



(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)



1-0035372

(51)⁷ A61K 31/07; A61P 27/02; A61K 9/107; (13) B
A61K 47/10; A61K 47/34

(21) 1-2015-00052

(22) 07/06/2013

(86) PCT/JP2013/065892 07/06/2013

(87) WO2013/183778 12/12/2013

(30) 2012-131148 08/06/2012 JP; 2012-131186 08/06/2012 JP; 2012-258946 27/11/2012 JP; 2012-258936 27/11/2012 JP; 2012-258978 27/11/2012 JP; 2012-258883 27/11/2012 JP

(45) 25/04/2023 421

(43) 27/04/2015 325A

(73) LION CORPORATION (JP)

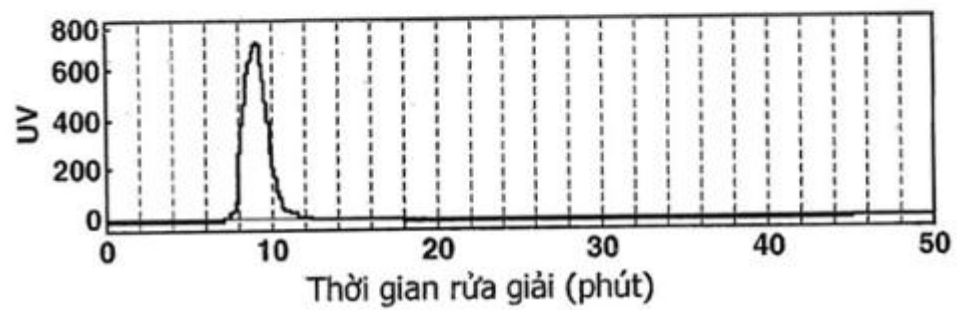
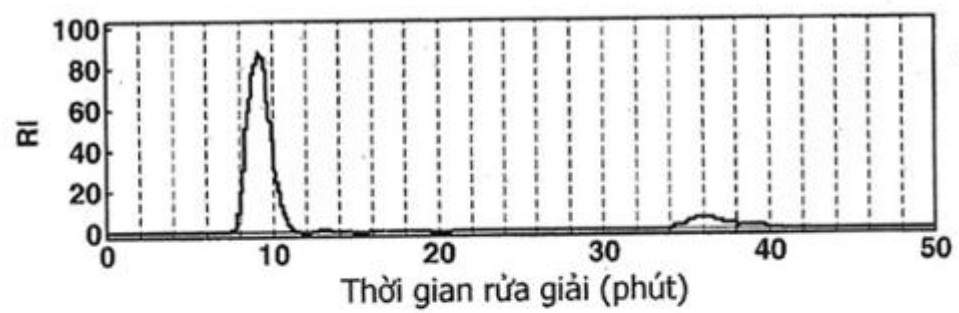
3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 1308644, Japan

(72) SASAKI Kana (JP); OKUMURA Takashi (JP); ISHII Reiko (JP); SASAKI Hidenori (JP); ARITA Junya (JP); HATTORI Manabu (JP); MIYAKE Miyuki (JP); KIKUCHI Maiko (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM DÙNG CHO MÀNG NHẦY VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế phẩm dùng cho màng nhầy, chứa (A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,085% khối lượng/thể tích và hợp phần (B) chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng 1:1,6 - 7,0 hoặc chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A):(B-II) nằm trong khoảng 1:8-24. Chế phẩm dùng cho màng nhầy này chứa các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần cấu thành là các thành phần (A), (B-I), (C) hoặc (A), (B-II), (C). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bảo chế chế phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy (dưới đây còn được gọi là "chế phẩm dùng cho niêm mạc") bao gồm nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hoạt chất tan trong chất béo như vitamin A là thành phần hữu hiệu trong điều trị giác mạc và kết mạc, niêm mạc mũi và họng. Tuy nhiên, do các hoạt chất này rất nhạy cảm với không khí, ánh sáng, nhiệt, axit và ion kim loại, và đặc biệt là rất không ổn định trong dung dịch nước, nên rất khó giữ cho chúng ổn định trong chế phẩm dùng cho màng nhầy, như thuốc nhỏ mắt, thuốc chữa xoang, chất lỏng dùng ngoài và thuốc sát trùng để súc miệng.

