bị khô của các tế bào miên mạc ở mắt

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có tác dụng làm giảm/phòng ngừa sự tổn thương tế bào do sự căng khô (tổn thương do bị khô). Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất tác nhân để làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào miên mạc ở mắt, chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa mà chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Phương án khác của sáng chế đề xuất sử dụng mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa để sử dụng trong làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào miên mạc ở mắt. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để truyền tác dụng làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào niêm mạc ở mắt cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa, bao gồm bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Ngoài ra, phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào miên mạc ở mắt, bao gồm bước cho, để tiếp xúc với niêm mạc của mắt, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa có thể làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào niêm mạc ở mắt, chẳng hạn như tế bào biểu mô giác mạc, và do đó cũng hữu ích đối với chứng mắt khô (tình trạng khô của mắt). Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất tác nhân để phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng khô mắt, chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa mà chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt

động bề mặt không ion (B). Phương án khác của sáng chế đề xuất sử dụng mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa để sử dụng trong phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng khô mắt. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp tạo tác dụng phòng ngừa, điều trị, cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng khô mắt cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa, bao gồm việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Ngoài ra, phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để phòng ngừa, điều trị, làm cải thiện, hoặc làm giảm triệu chứng mắt khô, bao gồm bước cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B), tiếp xúc với niêm mạc ở mắt.

Thành phần (A) và các thành phần (B) và các thành phần, v.v., của chúng, các thành phần khác và các thành phần, v.v., của chúng, dạng bào chế và việc dùng chế phẩm hệ nước, v.v., theo mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở trên là như được mô tả trong phần [1. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng].

4. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng được chứa trong bình chứa có vòi phun

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng có thể là được chứa trong bình chứa có vòi phun. Trong phương án này, chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng chỉ cần chứa mỡ khoáng (A), và tốt hơn là còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B), và tốt hơn nữa là hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B).

Bình chứa mà chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng có thể là nhiều loại khác nhau chẳng hạn như loại nhỏ, loại bôi, và loại xịt phụ thuộc vào dạng chế tạo của phần vòi. Các bình chứa thuộc loại xịt bao gồm

bình chứa thuốc nhỏ mũi có bơm bằng tay có cơ cấu để xịt chế phẩm hệ nước bằng quá trình vận hành bằng tay của bơm được cấp cùng bình chứa, và loại bình chứa thuốc nhỏ mũi loại khí dung có cơ cấu để xịt tự động chế phẩm hệ nước bằng việc vận hành van cấp cùng bình chứa sau khi nạp đầy bình chứa với chất đẩy chẳng hạn như khí nén (ví dụ, không khí, khí oxy, khí nitơ, khí cacbon dioxit, và khí hỗn hợp). Trên quan điểm đạt được tác dụng loại bỏ chất gây dị ứng, tác dụng làm giảm/phòng ngừa tổn thương tế bào liên quan đến sự căng khô, và tác dụng làm dịu hoặc làm giảm sự kích thích khi dùng cao hơn, loại xịt là được ưu tiên, và loại bơm bằng tay được ưu tiên hơn.

Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất tác nhân làm dịu bớt hoặc làm giảm sự kích thích khi sử dụng, chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng mà chứa mỡ khoáng (A), và được chứa trong bình chứa có vòi phun. Phương án khác của sáng chế đề xuất sử dụng mỡ khoáng (A) trong bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng để làm dịu hoặc làm giảm sự kích thích khi dùng, được chứa trong bình chứa có vòi phun. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để truyền tác dụng làm dịu bớt hoặc làm giảm sự kích thích khi sử dụng cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng, bao gồm việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A), và được chứa trong bình chứa có vòi phun. Ngoài ra, phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để làm dịu hoặc làm giảm sự kích thích khi chế phẩm hệ nước được dùng cho niêm mạc khoang mũi hoặc dùng cho tai, bao gồm bằng cách sử dụng mỡ khoáng (A) trong chế phẩm hệ nước này. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước chứa chế phẩm hệ nước trong bình chứa có vòi xịt.

Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng theo phương án này có tác dụng làm giảm/phòng ngừa sự tổn thương tế bào do sự căng khô (tổn thương do bị khô). Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất tác nhân để làm giảm tổn thương liên quan đến không khí khô của tế bào niêm mạc ở mũi, chứa chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng mà chứa

mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Phương án khác của sáng chế đề xuất sử dụng mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng để làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào niêm mạc ở mũi. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để truyền tác dụng làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào niêm mạc ở mũi cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng, bao gồm việc bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B). Ngoài ra, phương án khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp để làm giảm tổn thương do bị khô của tế bào niêm mạc ở mũi, bao gồm bước cho chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B), tiếp xúc với niêm mạc ở mũi.

Thành phần (A) và các thành phần (B) và các thành phần, v.v., của chúng, và các thành phần khác và các thành phần, v.v., của chúng theo mỗi phương án trong các phương án được mô tả ở trên là như được mô tả trong phần [1. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng].

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế sẽ được mô tả dưới đây với sự tham khảo các ví dụ thử nghiệm. Cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ thử nghiệm này.

#### **Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm rửa phần hoa**

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong Bảng 1 được bào chế. Thành phần dạng dầu và các chất hoạt động bề mặt đầu tiên được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ là 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi các thành phần khác được trộn với hỗn hợp này, và được cho hòa tan. Tiếp

đó, sau khi điều chỉnh độ pH, nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha loãng hỗn hợp đến thể tích định trước. Mỡ khoáng màu trắng được sử dụng là Sunwhite P200 do Nikko Rica Corporation sản xuất.

