



(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)



1-0033702

(51)⁷ A61K 31/07; A61K 47/22; A61K 47/14; (13) B
A61K 27/02; A61K 47/10

(21) 1-2015-01729

(22) 18/05/2015

(30) JP2014-108039 26/05/2014 JP

(45) 25/10/2022 415

(43) 25/12/2015 333A

(73) LION CORPORATION (JP)

3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo, 1308644, Japan

(72) Yoichi ORIHARA (JP).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM LÔNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm lông được tạo ra bằng cách bổ sung vào pha nước một pha dầu mà đã được hòa tan trong nó bao gồm (A) vitamin A, (B) chất hoạt động bề mặt không ion, (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hoá khác với vitamin A, và (D) rượu đa chức và khuấy ở nhiệt độ nhũ tương hóa nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ tương hóa bao gồm các hợp phần từ A tới D, có tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng D/(A+C) nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và có hàm lượng hợp phần B nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích. Khi được bào chế cùng với các thành phần tan trong chất béo như vitamin A, chế phẩm lông này có độ trong suốt cao và có độ hấp thu cao của vitamin A vào các màng nhầy như giác mạc, kết mạc, niêm mạc mũi và niêm mạc hầu họng sao cho các tác dụng của vitamin A được thể hiện một cách tốt hơn. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất các chế phẩm như vậy, trong đó nhiệt độ nhũ tương hóa có thể được giữ ở mức thấp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng chứa vitamin A, và đến phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất hoạt động bề mặt là cần thiết cho quá trình nhũ hóa vitamin A. Patent Nhật No. 5084967 và Công bố đơn Quốc tế WO 2013/183778 mô tả giải pháp nâng cao độ hấp thu vitamin A vào các bề mặt chung kỵ nước bởi việc làm giảm lượng chất hoạt động bề mặt. Tuy nhiên, việc làm giảm một cách đơn thuần lượng chất hoạt động bề mặt sẽ dẫn đến làm giảm độ trong suốt của chế phẩm trình bày nhũ tương, và vì vậy tồn tại mong muốn nhằm nâng cao hơn nữa độ ổn định của chế phẩm trình bày nhũ tương. Ngoài ra, để đảm bảo độ bền của các hoạt chất như vitamin A, cũng được mong muốn nếu hạ thấp nhiệt độ nhũ tương hóa.

Các tài liệu trích dẫn

Tài liệu patent 1: JP-B 5084967

Tài liệu patent 2: WO 2013/183778

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm lỏng, khi được bào chế cùng với các thành phần tan trong chất béo như vitamin A, có độ trong suốt cao và làm tăng độ hấp thu vitamin A vào các màng nhầy như giác mạc, kết mạc, niêm mạc mũi và niêm mạc hầu họng sao cho các tác dụng của vitamin A được thể hiện một cách tốt hơn. Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất các chế phẩm lỏng như vậy có nhiệt độ nhũ tương hóa được duy trì ở mức thấp.

Như một kết quả của các nghiên cứu sâu rộng nhằm các mục đích nêu trên, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách sử dụng, tại thời điểm nhũ tương hóa, một rượu đa chức cùng với một chất hoạt động bề mặt không ion, chế phẩm

lông có độ trong suốt cao được tạo ra, lượng chất hoạt động bề mặt không ion có thể được giảm bớt, và độ hấp thu vitamin A vào các màng nhầy được nâng cao. Tác giả sáng chế cũng đã thấy rằng, khác với tình trạng kỹ thuật trong đó tại thời điểm nhũ tương hóa, đòi hỏi việc phải làm ấm chế phẩm lên tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C và sau đó tiến hành làm nguội sau khi tạo ra, thì việc không đòi hỏi phải có công đoạn như vậy sẽ cho phép quy trình sản xuất được đơn giản hóa và còn có lợi về chi phí năng lượng.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm lông được tạo ra bằng cách bổ sung vào pha nước một pha dầu mà đã được hòa tan trong nó bao gồm (A) vitamin A, (B) chất hoạt động bề mặt không ion, (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A, và (D) rượu đa chức và khuấy ở nhiệt độ nhũ tương hóa nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ tương hóa. Chế phẩm này bao gồm các hợp phần từ A tới D, có tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $D/(A+C)$ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và có hàm lượng hợp phần B nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích.

Theo phương án ưu tiên về chế phẩm lông theo sáng chế, hàm lượng của hợp phần D nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,4% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp phần B là dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, hợp phần C là vitamin E và/hoặc dibutylhydroxytoluen.

Theo một phương án được ưu tiên tiếp theo, hợp phần D là propylen glycol và/hoặc glyxerol.