Nhiều biện pháp khác nhau (thiết lập độ pH tối ưu, nạp bao gói đệm bằng khí nitơ, kết hợp với các chất chống oxy hóa, nhuộm màu vật chứa, v.v.) đã được thực hiện nhằm làm ổn định các hoạt chất này, như vitamin A, trong dung dịch. Chất diện hoạt được dùng để nhũ hóa các thành phần tan trong chất béo như vitamin A, nhưng quá nhiều chất diện hoạt sẽ làm ảnh hưởng đến độ ổn định của vitamin A (và các thành phần tan trong chất béo khác), còn quá ít chất diện hoạt sẽ không giữ được hình thức đồng nhất (thành phần tan trong chất béo như vitamin A tách ra).

Trong trường hợp thuốc nhỏ mắt được bào chế bằng các hoạt chất này, như vitamin A, các biện pháp đã được áp dụng để làm tăng hiệu quả của vitamin A bao gồm tăng lượng vitamin A, bổ sung chất tăng hấp thu qua giác mạc, và bổ sung chất làm đặc. Mặc dù vậy, vẫn tồn tại một số vấn đề đối với thuốc nhỏ mắt này: giảm độ ổn định của vitamin A, kích ứng mắt, và cảm giác bết dính.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Các tài liệu patent

Tài liệu patent 1: JP-A 11-302195

Tài liệu patent 2: JP-A 2003-113078

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chế phẩm này, khi bao gồm thành phần tan trong chất béo như vitamin A, phải giữ được độ ổn định của hoạt chất trên cơ sở dầu, có hình thức đồng nhất, và tăng mức độ hấp thu của hoạt chất tan trong chất béo vào giác mạc và kết mạc, niêm mạc mũi và màng nhầy của khoang miệng và họng, có thể biểu hiện tác dụng tốt hơn.

Giải pháp khắc phục vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu, kết quả là đã phát hiện ra rằng các vấn đề nêu trên có thể được giải quyết bằng cách thiết đặt lượng chất diện hoạt không ion hóa so với hoạt chất tan trong chất béo trong khoảng cụ thể, thiết đặt nhiệt độ pha nước trong quá trình sản xuất ở khoảng cụ thể, và bổ sung pha dầu vào pha nước và khuấy.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho niêm mạc như sau.

[1] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% khối lượng/thể tích (kl/tt), và

(B) chất diện hoạt không ion hóa với tỷ lệ khối lượng giữa hoạt chất tan trong chất béo và thành phần (B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa hoạt chất tan trong chất béo và thành phần (B) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo và thành phần (B).

[2] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt,

(B) chất diện hoạt không ion hóa, là thành phần thiết yếu, bao gồm, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, với tổng lượng chất diện hoạt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, và

(D) chất tạo cảm giác mát lạnh, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B).

[3] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt,

(B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, và

(E) axit boric và/hoặc borac với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,0% kl/tt,

trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-I) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-I).

[4] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt,

(B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10, và

(G) hợp chất polyme tan trong nước, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-I) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-I).

Ưu điểm của sáng chế

Sáng chế cho phép tạo ra chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, cùng với việc duy trì được độ ổn định của các hoạt chất tan trong chất béo, có hình thức đồng nhất và làm tăng độ hấp thu của hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy như giác mạc, có thể biểu hiện tác dụng của các hoạt chất tan trong chất béo tốt hơn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[Fig.1] Fig.1 là đồ thị thể hiện các kết quả đo sắc ký thấm gel bằng dung môi rửa giải (eluent gel permeation chromatography - EGPC) của ví dụ 1-4.

[Fig.2] Fig.2 là đồ thị thể hiện các kết quả đo EGPC của ví dụ 17.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

Chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy là chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt, và (B) chất diện hoạt không ion hóa với tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0. Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B).

Nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế này được định nghĩa dưới đây.

"Các hạt nhũ tương nano" được dùng để chỉ các hạt nhũ tương chứa hoạt chất tan trong chất béo như (A) vitamin A, bao gồm cả hoạt chất tan trong chất béo và (B) chất diện hoạt không ion hóa, và có kích thước hạt ít nhất là 1 nm nhưng nhỏ hơn 500 nm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 500 nm, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 300 nm. Ví dụ, khoảng kích thước hạt được đặc biệt ưu tiên là từ 40 nm đến 140 nm (cụ thể là trong trường hợp hoạt chất tan trong chất béo là vitamin A). Ở kích thước hạt lớn hơn 40 nm, dễ cải thiện được khả năng giải phóng của hoạt chất ra khỏi các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất, khiến cho hoạt chất dễ được hấp thu vào giác mạc khi chế phẩm này được nhỏ vào mắt. Về mặt này, giới hạn dưới tốt hơn là ít nhất 45 nm, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 50 nm, và tốt hơn nữa nếu ít nhất là 55 nm. Mặt khác, bằng cách thiết đặt kích thước hạt của các hạt nhũ tương nano không vượt quá 140 nm, có thể thu được chế phẩm có dạng trong suốt. Về mặt này, kích thước hạt tốt hơn là không vượt quá 115 nm, và tốt hơn nữa nếu không vượt quá 110 nm. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "kích thước hạt" chỉ đường kính trung bình (đường kính trung vị tính theo nm) theo sự phân bố kích thước hạt được tính từ các phép đo cường độ ánh sáng phân tán. Việc xác định kích thước hạt được thực hiện bằng các thiết bị đo khác nhau dựa trên nguyên lý phân tán ánh sáng và các nguyên lý khác, và dưới điều kiện nhiệt độ không đổi ở 25°C bằng cách sử dụng buồng nhiệt độ không đổi.

"Chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo" được dùng để chỉ chất diện hoạt không ion hóa không có hoạt chất tan trong chất béo, và bao gồm "mixin tự do" và "phân tử diện hoạt tự do."

"Mixen tự do" chỉ các mixen diện hoạt không chứa hoạt chất tan trong chất béo.

"Phân tử diện hoạt tự do" chỉ các phân tử diện hoạt không tạo thành mixen.

"Các thành phần trộn trong pha dầu" bao gồm các thành phần tan trong chất béo như các hoạt chất tan trong chất béo và các chất diện hoạt như thành phần B, và được chứa trong pha dầu.

"Các thành phần trộn trong pha nước" bao gồm nước và các thành phần tan trong nước được hòa tan vào nước, và được chứa trong pha nước.

Các hoạt chất tan trong chất béo được nêu làm ví dụ bao gồm (A) vitamin A và (C) các hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần A, như được mô tả dưới đây.

(A) Vitamin A

Vitamin A được nêu làm ví dụ trong bản mô tả này bao gồm, ngoài bản thân vitamin A, các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất của vitamin A như este của axit béo với vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoit. Trong số đó, retinyl palmitat, retinyl axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinyl palmitat được bán với lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1.000.000 đến 1.800.000 đơn vị quốc tế (International Unit) (dưới đây được viết tắt là "I.U."). Ví dụ cụ thể là retinyl palmitat (1.740.000 I.U.) có thể mua được từ DSM Nutrition Japan K.K.

(C) Các hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A)

Hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A) không bị giới hạn đặc biệt và bao gồm các hoạt chất được liệt kê dưới đây. Hoạt chất tan trong chất béo không phải là hợp chất (A) có thể thuộc một loại được sử dụng riêng lẻ hoặc có thể thuộc hai hoặc nhiều loại được sử dụng trong tổ hợp thích hợp.

Các ví dụ bao gồm các chất chống oxy hóa như tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), đibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol và axit nordihydroguaiaretic. Chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và đibutylhydroxytoluen là được ưu tiên.

Các ví dụ bổ sung bao gồm các vitamin như vitamin D và vitamin K; các chất chống viêm steroid như dexametason, betamethasone và prednisolon; các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin, tacrolimus và paclitaxel; các chất kháng khuẩn như clarithromycin và ofloxacin; các chất chống virus như chloramphenicol và acyclovir; các chất chống viêm như diphenhydramin, ketoprofen, glycol salicylat, indomethacin,

amlexanox, beclomethasone propionat, mometasone furoat và fluticasone furoat; các chất gây co mạch như epinephrin; và các chất gây tê tại chỗ như lidocain.

Lượng kết hợp của các hoạt chất tan trong chất béo bao gồm, và đặc biệt, lượng kết hợp của các thành phần (A) và (C) bao gồm, được biểu thị dưới dạng tổng lượng của các thành phần (A) và (C) so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,4%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,175%kl/tt. Lượng này có thể được chọn thích hợp theo hiệu lực của các thành phần được bao gồm và mục đích sử dụng dự định của chế phẩm.

Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm chứa (A) vitamin A hoặc là chế phẩm dùng cho mắt, lượng các hoạt chất tan trong chất béo được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,003 to 0,3% kl/tt (g/100 ml). Trong trường hợp chế phẩm dùng cho mắt là thuốc rửa mắt, lượng các hoạt chất tan trong chất béo bao gồm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,05% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,006 đến 0,04%kl/tt. Trong trường hợp chế phẩm dùng cho mắt là thuốc nhỏ mắt, lượng các hoạt chất tan trong chất béo bao gồm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,006 đến 0,3% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Các tác dụng mong muốn có thể thu được trong các khoảng nêu trên, nhưng nếu quá nhiều vitamin A được bao gồm, nó có thể tách ra mà không tạo ra nhũ tương.