Dòng tế bào biểu mô giác mạc của người HCE-T (RIKEN BioResource Center, No. RCB1384) được gieo trong đĩa nuôi cấy (24 lỗ, do Corning Japan sản xuất), và được nuôi cấy đến hợp lưu trong các điều kiện 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, và độ ẩm tương đối là 90%. Môi trường nuôi cấy tế bào đã sử dụng được chuẩn bị bằng cách bổ sung FCS (do DS Pharma Co., Ltd. sản xuất), DMSO (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất), EGF tái tổ hợp của người (do R & D sản xuất), và dung dịch chứa insulin của người (do SIGMA sản xuất), vào DMEM/F12 (do INVITROGEN sản xuất) sao cho các hàm lượng của chúng sẽ là 5%, 0,5%, 10ng/ml, và 5µg/ml, tương ứng.

Môi trường nuôi cấy tế bào được loại bỏ ra khỏi mỗi lỗ bằng cách hút, và môi trường nuôi cấy tế bào chứa lượng là 0,5ml có 0,2mg/ml phấn hoa cây ngải (do SIGMA cung cấp, Cat. P9395-1G) được tạo huyền phù trong đó được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau đó, mỗi lỗ được ủ trong các điều kiện 37°C và 5% CO<sub>2</sub> trong thời gian 4 giờ để cho phấn hoa hấp phụ vào các tế bào.

Các chất nổi trên bề mặt được loại bỏ ra khỏi mỗi lỗ bằng cách hút. Tiếp đó, 500µl các chế phẩm hệ nước có hợp phần được nêu trong Bảng 1 (Các ví dụ 1 đến 3 và Ví dụ so sánh 1) lần lượt được thêm vào các lỗ, và các lỗ được lắc ở tốc độ 400 vòng mỗi phút trong thời gian 30 giây. Sau khi chế phẩm hệ nước được loại bỏ ra khỏi mỗi lỗ bằng cách hút, năm hình ảnh hiển vi chuyên dụng được chụp đối với mỗi lỗ, và tổng diện tích của phấn hoa còn lại được xác định bằng cách sử dụng phần mềm phân tích hình ảnh (WinROOF).

Trị số trung bình (4 lỗ) của các diện tích tổng cộng xác định được của phấn hoa còn lại được tính toán đối với mỗi chế phẩm hệ nước. Tỷ lệ của diện tích tổng cộng của phấn hoa còn lại ở mỗi Ví dụ so với diện tích tổng cộng của phấn hoa còn lại ở Ví dụ so sánh 1 được thể hiện là lượng phấn hoa còn lại (%)

trong Bảng 1.

Bảng 1

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)      | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ 1    | Ví dụ 2    | Ví dụ 3    |
|--------------------------------------|-----------------|------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                  | -               | 0,01       | 0,01       | 0,03       |
| Dầu vùng                             | -               | -          | 0,05       | 0,05       |
| Polysorbat 80 (HLB 15)               | 0,2             | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3) | 0,2             | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Natri clorua                         | 0,6             | 0,6        | 0,6        | 0,6        |
| Axit boric                           | 1,2             | 1,2        | 1,2        | 1,2        |
| Borac                                | 0,2             | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Nước tinh khiết                      | Số còn lại      | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                   | 7,25            | 7,26       | 7,28       | 7,26       |
| Lượng phần hoa còn lại (%)           | -               | 90,6       | 43,0       | 24,1       |

So với chế phẩm hệ nước này chỉ hai chất hoạt động bề mặt, các chế phẩm hệ nước chứa thêm mỡ khoáng màu trắng đã thể hiện, ngạc nhiên là, xu hướng về lượng còn lại của phần hoa nhỏ hơn còn lại trên các tế bào biểu mô giác mạc. Cũng đã được chứng minh rằng các chế phẩm hệ nước chứa thêm dầu vùng đều làm giảm đáng kể lượng còn lại của phần hoa, và do đó tác dụng rửa loại phần hoa được cải thiện.

Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1. Thử nghiệm quá trình làm hòa tan (1)

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong Bảng 2 được bào chế. Mỡ khoáng màu trắng hoặc parafin lỏng và polysorbat 80 đầu tiên được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ là 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha loãng hỗn hợp đến thể tích định trước.

Các chế phẩm hệ nước các Ví dụ tham khảo 1 và 2 được đánh giá bằng thị giác ngay sau khi bào chế về sự xuất hiện hay không xuất hiện sự tách lớp dầu theo các tiêu chuẩn sau. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 và Fig.1.

«Các tiêu chuẩn để xác định sự xuất hiện hay không xuất hiện sự tách lớp dầu»

Tuyệt vời: Không có sự tách lớp xuất hiện giữa các lớp dầu và nước thậm chí trong điều kiện tĩnh.

Tốt: Các lớp dầu và nước tách ra khỏi nhau trong điều kiện tĩnh, nhưng trộn lẫn với nhau một cách đồng nhất khi dốc ngược.

Không tốt: Các lớp dầu và nước tách ra khỏi nhau. Không tạo thành hỗn hợp ngay cả khi dốc ngược.

Bảng 2

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích) | Ví dụ tham khảo 1 | Ví dụ tham khảo 2 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| Mỡ khoáng màu trắng             | -                 | 0,01              |
| Parafin lỏng                    | 0,01              | -                 |
| Polysorbat 80 (HLB 15)          | 0,5               | 0,5               |
| Nước tinh khiết                 | Số còn lại        | Số còn lại        |
| Sự tách lớp dầu                 | Tuyệt vời         | Không tốt         |

Cả mỡ khoáng và parafin lỏng đã được biết là các dầu không phân cực, và được sử dụng để tạo ra các thuốc nhỏ mắt, mà đã được phân phối trên thị trường. Như được thể hiện trong Bảng 2, chế phẩm hệ nước này chứa parafin lỏng không có sự tách lớp của lớp dầu, và là trong, nếu polysorbat 80 được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt. Ngược lại, chế phẩm hệ nước này chứa mỡ khoáng màu trắng đã được chứng minh là có khả năng tan rất kém với việc chỉ bổ sung polysorbat 80. Nói cách khác, thậm chí mặc dù mỡ khoáng màu trắng và parafin lỏng đều là các dầu không phân cực, đã chứng minh được rằng mỡ khoáng màu trắng có vấn đề mà parafin lỏng không có với quá trình làm hòa tan.