Chế phẩm lông này thường là thuốc nhỏ mắt.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm lông bao gồm (A) vitamin A, (B) chất hoạt động bề mặt không ion, (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A và (D) rượu đa chức, có tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $D/(A+C)$ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4 và có hàm lượng hợp phần B nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích, phương pháp này bao gồm bước bổ sung vào pha nước một pha dầu mà đã được hòa tan trong nó bao gồm các hợp phần từ A tới D và khuấy ở nhiệt độ nhũ

tương hóa nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ tương hóa.

Chế phẩm lỏng chứa vitamin A theo sáng chế có độ trong suốt cao và có độ hấp thu cao của vitamin A vào các màng nhầy như giác mạc, kết mạc, niêm mạc mũi và niêm mạc hầu họng sao cho các tác dụng của vitamin A được thể hiện một cách tốt hơn. Phương pháp sản xuất chế phẩm lỏng theo sáng chế cho phép nhiệt độ nhũ tương hóa được duy trì ở mức thấp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các mục đích, các dấu hiệu và các ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua phần mô tả chi tiết dưới đây.

Chế phẩm lỏng theo sáng chế được tạo ra bằng cách bổ sung vào pha nước một pha dầu mà đã được hòa tan trong nó bao gồm (A) vitamin A, (B) chất hoạt động bề mặt không ion, (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A và (D) rượu đa chức, và khuấy ở nhiệt độ nhũ tương hóa nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ tương hóa. Chế phẩm này bao gồm các hợp phần từ A tới D, có tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $D/(A+C)$ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và có hàm lượng hợp phần B nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích.

(A) Vitamin A

Vitamin A được lấy làm ví dụ, ngoài chính vitamin A, là các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất vitamin A như các este của axit vitamin A béo. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl panmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoid. Trong số chúng, retinyl panmitat, retinyl axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinyl panmitat được bán với số lượng nói chung nằm trong khoảng từ 1000000 đến 1800000 đơn vị quốc tế (dưới đây được viết tắt là "I.U."). Một ví dụ cụ thể là retinyl panmitat (1740000 I.U.) là có bán của hãng DSM Nutrition Japan K.K.

(C) Các thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với hợp phần A

Các ví dụ về hợp phần C bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các chất

được liệt kê ở dưới. Thành phần tan trong chất béo chống oxy hoá khác với hợp phần A dùng làm hợp phần C có thể là một loại duy nhất được sử dụng một mình hoặc có thể gồm hai hoặc nhiều loại được sử dụng ở dạng kết hợp thích hợp.

Các ví dụ bao gồm các vitamin tan trong chất béo như các vitamin E, các vitamin D và các vitamin K, cũng như các dẫn xuất của nó, các chất chống oxy hóa tan trong chất béo như dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol, và cả axit elagic.

Các ví dụ minh họa về các vitamin E bao gồm tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), tocopherol succinat, và các dẫn xuất của nó. Các ví dụ minh họa về các vitamin D bao gồm cholecalciferol, 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol, và các dẫn xuất của nó. Các ví dụ minh họa về các vitamin K bao gồm phytomenadion và các dẫn xuất của nó. Hợp phần C là tốt hơn là vitamin E và/hoặc dibutylhydroxytoluen.

Hàm lượng kết hợp của các hợp phần A và C, được biểu hiện theo tổng hàm lượng của các hợp phần A và C so với tổng lượng chế phẩm lỏng này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1% khối lượng/thể tích (trong bản mô tả này, thuật ngữ "% khối lượng/thể tích" chỉ số gam của một thành phần cho 100mL chế phẩm, hoặc g/100mL), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,08 đến 0,1% khối lượng/thể tích. Bằng cách thiết lập hàm lượng kết hợp của các hợp phần A và C ít nhất là 0,05% khối lượng/thể tích, sự hấp thu của vitamin A vào các màng nhầy có thể được tăng lên và các tác dụng của A có thể được thể hiện một cách tốt hơn. Mặt khác, bằng cách thiết lập hàm lượng kết hợp này bằng hoặc nhỏ hơn 0,1% khối lượng/thể tích, độ trong suốt tốt hơn có thể thu được.