Đặc biệt là, trong trường hợp (C) các chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen, một trong số các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng cùng nhau. Điều này còn làm tăng độ ổn định khi bảo quản (phần trăm còn lại) của (A) vitamin A. Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Khi thành phần (C) là tocopherol axetat, thì lượng này, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Khi thành phần (C) là dibutylhydroxytoluen, thì lượng này, so với tổng

lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Trong các khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A) vitamin A và độ trong của hình thức chế phẩm cũng được tăng.

(B) Chất diện hoạt không ion hóa

Chất diện hoạt không ion hóa được sử dụng trong sáng chế được nêu làm ví dụ bởi (B-I) các chất diện hoạt không ion hóa sau được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen. Các thành phần (B-I) và (B-II) được gọi chung là "thành phần (B)."

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan

Các ví dụ bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen, este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và các tổ hợp của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen với este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan. Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen, và các tổ hợp của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen với este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan là được ưu tiên hơn.

Các ví dụ minh họa của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)), và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 40 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (40)). Trong số đó, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)) là được ưu tiên. Các ví dụ minh họa về este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan bao gồm POE (20) sorbitan monolaurat (Polysorbate 20), POE (20) sorbitan monopalmitat (Polysorbate 40), POE (20) sorbitan monostearat (Polysorbate 60), POE (20) sorbitan tristearat (Polysorbate 65) và POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80). Trong số đó, POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80) là được ưu tiên. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp.

(B-II)

Các ví dụ minh họa về copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol là được ưu tiên.

Lượng của thành phần (B) được bao gồm, tính theo tỷ lệ khối lượng so với lượng gộp của các thành phần (A) và (C) $((A)+(C)):(B)$ nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:20,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:12,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:0,9 đến 1:2,0. Bằng cách thiết đặt lượng (B) chất diện hoạt không ion hóa so với lượng gộp của các thành phần (A) và (C) xuống ít nhất là 0,4, thì có thể thu được nhũ tương đồng nhất. Ngoài ra, bằng cách thiết đặt lượng này bằng hoặc nhỏ hơn 24,0, thì khả năng hấp thu hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy như giác mạc tăng, cho phép tác dụng của thành phần A được biểu hiện ở lượng nhỏ của chúng.

Trong trường hợp (B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, thì tỷ lệ $(A)+(C):(B-I)$ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:9,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:5,0.

Trong trường hợp (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen, thì tỷ lệ $(A)+(C):(B-II)$ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,8 đến 1:24,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:20,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:8,0.

Nếu lượng (B) chất diện hoạt không ion hóa so với lượng gộp của các thành phần A và C quá nhỏ, thì các thành phần dầu không thể được nhũ hóa hoàn toàn, làm giảm độ trong hình thức, hoặc chúng tách ra thay vì tạo ra nhũ tương ổn định. Mặt khác, nếu lượng (B) chất diện hoạt không ion hóa so với lượng gộp của các thành phần (A) và (C) quá lớn, tuy có thể thu được chế phẩm để sử dụng trên màng nhầy trong suốt, có kích thước hạt nhũ tương nhỏ và hình thức đồng nhất hơn, và chế phẩm có độ

ổn định hình thức tuyệt vời, nhưng tác dụng tăng cường hấp thu của thành phần (A) và thành phần (C) vào giác mạc và các màng nhầy khác là không đủ. Kết quả là, tác dụng tăng cường hoạt tính của thành phần (A) và thành phần (C) đích là không đủ và độ ổn định hóa học (phần trăm còn lại) của hoạt chất tan trong chất béo kém đi.

Lượng của thành phần (B) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A) và thông thường nằm trong khoảng từ 0,0004 đến 2%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0004 đến 1,5%kl/tt, so với tổng lượng chế phẩm. Khi hai hoặc nhiều loại được sử dụng cùng nhau, thì lượng thành phần (B) được bao gồm là lượng gộp của chúng.

Thành phần (A), loại của thành phần (B), và lượng của thành phần (B) được bao gồm trong chế phẩm được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

I-(1): Nồng độ HCO-VA (polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60-vitamin A (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60-vitamin A)) thấp

Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng ít nhất là 0,003% kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt,

(B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:10,0, và

(C) hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A).

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A), (B-I) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B-I) và (C).

Như lưu ý trên, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, hình thức của chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được làm đồng nhất và mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên (tỷ lệ hấp thu vitamin A, 50% hoặc lớn hơn).