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm đối với quá trình làm hòa tan

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong các Bảng 3 và 4 được bào chế. Thành phần dạng dầu và các chất hoạt động bề mặt được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ là 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi các thành phần khác được trộn với hỗn hợp này, và được cho hòa tan. Tiếp đó, sau khi điều chỉnh độ pH, nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha

loãng hỗn hợp đến thể tích định trước. Mỡ khoáng màu trắng được sử dụng là Sunwhite P200 do Nikko Rica Corporation sản xuất.

Các chế phẩm hệ nước (các Ví dụ 4 đến 11) được đánh giá về sự xuất hiện hay không xuất hiện sự tách lớp dầu theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1. Hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 660nm của mỗi chế phẩm hệ nước này một ngày sau khi bào chế cũng được xác định sử dụng quang phổ kế (Quang phổ kế UV-VIS UV-2450, do Shimadzu Corporation sản xuất). Hệ số truyền ánh sáng này dùng làm chỉ số độ trong của chế phẩm hệ nước. Các kết quả cũng được thể hiện trong các Bảng 3 và 4.

Bảng 3

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)         | Ví dụ 4    | Ví dụ 5    | Ví dụ 6    | Ví dụ 7    |
|-----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                     | 0,01       | 0,01       | 0,01       | 0,01       |
| Polysorbat 80 (HLB 15)                  | 0,2        | 0,2        | 0,5        | 0,5        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3)    | 0,2        | 0,2        | -          | -          |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 10 (HLB 6,5) | -          | -          | 0,1        | 0,1        |
| Dầu vừng                                | 0,05       | 0,05       | 0,05       | -          |
| Tocopherol axetat                       | -          | -          | -          | 0,05       |
| Axit boric                              | -          | 1,2        | -          | -          |
| Borac                                   | -          | 0,2        | -          | -          |
| Nước tinh khiết                         | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                      | 8,1        | 7,2        | 6,9        | 6,7        |
| Sự tách lớp dầu                         | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  |
| Hệ số truyền (%T: 660nm)                | 91,3       | 95         | 96,1       | 91,1       |

Bảng 4

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)                         | Ví dụ 8    | Ví dụ 9    | Ví dụ 10   | Ví dụ 11   |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                                     | 0,01       | 0,01       | 0,01       | 0,01       |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60 (HLB 14,0) | 0,2        | 0,1        | 0,3        | 0,2        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3)                    | 0,2        | -          | 0,1        | -          |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 10 (HLB 6,5)                 | -          | 0,5        | -          | 0,2        |
| Dầu vừng                                                | 0,05       | 0,05       | 0,05       | 0,05       |
| Nước tinh khiết                                         | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                                      | 8,2        | 8,0        | 8,3        | 8,2        |
| Sự tách lớp dầu                                         | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  |
| Hệ số truyền (%T: 660nm)                                | 75,6       | 25,6       | 52,7       | 29,6       |

Như được thể hiện trong Bảng 3, việc kết hợp polyoxyetylen dầu thầu

dầu 3 hoặc polyoxyetylen dầu thầu dầu 10 ngoài polysorbat 80 cho phép việc bào chế các chế phẩm hệ nước trong không có sự tách lớp dầu. Việc so sánh giữa các kết quả của các Ví dụ 4 và 5 cho thấy rằng việc kết hợp thêm dung dịch đệm axit boric cho phép việc bào chế chế phẩm hệ nước có độ trong cao hơn. Như được thể hiện trong Bảng 4, nếu polyoxyetylen dầu thầu dầu 60 được sử dụng thay cho polysorbat 80, sự kết hợp của polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 hoặc polyoxyetylen dầu thầu dầu 10 cũng cho phép việc bào chế chế phẩm hệ nước mà không có sự tách lớp dầu.

### Ví dụ thử nghiệm 3. Thử nghiệm làm khô tế bào

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong Bảng 5 được bào chế. Thành phần dạng dầu và các chất hoạt động bề mặt được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ là 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi các thành phần khác được trộn với hỗn hợp này, và được cho hòa tan. Tiếp đó, sau khi điều chỉnh độ pH, nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha loãng hỗn hợp đến thể tích định trước. Mỡ khoáng màu trắng được sử dụng là Sunwhite P200 do Nikko Rica Corporation sản xuất, và mỡ khoáng màu vàng được sử dụng là Penreco 4650 do Penreco sản xuất.

Bảng 5

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)      | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ 12   | Ví dụ 13   |
|--------------------------------------|-----------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu vàng                   | -               | 0,01       | -          |
| Mỡ khoáng màu trắng                  | -               | -          | 0,01       |
| Dầu vừng                             | 0,05            | 0,05       | 0,05       |
| Polysorbat 80 (HLB 15)               | 0,3             | 0,3        | 0,3        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3) | 0,15            | 0,15       | 0,15       |
| Polyoxyl 140 stearat (HLB 17,5)      | 0,1             | 0,1        | 0,1        |
| Natri clorua                         | 0,6             | 0,6        | 0,6        |
| Axit boric                           | 1,2             | 1,2        | 1,2        |
| Borac                                | 0,2             | 0,2        | 0,2        |
| Nước tinh khiết                      | Số còn lại      | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                   | 7,2             | 7,2        | 7,2        |

Dòng tế bào biểu mô giác mạc của người HCE-T (RIKEN BioResource

Center, No. RCB1384) được gieo trong đĩa nuôi cấy (96 lỗ, do Corning Japan sản xuất), và được nuôi cấy đến hợp lưu trong các điều kiện 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, và độ ẩm tương đối là 90%. Môi trường nuôi cấy tế bào đã sử dụng được chuẩn bị bằng cách bổ sung FCS (do DS Pharma Co., Ltd. sản xuất), DMSO (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất), EGF tái tổ hợp của người (do R & D sản xuất), và dung dịch chứa insulin của người (do SIGMA sản xuất), vào DMEM/F12 (do INVITROGEN sản xuất) sao cho các hàm lượng , của chúng sẽ là 5%, 0,5%, 10ng/ml, và 5µg/ml, tương ứng.