(B) Chất hoạt động bề mặt không ion

Các ví dụ về hợp phần B bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các chất hoạt động bề mặt không ion như dưới đây, chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp thích hợp của hai hay nhiều chất trong số chúng: các sorbitan axit béo este và các polyoxyetylen sorbitan axit béo este như polyoxyetylen sorbitan monooleat; các đường rượu axit béo este như các sucroza axit béo este; các rượu đa chức axit béo este như các glyxerol axit béo este, các

polyglyxerol axit béo este, các polyoxyetylen glyxerol axit béo este và các polyetylen glycol axit béo este; các chất hoạt động bề mặt dạng ete hoặc dạng este như các polyoxyetylen alkyl ete, các copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen, các polyoxyetylen alkyl phenyl ete và polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa; và các axit béo alkanolamit như axit lauric dietanolamit. Trong số này, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa là được ưu tiên, cùng với polyoxyetylen (60) dầu thầu dầu đã hydro hóa (trong đó số mol polyoxyetylen (EO) được bổ sung là 60) là được ưu tiên nhất. Polyoxyetylen sorbitan axit béo este hoặc copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen có thể được sử dụng cùng với polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa.

Hàm lượng của hợp phần B, so với tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,06 đến 0,08 % khối lượng/thể tích. Với hàm lượng hợp phần B nhỏ hơn 0,05% khối lượng/thể tích, thì độ trong suốt của chế phẩm lỏng sẽ không thỏa đáng, trong khi với hàm lượng lớn hơn 0,15% khối lượng/thể tích, thì sự hấp thu của vitamin A vào các màng nhầy sẽ không thỏa đáng.

Tốt hơn, nếu tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $B/(A+C)$ nằm trong khoảng từ 0,70 đến 2,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,75 đến 1,0. Lý do thiết lập tỷ lệ này nằm trong khoảng nêu trên là để nâng cao hơn nữa độ trong suốt của chế phẩm lỏng và sự hấp thu của vitamin A vào các màng nhầy.

(D) Rượu đa chức

Các ví dụ về hợp phần D bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các rượu đa chức như dưới đây, chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp thích hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng: propylen glycol, glyxerol, erythritol, sorbitol, lactitol, maltitol, manitol, xylitol, polyglyxerol và polyetylen glycol. Trong số này, propylen glycol và glyxerol là được ưu tiên. Trong trường hợp glyxerol, khi điều chế pha dầu trong đó các hợp phần từ A tới D được hòa tan, tốt hơn nếu sử dụng glyxerol bằng cách pha loãng nó bằng nước tới nồng độ nằm trong khoảng từ 60 đến 90% khối lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 70 đến 80% khối lượng, và sau đó bổ sung glyxerol đã được pha loãng này.

Hàm lượng của hợp phần D, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,4% khối lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,27% khối lượng/thể tích. Việc thiết lập hàm lượng của hợp phần D ít nhất là 0,05% khối lượng/thể tích sẽ nâng cao hơn nữa độ trong suốt của chế phẩm lỏng này, và việc thiết lập hàm lượng này bằng hoặc nhỏ hơn 0,4% khối lượng/thể tích sẽ nâng cao hơn nữa sự hấp thu của vitamin A vào các màng nhầy.

Tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $D/(A+C)$ phải nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 3, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 3. Với tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $D/(A+C)$ nhỏ hơn 0,7, thì độ trong suốt của chế phẩm lỏng này sẽ không thỏa đáng, trong khi với mức lớn hơn 4, thì sự hấp thu của vitamin A vào các màng nhầy sẽ không thỏa đáng. Hơn nữa, khi tỷ số này lớn hơn 4, thì hỗn hợp của các thành phần tan trong dầu (các hợp phần A và C), chất hoạt động bề mặt không ion (B) và rượu đa chức (D) dễ bị tách pha, điều này là không được mong muốn cho việc thu được một nhũ tương đồng nhất.

Các thành phần tùy ý

Ngoài các thành phần nêu trên, chế phẩm lỏng theo sáng chế cũng có thể bao gồm các loại thành phần khác thường được đưa vào các chế phẩm để sử dụng trong các màng nhầy, miễn là không làm mất đi các tác dụng có lợi theo sáng chế. Các ví dụ về các thành phần như vậy bao gồm các loại thuốc khác nhau và các chất phụ gia được nêu ở dưới, bất kỳ trong số các loại này có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp thích hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng. Các thành phần được lấy làm ví dụ bao gồm các tác nhân đệm, các chất làm ẩm, đường, các chất bảo quản, các chất điều chỉnh pH, các chất đẳng trương, các chất làm ổn định, các chất làm lạnh, chất làm ẩm và thuốc. Mỗi chất này có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp thích hợp của hai hoặc nhiều trong số chúng, và có thể có mặt với lượng thích hợp.