Môi trường nuôi cấy tế bào được loại bỏ ra khỏi mỗi lỗ bằng cách hút, và 50µl các chế phẩm hệ nước (các Ví dụ 12 đến 13 và Ví dụ so sánh 2) có các hợp phần được thể hiện trong Bảng 5 được bổ sung vào các lỗ thích hợp. Sau đó, mỗi lỗ được ủ trong các điều kiện 37°C và 5% CO<sub>2</sub> trong thời gian 15 phút. Sau khi chế phẩm hệ nước được loại bỏ ra khỏi mỗi lỗ bằng cách hút, sự căng khô được áp dụng bằng cách để các mẫu trong phòng sạch trong thời gian 20 phút, sau khi số lượng các tế bào sống sót được được xác định. Số lượng các tế bào sống sót được được xác định bằng cách bổ sung chất thử để xác định số lượng tế bào sống sót được gọi là Cell Counting Kit-8 (do Dojindo sản xuất) vào mỗi lỗ, ủ các mẫu này ở 37°C và 5% CO<sub>2</sub> trong thời gian 1 giờ, và đo độ hấp thụ ở bước sóng 450nm. Mỗi khả năng sống sót tế bào được xác định sử dụng số các tế bào sống sót được được xác định và số tế bào sống sót của mẫu trắng được xử lý theo cách tương tự với các mô tả trước đó trừ áp dụng sự căng khô. Các kết quả được thể hiện trong Fig.2.

Như được thể hiện trong Fig.2, đã chứng minh được rằng sự kết hợp thêm của mỡ khoáng trong chế phẩm hệ nước trong Ví dụ so sánh 2 cho phép sự chết hoại tế bào do sự căng khô được làm giảm hoặc phòng ngừa một cách đáng kể. Cũng đã được chứng minh rằng, trong số các mỡ khoáng, việc sử dụng mỡ khoáng màu trắng có thể làm giảm hoặc phòng ngừa sự chết hoại tế bào do sự căng khô hơn so với việc sử dụng mỡ khoáng màu vàng.

#### Ví dụ thử nghiệm 4. Đánh giá khả năng sử dụng

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong Bảng 6 được bào chế. Thành phần dạng dầu và các chất hoạt động bề mặt được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ là 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi các thành phần khác được trộn với hỗn hợp này, và được cho hòa tan. Tiếp đó, sau khi điều chỉnh độ pH, nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha loãng hỗn hợp đến thể tích định trước. Mỡ khoáng màu trắng được sử dụng là Sunwhite P200 do Nikko Rica Corporation sản xuất. Mỗi dược phẩm trong số chế phẩm hệ nước được bào chế được nạp vào bình chứa xịt mũi định liều (thuộc loại vận hành bằng tay). Độ nhớt của mỗi dược phẩm trong số các chế phẩm hệ nước này được xác định theo phương pháp thử nghiệm “Nhớt kế quay loại đĩa phẳng-con quay hình nón (Nhớt kế loại đĩa-con quay hình nón)” được mô tả trong phần đo độ nhớt Phương pháp II bằng nhớt kế quay, Xác định độ nhớt, Các thử nghiệm chung của Dược điển Nhật Bản, bản hiệu chỉnh lần thứ 16. Các điều kiện thử nghiệm là như sau.

Nhiệt độ đo: 25°C

Dụng cụ đo: TV-20 (do Toki Sangyo Co., Ltd. sản xuất)

Tốc độ quay: 50 vòng/phút

Rôto: rôto hình nón chuẩn ( $1^{\circ}34' \times R24$ )

Thời gian cài đặt: Độ nhớt sau 3 phút

Chế phẩm hệ nước của Ví dụ 14 được đánh giá về sự xuất hiện hay không xuất hiện sự tách lớp dầu theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1, và về hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 660nm theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm 2.

Bảng 6

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)      | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ 14   |
|--------------------------------------|-----------------|------------|
| Propylen glycol                      | 20              | 20         |
| Polysorbat 80 (HLB 15)               | 0,2             | 0,2        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3) | 0,2             | 0,2        |
| Mỡ khoáng màu trắng                  | -               | 0,01       |
| Dầu vừng                             | 0,05            | 0,05       |
| Polyetylen glycol 4000               | 15              | 15         |
| Axit xitric khan                     | 0,01            | 0,01       |
| Natri xitrat dihydrat                | 0,001           | 0,001      |
| Dinatri edetat hydrat                | 0,1             | 0,1        |
| Dung dịch benzalkoni clorua          | 0,1             | 0,1        |
| Nước tinh khiết                      | Số còn lại      | Số còn lại |
| pH                                   | 6,5             | 6,5        |
| Độ nhớt (mPa.s)                      | 10,7            | 10,8       |
| Sự tách lớp dầu                      | -               | Tuyệt vời  |
| Hệ số truyền (%T: 660nm)             | -               | 95,7       |
| Điểm trung bình                      | 45,6            | 12,0       |

Thử nghiệm để đánh giá cảm giác kích thích do các chế phẩm hệ nước gây ra được tiến hành trên năm đối tượng có tình trạng bệnh lý tốt về các niêm mạc khoang mũi của họ, sử dụng thang điểm tương tự thị giác (VAS). Cụ thể là, các thuốc nhỏ mũi trong Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ 14 được dùng bằng cách sử dụng hai lần xịt của chúng vào trong mỗi lỗ mũi, và cảm giác kích thích được đánh giá ngay sau khi sử dụng liều. Việc đánh giá được tiến hành như sau. Mỗi đối tượng đánh dấu dựa vào mức độ cảm giác kích trên bảng nghiên cứu triệu chứng ở đối tượng có dòng được đánh dấu ở vị trí 100mm, trong phương pháp như vậy mà đánh dấu ở 0mm có nghĩa là không có sự kích thích được cảm nhận thấy, trong khi đánh dấu ở 100mm có nghĩa là phạm vi tác động cao của sự kích thích được cảm nhận thấy. Độ dài này (mm) được đo như là điểm của triệu chứng ở đối tượng, và điểm trung bình đối với năm đối tượng được tính.

Các kết quả cũng được thể hiện trong Bảng 6 đã chứng minh được rằng sự kết hợp mỡ khoáng trong chế phẩm hệ nước này làm dịu bớt sự đau đớn khi dùng. Do đó, đã chứng minh được rằng sự kết hợp mỡ khoáng trong chế phẩm hệ nước để sử dụng trong khoa tai-họng được nạp trong bình chứa dạng xịt làm dịu bớt cảm giác kích thích (sự đau đớn), và do đó có thể tạo ra chế phẩm mà được sử dụng một cách thuận tiện.

Ví dụ thử nghiệm 5. Thử nghiệm đối với quá trình làm hòa tan

Các chế phẩm hệ nước có các hợp phần được thể hiện trong các Bảng 7 và 8 được bào chế. Thành phần dạng dầu và các chất hoạt động bề mặt được khuấy bằng máy khuấy ở điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C, và nước tinh khiết được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp này, sau đó khuấy để trộn. Hỗn hợp này được để nguội về nhiệt độ trong phòng, sau khi các thành phần khác được trộn với hỗn hợp này, và được cho hòa tan. Tiếp đó, sau khi điều chỉnh độ pH, nước tinh khiết được bổ sung tiếp vào để pha loãng hỗn hợp đến thể tích định trước. Mỡ khoáng màu trắng được sử dụng là Sunwhite P200 do Nikko Rica Corporation sản xuất.

Các chế phẩm hệ nước (các Ví dụ 15 đến 27) được đánh giá về sự xuất hiện hay không xuất hiện sự tách lớp dầu theo cách tương tự với Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1. Hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 660nm của mỗi được phẩm trong số các chế phẩm hệ nước này một ngày sau khi bào chế cũng được xác định sử dụng quang phổ kế (Quang phổ kế UV-VIS UV-2450, do Shimadzu Corporation sản xuất). Hệ số truyền ánh sáng này dùng làm chỉ số độ trong của chế phẩm hệ nước. Các kết quả cũng được thể hiện trong các Bảng 7 và 8.

Bảng 7

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)                         | Ví dụ 15   | Ví dụ 16   | Ví dụ 17   | Ví dụ 18   | Ví dụ 19   | Ví dụ 20   |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                                     | 0,1        | 0,001      | 0,01       | 0,01       | 0,01       | 0,01       |
| Polysorbat 80 (HLB 15)                                  | 2          | 0,2        | 0,2        | -          | -          | -          |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60 (HLB 14,0) | -          | -          | -          | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3)                    | 2          | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Dầu vừng                                                | 0,5        | 0,05       | -          | 0,05       | 0,05       | 0,05       |
| Dầu thầu dầu                                            | -          | -          | 0,05       | -          | -          | -          |
| Natri chondroitin sulfat                                | -          | -          | -          | 0,5        | -          | -          |
| Natri hyaluronat                                        | -          | -          | -          | -          | 0,01       | -          |
| Hydroxypropyl metyl xenluloza                           | -          | -          | -          | -          | -          | 0,1        |
| l-Menthol                                               | 0,005      | 0,005      | 0,005      | 0,005      | 0,005      | 0,005      |
| Axit boric                                              | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        |
| Borac                                                   | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,01       | 0,01       | 0,01       |
| Nước tinh khiết                                         | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                                      | 7,2        | 7,2        | 7,2        | 6,0        | 6,0        | 6,0        |
| Độ nhớt (mPa.s)                                         | 1,25       | 1,02       | 1,02       | 1,61       | 2,6        | 2,14       |
| Sự tách lớp dầu                                         | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  |
| Hệ số truyền (%T: 660nm)                                | 65,4       | 92,9       | 38,4       | 93,6       | 93,6       | 93,6       |

Bảng 8

| Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)                         | Ví dụ 21   | Ví dụ 22   | Ví dụ 23   | Ví dụ 24   | Ví dụ 25   | Ví dụ 26   | Ví dụ 27   |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                                     | 0,01       | 0,1        | 0,001      | 0,01       | 0,01       | 0,01       | 0,01       |
| Polysorbat 80 (HLB 15)                                  | 0,2        | 2          | 0,2        | 0,2        | -          | -          | -          |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60 (HLB 14.0) | -          | -          | -          | -          | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (HLB 3)                    | 0,2        | 2          | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Dầu vừng                                                | 0,05       | 0,5        | 0,05       | -          | 0,05       | 0,05       | 0,05       |
| Dầu thầu dầu                                            | -          | -          | -          | 0,05       | -          | -          | -          |
| Natri chondroitin sulfat                                | -          | -          | -          | -          | 0,5        | -          | -          |
| Natri hyaluronat                                        | -          | -          | -          | -          | -          | 0,01       | -          |
| Hydroxypropyl methyl xenluloza                          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | 0,1        |
| Dinatri hydro phosphat                                  | 1          | 1          | 1          | 1          | 0,8        | 0,8        | 0,8        |
| Natri dihydro phosphat                                  | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 1,8        | 1,8        | 1,8        |
| Nước tinh khiết                                         | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại | Số còn lại |
| pH                                                      | 7,2        | 7,2        | 7,2        | 7,2        | 6,0        | 6,0        | 6,0        |
| Độ nhớt (mPa.s)                                         | 1,04       | 1,24       | 1,04       | 1,04       | 1,38       | 2,36       | 2,19       |
| Sự tách lớp dầu                                         | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  | Tuyệt vời  |
| Hệ số truyền (%T: 660nm)                                | 92,6       | 65,7       | 87,7       | 25,2       | 91,3       | 91,3       | 91,3       |

### Các ví dụ bào chế

Các thuốc nhỏ mắt (bao gồm các thuốc có thể sử dụng được trong khi đeo kính áp tròng), các dung dịch rửa mắt, các dung dịch nhiều mục đích (MPSs), các dung dịch để đeo kính áp tròng, và các thuốc nhỏ mũi được bào chế theo các công thức được nêu trong các Bảng 9 đến 11. Tất cả các trị số trong các bảng này được tính theo đơn vị % trọng lượng/thể tích.