Các ví dụ minh họa về các tác nhân đệm bao gồm axit boric và các muối của chúng (ví dụ borac), axit xitric và các muối của chúng (ví dụ, natri xitrat),

axit phosphoric và các muối của chúng (ví dụ, đinatri hydro phosphat), axit tartaric và các muối của chúng (ví dụ, natri tartrat), axit gluconic và các muối của chúng (ví dụ, natri gluconat), axit axetic và các muối của chúng (ví dụ, natri axetat), axit cacbonic và các muối của chúng (ví dụ, natri bicarbonat), trometamol, và các axit amin khác nhau (ví dụ, axit E-aminocaproic, kali aspartat, axit aminoethylsulfonic, axit glutamic và natri glutamat). Trong số này, khi xét về mặt có sự kích thích thấp và hiệu quả bảo quản chế phẩm, thì trometamol là được ưu tiên. Bằng cách sử dụng đồng thời cùng với axit boric hoặc borac, thì hiệu quả bảo quản chế phẩm cao nhất được tạo ra. Tốt hơn, nếu lượng tác nhân đệm có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng/thể tích.

Các ví dụ minh họa về các chất làm ẩm bao gồm polyvinylpyrrolidon, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, polyvinyl rượu, polyetylen glycol, natri hyaluronate, natri chondroitin sulfat, axit polyacrylic, polyme carboxyvinyl, axit alginic, carrageenan và gelatin. Tốt hơn, nếu lượng chất làm ẩm có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% khối lượng/thể tích.

Các ví dụ minh họa về đường bao gồm glucoza, xyclodextrin, xylitol, sorbitol và manitol. Chúng có thể ở dưới dạng D, dạng L hoặc dạng DL. Tốt hơn, nếu lượng đường có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% khối lượng/thể tích.

Chất điều chỉnh pH được ưu tiên bao gồm việc sử dụng axit vô cơ hoặc kiềm vô cơ. Ví dụ về axit vô cơ là axit clohydric (loãng). Các ví dụ về kiềm vô cơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat và natri bicarbonat. Trong số này, axit clohydric và natri hydroxit là được ưu tiên. Tốt hơn, nếu độ pH (ở 20°C) của chế phẩm lỏng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,0, tốt hơn

nữa là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,0, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Trong thực tế của sáng chế, việc đo độ pH được tiến hành ở 20°C bằng thăm thấu kế pH (HOSM-1, của hãng DKK-Toa Corporation). Tốt hơn, nếu lượng chất điều chỉnh pH có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% khối lượng/thể tích.

Mặc dù chất bảo quản có thể có mặt với lượng nằm trong một khoảng mà không làm mất đi các tác dụng có lợi của sáng chế để làm giảm đến mức tối thiểu sự kích thích, song cũng có thể tạo ra chế phẩm lỏng theo sáng chế không bao gồm chất bảo quản; tức là, chế phẩm không chứa no chất bảo quản. Các ví dụ minh họa về các chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzetoni clorua, axit sorbic và các muối của chúng, các p-hydroxybenzoat este (ví dụ, metylparaben, etylparaben, propylparaben), chlorhexidin gluconat, thimerosal, rượu phenetyl, alkylđiaminoethylglyxin hydroclorua, polidroni clorua và polyhexanit hydroclorua. Tốt hơn, nếu lượng chất bảo quản có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2% khối lượng/thể tích. Trong trường hợp không bao gồm chất bảo quản, khi xét về khả năng bảo quản, thì được mong muốn nếu bao gồm một hoặc nhiều hợp chất, và tốt hơn là sự kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất, nằm trong số đinatri edetat, axit boric và trometamol. Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm được bao gói vào các vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa có các bộ lọc, thì chế phẩm có thể không cần bao gồm chất bảo quản.

Các ví dụ minh họa về các chất đẳng trương bao gồm natri clorua và kali clorua. Tốt hơn, nếu lượng chất đẳng trương có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% khối lượng/thể tích.

Các ví dụ minh họa về các chất làm ổn định bao gồm đinatri edetat, xyclodextrin, các muối axit lưu huỳnh, và axit ascorbic. Tốt hơn, nếu lượng chất

làm ổn định có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% khối lượng/thể tích, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% khối lượng/thể tích.

Các ví dụ minh họa về các chất làm lạnh bao gồm mentol, camphor, borneol, geraniol, linalool và xineol. Tốt hơn, nếu lượng chất làm lạnh có mặt, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng này, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 2% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% khối lượng/thể tích, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% khối lượng/thể tích, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,3% khối lượng/thể tích.

Các ví dụ minh họa về thuốc (các dược chất) có thể được có mặt một cách thích hợp gồm các thuốc chống sung huyết (ví dụ, naphazolin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, phenylephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua, dlmetyephedrin hydroclorua, tetrahydrozolin nitrat, naphazolin nitrat), các chất kháng viêm/các chất làm se (ví dụ, neostigmin metyl sulfat, axit E-aminocaproic, allantoin, berberin clorua, kẽm sulfat, kẽm lactat, lysozym clorua, đikali glyxyrrhizat, amoni glyxyrrhizat, axit glyxyrrhetinic, metyl salixilat, axit tranexamic, azulen natri sulfonat), các kháng histamin (ví dụ, iproheptin hydroclorua, điphenhydramin hydroclorua, isothipendyl hydroclorua, chiorpheniramin maleat), các vitamin tan trong nước (ví dụ, các dạng hoạt tính của vitamin B₂, vitamin B₆ và vitamin B₁₂), các axit amin (ví dụ, kali L-aspartat, magie L-aspartat, axit aminoethylsulfonic, natri chondroitin sulfat), thuốc sunfa, các chất kháng khuẩn (ví dụ, lưu huỳnh, isopropylmethyphenol, hinokitiol), các thuốc trị dị ứng (ví dụ, axit cromoglyxic, ketotifen fumarat, tranilast), các chất gây tê cục bộ (ví dụ, lidocain hydroclorua, procain hydroclorua, đibucaín hydroclorua), các thuốc làm giãn đồng tử (ví dụ, xyclopentolat hydroclorua, tropicamit), và các chất trị liệu cho bệnh đục thể thủy tinh (ví dụ, pirenoxin, glutathion).

Hàm lượng của các thành phần này được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại chế phẩm và loại thuốc, hàm lượng của mỗi loại thành phần này là

đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật được đề cập. Ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng chế phẩm chữa mắt, thì các thành phần này được có mặt với lượng có thể được chọn một cách thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 30% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm chữa mắt. Hàm lượng của mỗi loại thành phần tính theo tổng lượng chế phẩm chữa mắt cụ thể là như sau.

Nếu thuốc là thuốc chống sung huyết, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,3% khối lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là chất kháng viêm/chất làm se niêm mạc, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 25 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là kháng histamin, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là vitamin tan trong nước, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là axit amin, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là thuốc sunfa hoặc chất kháng khuẩn, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là thuốc trị dị ứng, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích.

Nếu thuốc là chất gây tê cục bộ, thuốc làm giãn đồng tử hoặc chất trị liệu cho bệnh đục thể thủy tinh, thì nó có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% khối lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến

1% khối lượng/thể tích.

Nước được dùng làm dung môi trong pha nước. Nước đã được tinh chế, nước đã được khử trùng hoặc tương tự có thể được sử dụng làm nước, nó được chọn một cách thích hợp tùy theo pha nước. Hàm lượng nước tính theo tổng lượng chế phẩm sẽ phải sao cho tổng lượng chế phẩm đạt 100% (lượng nước được nhắc tới ở dưới là để "tối đủ 100%"), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90 đến 99,999% khối lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 95 đến 99,995% khối lượng/thể tích.

Chế phẩm lỏng theo sáng chế là thích hợp làm chế phẩm dùng cho niêm mạc để cung cấp cho các màng nhầy như giác mạc, kết mạc, niêm mạc mũi và niêm mạc hầu họng. Các chế phẩm được lấy làm ví dụ bao gồm các thuốc chữa mắt, và cụ thể hơn là thuốc nhỏ mắt (ví dụ, thuốc nhỏ mắt thông thường và thuốc nhỏ mắt để sử dụng cùng với kính áp tròng), các thuốc rửa mắt (ví dụ, thuốc rửa mắt thông thường và các thuốc rửa mắt để sử dụng sau khi tháo kính áp tròng), các dung dịch được sử dụng khi đeo kính áp tròng, và các dung dịch được sử dụng khi tháo kính áp tròng; và ngoài ra là thuốc nhỏ mũi, thuốc xịt vào mũi, và thuốc phun xịt qua đường miệng và thuốc phun xịt họng, bao gồm các chế phẩm dùng cho các rối loạn đường miệng và họng. Việc sử dụng làm chế phẩm chữa mắt là được ưu tiên hơn.

Phương pháp sản xuất

Phương pháp sản xuất chế phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm các bước bổ sung vào pha nước một pha dầu có các hợp phần từ A tới D đã được hòa tan trong nó và khuấy ở nhiệt độ nhũ tương hóa nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ tương hóa. Trong thực tế của sáng chế, độ trong suốt của chế phẩm lỏng này được nâng cao hơn nữa bằng cách bổ sung rượu đa chức dùng làm hợp phần D vào hỗn hợp này trước khi nhũ tương hóa chứ không phải là sau khi nhũ tương hóa, và nhờ đó sử dụng rượu đa chức cùng với chất hoạt động bề mặt không ion tại thời điểm nhũ tương hóa.