Bảng 9

|                                                               | Ví dụ bảo chế<br>1<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>2<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>3<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>4<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>5<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>6<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>7<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>8<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>9<br>Thuốc<br>mắt | Ví dụ bảo chế<br>10<br>Thuốc<br>mắt |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Mỡ khoáng màu trắng                                           | 0,01                               | 0,1                                | 0,5                                | -                                  | 0,01                               | 0,1                                | 0,5                                | -                                  | 0,03                               | 0,0001                              |
| Mỡ khoáng màu vàng                                            | -                                  | -                                  | -                                  | 0,001                              | -                                  | -                                  | -                                  | 0,005                              | -                                  | -                                   |
| Polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat este                    | 0,15                               | 1                                  | 6                                  | -                                  | 0,2                                | 1                                  | 6                                  | -                                  | -                                  | 0,01                                |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60                  | -                                  | 1                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,3                                | -                                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 40                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,01                               | -                                  | 1                                  | -                                  | 0,01                               | -                                  | -                                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 100                 | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3                                  | 0,1                                | -                                  | 6                                  | -                                  | 0,2                                | -                                  | 6                                  | -                                  | 0,3                                | 0,005                               |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 10                                 | -                                  | 1                                  | -                                  | 0,005                              | -                                  | 1                                  | -                                  | 0,005                              | -                                  | -                                   |
| Copolyme khối của polyoxyetylen (196) và polyoxypropylen (67) | -                                  | -                                  | 0,1                                | 0,5                                | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Polyetylen glycol monostearat 40                              | 0,01                               | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Dầu vừng                                                      | 0,05                               | 1                                  | 1                                  | 0,005                              | 0,05                               | -                                  | 1                                  | 1                                  | 0,05                               | 0,03                                |
| Dầu thầu dầu                                                  | -                                  | -                                  | 1                                  | -                                  | -                                  | 1                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Tetrahydrozolin hydroclorua                                   | 0,01                               | -                                  | -                                  | -                                  | 0,005                              | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Naphazolin hydroclorua                                        | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,003                              | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Epinephrin hydroclorua                                        | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,0003                             | -                                  | -                                  | -                                   |
| Phenylephrin hydroclorua                                      | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,01                               | -                                  | -                                   |
| Neostigmin metylsulfat                                        | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Pranoprofen                                                   | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Natri cromoglicat                                             | -                                  | 1                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,05                               | 0,05                                |
| Natri azulen sulfonat                                         | -                                  | -                                  | 0,5                                | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,5                                 |
| Dikali glycyrrhizat                                           | -                                  | -                                  | -                                  | 0,001                              | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Kẽm sulfat                                                    | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,025                              | -                                  | -                                  | -                                   |
| Berberin sulfat                                               | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,25                               | -                                  | -                                   |
| Chlorpheniramin maleat                                        | 0,03                               | 0,02                               | 0,002                              | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 0,03                               | 0,03                                |
| Pyridoxin hydroclorua                                         | 0,1                                | 0,05                               | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| d- $\alpha$ -Tocopherol axetat                                | -                                  | 0,5                                | -                                  | -                                  | 0,05                               | -                                  | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Retinol palmitat                                              | -                                  | -                                  | 60000 đơn vị                       | -                                  | -                                  | 5000 đơn vị                        | -                                  | -                                  | -                                  | -                                   |
| Kali aspartat                                                 | -                                  | -                                  | -                                  | 1,2                                | -                                  | -                                  | 0,01                               | 1                                  | -                                  | -                                   |
| Axit aminoetyl sulfonic                                       | -                                  | -                                  | 1                                  | -                                  | -                                  | -                                  | 1                                  | 0,01                               | -                                  | -                                   |

|                                     |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Natri chondroitin sulfat            | 0,5             | 0,2             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,5             | 0,5             |
| Polyvinyl pyrolidon K25             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 3               | -               |
| Hydroxyetyl xenluloza               | -               | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Hydroxypropyl metyl xenluloza       | -               | -               | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| l-Menthol                           | 0,005           | 0,01            | 0,05            | 0,0001          | -               | -               | -               | -               | -               | 0,01            | 0,005           |
| d-Camphor                           | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,002           |
| dl-Camphor                          | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| d-Borneol                           | -               | 0,002           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Geraniol                            | -               | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Tinh dầu khuynh diệp                | -               | -               | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Tinh dầu bạc hà                     | -               | -               | 0,005           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Axit boric                          | 2               | 0,5             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 2               | 1,5             | 1,5             |
| Borac                               | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | -               | -               | -               | -               | -               | -               | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Natri dihydro phosphat dihydrat     | -               | -               | 1               | -               | 2               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Dinatri hydro phosphat dodecahydrat | -               | -               | Lượng thích hợp | -               | Lượng thích hợp | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Natri xitrat dihydrat               | -               | -               | -               | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | -               | -               | -               | -               | -               |
| Axit xitric khan                    | -               | -               | -               | 1               | -               | 2               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Natri clorua                        | -               | 0,5             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Natri edetat                        | 0,01            | 0,01            | 0,1             | 0,001           | 0,001           | 0,01            | 0,1             | 0,001           | 0,001           | 0,01            | 0,01            |
| Dibutylhydroxytoluen                | 0,005           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,001           | 0,002           | 0,004           |
| Axit clohydric                      | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Natri hydroxit                      | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Nước tinh khiết                     | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| pH                                  | 7               | 5,5             | 8               | 4               | 7               | 6               | 5               | 7,5             | 7               | 6               | 6               |