Một phương pháp sản xuất được ưu tiên hơn được mô tả ở dưới. Các hợp phần từ A tới D được trộn cùng với nhau. Khi glyxerol được dùng làm hợp phần

D, thì tốt hơn nếu sử dụng nó ở dạng dung dịch từ 70 tới 80% khối lượng được tạo ra bằng cách pha loãng glyxerol từ trước bằng nước đã được tinh chế. Hỗn hợp này được hòa tan ở nhiệt độ ít nhất là 50°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60 đến 90°C. Sau khi hòa tan, hỗn hợp đã được hòa tan này được làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 40°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 35°C, nhờ đó cho pha lỏng trong suốt hoặc bán trong suốt (phần pha dầu). Quá trình nhũ tương hóa được tiến hành bằng cách bổ sung phần pha dầu này vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 35°C, trong khi khuấy pha nước. Nhiệt độ nhũ tương hóa theo sáng chế là nhiệt độ của pha nước trước khi bổ sung phần pha dầu. Nhiệt độ nhũ tương hóa sẽ phải là nhiệt độ mà ở đó pha nước không bị đông lạnh và không cản trở cho quá trình nhũ tương hóa. Ở nhiệt độ trên 50°C, pha dầu nhũ tương hóa không thỏa đáng, dẫn đến có thể làm giảm độ trong suốt của chế phẩm trình bày. Tốt hơn, nếu phần pha dầu được bổ sung vào pha nước với lượng chiếm bốn phần năm của toàn bộ pha nước.

Tốt hơn, nếu thời gian khuấy nằm trong khoảng từ 5 đến 60 phút, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 30 phút, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 15 phút. Nếu thời gian khuấy quá ngắn, thì có khả năng xảy ra sự phân tán không đồng đều của pha dầu được bổ sung trong nước pha. Mặt khác, nếu thời gian khuấy quá dài, thì vitamin A có thể bị phân hủy. Các ví dụ về thiết bị khuấy bao gồm các máy khuấy từ và máy khuấy thanh ba cánh. Tốc độ quay tùy thuộc vào loại động cơ của máy khuấy, nhưng tốt hơn là được thiết lập để không xuất hiện sự tạo bọt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ thực hiện sáng chế và các ví dụ so sánh dưới đây được đưa ra để minh họa sáng chế, và không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ dưới đây, trừ khi có chỉ dẫn khác được lưu ý cụ thể, "%" trong các chế phẩm dùng để chỉ % khối lượng/thể tích và "tỷ lệ" dùng để chỉ tỷ lệ theo khối lượng.

Các ví dụ từ 1 tới 14

Các thành phần tan trong chất béo ((A) vitamin A và (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A), (B) chất hoạt động bề mặt không ion và (D) một rượu đa chức được trộn cùng với nhau trước khi nhũ tương hóa và hỗn hợp này được làm ấm tới ít nhất là 50°C và được hòa tan, sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống 25°C, nhờ đó cho pha lỏng trong suốt (phần pha dầu). Sau đó, nó được bổ sung cùng với khuấy vào pha nước ở 25°C trong các Ví dụ từ 1 tới 7 và các Ví dụ từ 10 tới 14, ở 10°C trong Ví dụ 8, và ở 50°C trong Ví dụ 9 (thời gian khuấy trong mỗi trường hợp nằm trong khoảng từ 5 đến 10 phút), và nhờ đó quá trình nhũ tương hóa được tiến hành, cho các chế phẩm lỏng có các thành phần được thể hiện trong các Bảng 1 và 2.

Các ví dụ so sánh 1, 2 và từ 4 tới 7

Việc điều chế được tiến hành theo các ví dụ thực hiện sáng chế (nhiệt độ pha nước, 25°C (nhiệt độ nhũ tương hóa)). Trong các ví dụ so sánh 1, 2 và 4, việc tạo ra sản phẩm không thể thực hiện được do sự phân tách xảy ra ở công đoạn "phần pha dầu" được mô tả ở trên đối với phương pháp sản xuất, dẫn tới không thể đạt được tính đồng nhất.

Ví dụ so sánh 3

Các thành phần tan trong chất béo ((A) vitamin A và (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A) và (B) chất hoạt động bề mặt không ion được trộn cùng với nhau trước khi nhũ tương hóa và hỗn hợp này được làm ấm tới ít nhất là 50°C và được hòa tan. Tiếp theo, để làm nguội hỗn hợp này xuống 25°C và hóa rắn nó, thì trong lúc ở 50°C, hỗn hợp này được bổ sung cùng với khuấy vào pha nước ở 25°C (thời gian khuấy nằm trong khoảng từ 5 đến 10 phút).