**Bảng 10**

[illegible]

|                                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Pyridoxin hydroclorua                  | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,1             | 0,1             | 0,05            |
| d- $\alpha$ -Tocopherol axetat         | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,05            | 0,001           |                 | 0,0001          | 0,05            | 0,01            |
| Panthenol                              | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,2             | 0,01            | -               | -               |
| Retinol palmitat                       | -               | -               | -               | -               | -               | 5000 đơn vị     | 50000 đơn vị    | -               | -               | -               | -               | -               |
| Kali aspartat                          | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 1               | 0,01            |
| Axit aminoetyl sulfonic                | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,5             | -               |
| Natri chondroitin sulfat               | 1               | 0,05            | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 1               | 1               | 0,01            | -               | 0,5             | 0,1             | 0,5             |
| Rượu polyvinyl                         | -               | -               | -               | -               | 0,1             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Polyetylen glycol                      | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Metyl xenuloza                         | -               | -               | -               | -               | -               | 1               | 1               | 0,01            | 0,3             | -               | -               | -               |
| Hydroxyetyl xenuloza                   | -               | -               | -               | 0,5             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Hydroxypropyl metyl xenuloza           | -               | -               | -               | -               | 0,5             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| l-Menthol                              | -               | 0,001           | 0,005           | -               | -               | -               | -               | 0,01            | 0,05            | -               | 0,01            | -               |
| d-Camphor                              | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,01            | -               | -               | -               |
| dl-Camphor                             | -               | 0,001           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,05            | -               |
| d-Borneol                              | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,001           | -               | -               | -               | -               |
| Geraniol                               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,001           | -               | -               | -               | -               |
| Tinh dầu chanh                         | -               | -               | -               | 0,001           | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Tinh dầu bạc hà                        | -               | 0,001           | 0,0001          | -               | -               | -               | -               | 0,005           | 0,01            | -               | -               | -               |
| Natri hyaluronat                       | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,1             | 0,00001         | -               | -               | -               | -               |
| Axit boric                             | 2               | 0,5             | 1               | 1               | -               | 1               | 1               | 1               | 1               | 1               | 0,4             | 0,2             |
| Borac                                  | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | -               | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Natri dihydro phosphat dihydrat        | -               | -               | -               | -               | 1               | 0,01            | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Dinatri hydro phosphat dodecahydrat    | -               | -               | -               | -               | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Natri xitrat dihydrat                  | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,01            | -               | -               | -               | -               |
| Axit xitric khan                       | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | Lượng thích hợp | -               | -               | -               | -               |
| Trometamol                             | -               | 0,1             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 1               |
| Propylen glycol                        | -               | -               | -               | -               | 0,1             | -               | -               | 1               | -               | -               | -               | -               |
| Glycerin                               | -               | -               | -               | -               | 1               | 0,1             | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Natri clorua                           | -               | 0,4             | 0,5             | -               | 0,4             | 0,8             | -               | 0,001           | -               | -               | -               | -               |
| Kali clorua                            | -               | -               | 0,1             | -               | 0,05            | 0,1             | -               | 0,6             | -               | -               | -               | -               |
| Dung dịch benzalkoni clorua đậm đặc 50 | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,15            | -               |
| Clobutanol                             | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               | 0,1             | -               | -               | -               |

|                     |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Natri edetat        | 0,1             | 0,0001          | 0,005           | 0,01            | 0,1             | 0,005           | 0,01            | 0,05            | 0,01            |                 |
| Dibutylydroxytoluen | 0,01            | 0,00001         | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |                 |
| Axit clohydric      | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Natri hydrua        | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Nước tinh khiết     | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| pH                  | 5               | 7,5             | 7               | 6               | 5               | 6               | 7,3             | 5               | 7,5             |                 |

Bảng 11

|                                                                  | Ví dụ bảo chế<br>21              | Ví dụ bảo chế<br>22              | Ví dụ bảo chế<br>23                | Ví dụ bảo chế<br>24 | Ví dụ bảo chế<br>25 | Ví dụ bảo chế<br>26 | Ví dụ bảo chế<br>27     | Ví dụ bảo chế<br>28 | Ví dụ bảo chế<br>29 | Ví dụ bảo chế<br>30 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                  | Thuốc nhỏ<br>mắt dùng cho<br>SCL | Thuốc nhỏ<br>mắt dùng cho<br>SCL | Thuốc nhỏ<br>dùng kính áp<br>tròng | MPS                 | MPS                 | Dung<br>rửa mắt     | Dung<br>dịch<br>rửa mắt | Thuốc<br>mũi        | Thuốc<br>mũi        | Thuốc<br>nhỏ<br>mũi |
| Mỡ khoáng màu trắng                                              | 0,0001                           | 0,05                             | 0,01                               | 0,05                | 0,001               | 0,01                | 0,5                     | 0,05                | -                   | 0,01                |
| Mỡ khoáng màu vàng                                               | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | 0,01                | -                   |
| Parafin lỏng                                                     | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | 0,001                   | -                   | -                   | -                   |
| Polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat este                       | 0,01                             | 1,2                              | 0,1                                | 1                   | -                   | 0,2                 | 6                       | 1                   | 0,2                 | -                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60                     | -                                | -                                | 0,1                                | -                   | 0,02                | -                   | -                       | -                   | -                   | 0,2                 |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 40                     | 0,01                             | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 100                    | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 3                                     | -                                | -                                | 0,1                                | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 10                                    | -                                | 0,8                              | -                                  | 1                   | 0,02                | 0,2                 | 6                       | 0,2                 | -                   | 0,2                 |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 35                                    | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | 0,5                     | -                   | 0,2                 | -                   |
| Polyoxyetylen dầu thầu dầu 70                                    | -                                | -                                | 0,1                                | -                   | -                   | -                   | -                       | 0,5                 | -                   | -                   |
| Copolyme khối của polyoxyetylen (196) và<br>polyoxypropylen (67) | -                                | -                                | 0,01                               | -                   | -                   | -                   | 0,5                     | -                   | -                   | -                   |
| Copolyme khối của polyoxyetylen (200) và<br>polyoxypropylen (70) | 0,1                              | -                                | 0,1                                | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Polyetylen glycol monostearat 40                                 | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Polyetylen glycol monostearat 140                                | -                                | 1                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | 0,5                 | -                   |
| Dầu vừng                                                         | 0,001                            | 0,03                             | 0,03                               | 0,03                | 0,03                | 0,03                | 0,03                    | -                   | 0,05                | 0,05                |
| Dầu thầu dầu                                                     | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | 0,05                | -                   | -                   |
| Fluticasone propionat                                            | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | 0,05                | -                   |
| Flunisolide                                                      | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | -                   | -                       | -                   | -                   | 0,025               |
| Dikali glycyrrhizat                                              | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,025               | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Kẽm sulfat                                                       | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,01                | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Berberin sulfat                                                  | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,001               | -                       | -                   | -                   | -                   |
| Chlorpheniramin maleat                                           | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,003               | 0,0001                  | -                   | -                   | -                   |
| Xyanocobalamin                                                   | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,001               | 0,003                   | -                   | -                   | -                   |
| Pyridoxin hydroclorua                                            | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,01                | -                       | -                   | -                   | -                   |
| d-α-Tocopherol axetat                                            | -                                | -                                | -                                  | -                   | -                   | 0,005               | -                       | -                   | -                   | -                   |