Ví dụ so sánh 8

Các thành phần tan trong chất béo ((A) vitamin A và (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa khác với vitamin A) và (B) chất hoạt động bề mặt

không ion được trộn cùng với nhau trước khi nhũ tương hóa và hỗn hợp này được làm ấm tới ít nhất là 50°C và được hòa tan. Tiếp theo, để làm nguội hỗn hợp này xuống 25°C và hóa rắn nó, thì trong lúc ở 50°C, hỗn hợp này được bổ sung cùng với khuấy vào pha nước ở 25°C nước pha, tiếp đó (D) một rượu đa chức được bổ sung vào cùng với khuấy (thời gian khuấy nằm trong khoảng từ 5 đến 10 phút).

Việc đánh giá chế phẩm thu được được tiến hành như được mô tả ở dưới.

Độ trong suốt của chế phẩm trình bày

Độ truyền qua ánh sáng (%) của chế phẩm lỏng ngay sau khi được tạo ra được đo ở bước sóng 600nm nhờ sử dụng phổ quang kế Hitachi U-3310. Độ trong suốt của chế phẩm được đánh giá như ở dưới dựa trên cơ sở độ truyền qua.

Tiêu chí đánh giá độ trong suốt

4: Độ truyền qua bằng hoặc trên 80%

3: Độ truyền qua ít nhất là 70% nhưng dưới 80%

2: Độ truyền qua ít nhất là 60% nhưng dưới 70%

1: độ truyền qua dưới 60% hoặc sự phân tách xảy ra (*nổi lên các giọt dầu, nhũ tương hóa không đều)

*Nổi lên các giọt dầu: Nhìn thấy được các hạt có kích thước bằng hoặc lớn hơn 1mm.

Mức độ bằng hoặc trên 3 là có thể chấp nhận được.

Mức độ hấp thu vitamin A (%)

(i) Silicagel C8 được rửa bằng nước để loại bỏ các vụn bề mặt, và được làm khô.

(ii) Silicagel C8 (0,2g) được phân tán trong 10mL mẫu và được khuấy trong 10 phút.

(iii) Silicagel và mẫu được tách bằng cách lọc, và lượng vitamin A trong phần dịch lọc và lượng vitamin A trong mẫu trước khi gây ra sự hấp thu được đo bằng quang phổ UV.

(iv) Lượng vitamin A thu được được so sánh, và mức độ hấp thu vitamin A (%) được tính toán.

*Silicagel C8: Vật liệu nhồi Septra™ C8 của hãng Phenomenex Inc. (đường kính

hạt: 50 μ m; đường kính lỗ rỗng: 65A $^{\circ}$)

Các điều kiện đo độ hấp thu:

Thiết bị: MultiSpec-1500
(Shimadzu Corporation)

Bước sóng đo: 330nm

Nhiệt độ đo: nhiệt độ trong phòng

Độ hấp thu (%) được đánh giá theo các tiêu chí dưới đây.

Tiêu chí đánh giá

3: Độ hấp thu bằng hoặc trên 70%

2: Độ hấp thu ít nhất là 60% nhưng dưới 70%

1: Độ hấp thu dưới 60%

Mức độ bằng hoặc trên 2 là có thể chấp nhận được.

Bảng 1

Chế phẩm (% khối lượng/thể tích)		Ví dụ						
		1	2	3	4	5	6	7
(A)	Retinyl panmitat	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
(C)	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04
	đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa	0,08	0,08	0,08	0,08	0,14	0,06	0,05
(D)	Propylen glycol	0,32	0,24	0,16	0,06	0,24	0,24	0,21
Nước đã được tinh chế		tối đủ 100%						
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Nhiệt độ nhũ tương hóa		25°C	25°C	25°C	25°C	25°C	25°C	25°C
A+C		0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07
D/(A+C)		4,0	3,0	2,0	0,8	3,0	3,0	3,0
B/(A+C)		1,00	1,00	1,00	1,00	1,75	0,75	0,71
Độ truyền qua (%)		91	89	85	71	97	81	77
Độ trong suốt		4	4	4	3	4	4	3
Độ hấp thu vitamin A (%)		68	70	70	71	64	72	72
		2	3	3	3	2	3	3