|                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Axit clohydric  | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Natri hyđrua    | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| Nước tinh khiết | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp | Lượng thích hợp |
| pH              | 7,5             | 5,5             | 7               | 7,5             | 5,5             | 5,5             | 7,5             | 5,5             | 7,5             | 7,5             | 5,5             | 6               |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng, chế phẩm hệ nước này chứa:

mỡ khoáng (A); và

hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B),

trong đó độ truyền qua của ánh sáng ở bước sóng 660nm là 20% hoặc cao hơn.

2. Chế phẩm hệ nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa:

vitamin (C) có thể tan trong chất béo hoặc dầu thực vật.

3. Chế phẩm hệ nước theo điểm 2, trong đó tổng hàm lượng của thành phần (C) so với tổng lượng của chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc khoa tai-họng nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10% trọng lượng/thể tích.

4. Chế phẩm hệ nước theo điểm 2 hoặc 3, trong đó tổng lượng của thành phần (C) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần (A).

5. Chế phẩm hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này chứa:

chất hoạt động bề mặt không ion (B-1) có trị số cân bằng ưa nước-ưa béo (HLB-Hydrophilic-lipophilic balance) bằng 10 hoặc lớn hơn; và

chất hoạt động bề mặt không ion (B-2) có trị số HLB nhỏ hơn 10.

6. Chế phẩm hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này còn chứa:

dung dịch đậm (D).

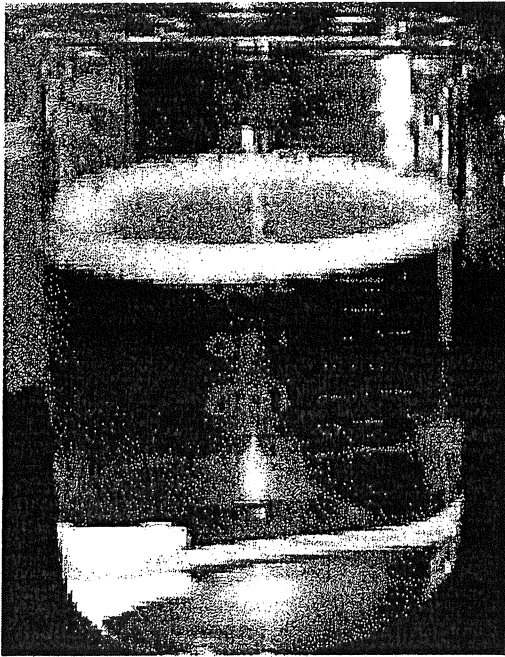
7. Chế phẩm hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó tổng lượng của thành phần (B) nằm trong khoảng từ 1 đến 1000000 phần theo khối lượng đối với mỗi 100 phần theo khối lượng của tổng lượng của thành phần

(A).

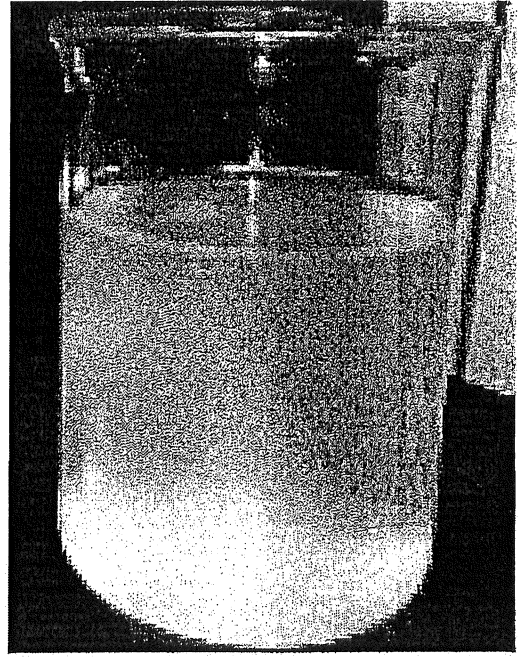
8. Phương pháp bào chế chế phẩm hệ nước để sử dụng trong nhãn khoa hoặc sử dụng trong khoa tai-họng chứa mỡ khoáng (A) mà được hòa tan và không tách rời, phương pháp này bao gồm bước:

kết hợp mỡ khoáng (A) và hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion (B) trong chế phẩm hệ nước này, và

điều chỉnh độ truyền qua của ánh sáng ở bước sóng 660nm của chế phẩm hệ nước là 20% hoặc cao hơn.

*Fig.1*

VÍ DỤ THAM KHẢO 1



VÍ DỤ THAM KHẢO 2

**Fig.2**