Bảng 2

Chế phẩm (% khối lượng/thể tích)		Ví dụ						
		8	9	10	11	12	13	14
(A)	Retinyl panmitat	0,025	0,025	0,036	0,025	0,036	0,025	0,025
(C)	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	0,12	0,07
	Polyoxyetylen sorbitan monooleat	-	-	-	-	-	0,02	0,01
(D)	Propylen glycol	0,24	0,24	0,27	-	-	0,24	-
	Glyxerol	-	-	-	0,17	0,19	-	0,17
Nước đã được tinh chế		tối đủ 100%						
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Nhiệt độ nhũ tương hóa		10°C	50°C	25°C	25°C	25°C	25°C	25°C
A+C		0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	0,08	0,08
D/(A+C)		3,0	3,0	3,0	2,1	2,1	3,0	2,1
B/(A+C)		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,75	1,00
Độ truyền qua (%)		91	86	88	96	93	98	96
Độ trong suốt		4	4	4	4	4	4	4
Độ hấp thu vitamin A (%)		70	70	78	74	84	62	72
		3	3	3	3	3	2	3

Bảng 3

Chế phẩm (% khối lượng/thể tích)		Ví dụ so sánh			
		1	2	3	4
(A)	Retinyl panmitat	0,025	0,025	0,025	0,025
(C)	d- α -Tocopherol axetat	- 0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa	-	-	0,08	0,08
(D)	Propylen glycol	0,24	-	-	0,40
	Glyxerol	-	0,17	-	
Nước đã được tinh chế		tối đủ 100%			
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0
Nhiệt độ nhũ tương hóa		25°C	25°C	25°C	25°C
A+C		0,08	0,08	0,08	0,08
D/(A+C)		3,0	2,1	-	5,0
B/(A+C)		-	-	1,00	1,00
Độ truyền qua (%)		phân pha dầu	phân pha dầu	đục/phân tách	phân pha dầu
Độ trong suốt				1	
Độ hấp thu vitamin A (%)				-	
				-	

Bảng 4

Chế phẩm (% khối lượng/thể tích)		Ví dụ so sánh			
		5	6	7	8
(A)	Retinyl panmitat	0,025	0,025	0,025	0,025
(C)	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa	0,08	0,04	0,16	0,08
(D)	Propylen glycol	0,05	0,24	0,24	0,24
Nước đã được tinh chế		tối đủ 100%			
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0
Nhiệt độ nhũ tương hóa		25°C	25°C	25°C	25°C
A+C		0,08	0,08	0,08	0,08
D/(A+C)		0,6	3,0	3,0	3,0
B/(A+C)		1,00	0,50	2,00	1,00
Độ truyền qua (%)		59	đục/phân tách	98	đục/phân tách
Độ trong suốt		1	1	4	1
Độ hấp thu vitamin A (%)		-	-	58	-
		-	-	1	-

Đơn yêu cầu cấp patent Nhật No. 2014-108039 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Mặc dù một vài phương án được ưu tiên đã được mô tả, song nhiều cải biến và biến thể của nó có thể được tạo ra trên cơ sở phần mô tả ở trên. Do đó, cần hiểu rằng sáng chế có thể được thực hiện khác với mô tả cụ thể ở trên mà không vượt quá phạm vi của Yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất chế phẩm lỏng chứa (A) vitamin A, (B) chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ các polyoxyetylen sorbitan axit béo este, polyetylen glycol axit béo este, copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen, và dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen, (C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa được chọn từ vitamin E và dibutylhydroxytoluen và (D) rượu đa chức, có tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $(D)/((A)+(C))$ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và có hàm lượng hợp phần (B) nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung pha dầu mà đã được hòa tan trong nó các hợp phần (A) tới (D) vào pha nước và khuấy ở nhiệt độ nhũ tương hóa nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C để thực hiện quá trình nhũ hóa.

2. Phương pháp sản xuất chế phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó pha dầu trong suốt hoặc bán trong suốt thu được được bằng cách trộn các hợp phần (A) tới (D), hòa tan hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 90°C, và làm nguội hỗn hợp đã hòa tan này xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 40°C.

3. Chế phẩm lỏng chứa:

(A) vitamin A,

(B) chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ các polyoxyetylen sorbitan axit béo este, polyoxyetylen glyxerol axit béo este, copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen và dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen,

(C) thành phần tan trong chất béo chống oxy hóa được chọn từ vitamin E và dibutylhydroxytoluen, và

(D) rượu đa chức,

trong đó tỷ lệ hàm lượng theo khối lượng $(D)/((A)+(C))$ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 4, và hàm lượng hợp phần (B) nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15% khối lượng/thể tích, và độ hấp thu vitamin A của chế phẩm lỏng này ít nhất là 60%.