Lượng của thành phần (A) được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, chiếm ít nhất là 0,003% kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt, tốt hơn là ít nhất 0,006%kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt, và tốt hơn nữa là ít nhất 0,01%kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Trong sáng chế này, mặc dù lượng vitamin A nằm trong khoảng nhỏ, nhưng mức độ hấp thu vitamin A vào màng nhầy như giác mạc có thể được tăng lên, cho phép thu được tác dụng đã định.

Thành phần (B-I) được bao gồm với lượng sao cho tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:10,0. Về mặt độ trong của hình thức chế phẩm, giới hạn dưới tốt hơn là 5 hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 6 hoặc lớn hơn. Về mặt mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc, giới hạn trên tốt hơn là 9 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 8 hoặc nhỏ hơn.

Lượng của thành phần (B-I) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), và tốt hơn là ít nhất 0,009 nhưng nhỏ hơn 0,15%kl/tt, so với tổng lượng chế phẩm.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Đối với lượng của thành phần (C) được bao gồm, mô tả tương tự như ở đoạn [0020] trên đây.

I-(2): Nồng độ HCO-VA trung bình

Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt,

(B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:7,0, và

(C) hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A).

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A), (B-I) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B-I) và (C). Ngoài ra, tỷ lệ khối lượng này có thể được chia thành khoảng tỷ lệ cao từ 1:3,0 đến 1:7,0 và khoảng tỷ lệ thấp từ 1:1,6 hoặc cao hơn không bao gồm khoảng nêu trên.

I-(2)-H: Nồng độ trung bình/tỷ lệ cao của HCO-VA

Đặc biệt là trong trường hợp tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:7,0, độ ổn định của vitamin A được duy trì, chế phẩm có dạng trong suốt, và khả năng giải phóng vitamin A ra khỏi các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A cao. Ví dụ, mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc khi nhỏ mắt (trong trạng thái được pha loãng bằng nước mắt) tăng, kết quả là, ở khoảng vitamin A được bao gồm với lượng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt, tác dụng của vitamin A tương ứng hoặc lớn hơn tác dụng mà lượng này biểu hiện.

Trong trường hợp tỷ lệ trên đây, lượng của thành phần (A) được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là lớn hơn 0,02%kl/tt và lên đến 0,05% kl/tt, và tốt nhất là lớn hơn 0,02%kl/tt và lên đến 0,04%kl/tt.

Thành phần (B) được bao gồm với lượng sao cho tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:7,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:6,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:5,5. Nếu lượng (B) chất diện hoạt không ion hóa so với (A) vitamin A quá nhỏ, thì các thành phần dầu không thể được nhũ hóa hoàn toàn, làm giảm độ trong hình thức, hoặc chúng tách ra thay vì tạo ra nhũ tương ổn định. Lượng gộp của thành phần (B-I) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,045 đến 0,35%kl/tt so với tổng lượng chế phẩm. Mặt khác, nếu lượng (B-I) chất diện hoạt không ion hóa so với (A) vitamin A quá lớn, tuy có thể thu được chế phẩm có kích thước hạt nhũ tương nhỏ và hình thức trong, và chế phẩm có độ ổn định hình thức tuyệt vời, nhưng tác dụng tăng hấp thu vitamin A vào giác mạc là không đủ. Kết quả là không thu được đủ mức độ cải thiện hoạt tính đích của vitamin A (tác dụng làm liền tổn thương giác mạc/kết mạc, cải thiện khô mắt, cải thiện sự mỏi mắt và mờ mắt). Ngoài ra, nếu nồng độ (B-I) chất diện hoạt không ion hóa quá cao, thì độ ổn định hóa học (tỷ lệ còn lại) của vitamin A có thể xấu hơn.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Khi thành phần (C) là tocopherol axetat, thì lượng này, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,12%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A) vitamin A và độ trong của hình thức cũng được cải thiện.

Trong trường hợp thành phần (C) là dibutylhydroxytoluen, lượng này được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Bằng cách thiết đặt lượng trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A) vitamin A và độ trong của

hình thức cũng được cải thiện. Việc sử dụng kết hợp tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen nêu trên làm thành phần (C) là được ưu tiên hơn.

I-(2)-L: Nồng độ trung bình/tỷ lệ thấp của HCO-VA

Đặc biệt trong trường hợp tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) bằng ít nhất 1:1,6 nhưng nhỏ hơn 1:3,0, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, hình thức của chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được làm đồng nhất và mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng rõ rệt (tỷ lệ hấp thu vitamin A bằng hoặc lớn hơn 60%, và tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 69% khối lượng).

Thành phần (A) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt (g/100 ml). Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Các tác dụng mong muốn có thể thu được trong khoảng nêu trên, nhưng nếu quá nhiều vitamin A được bao gồm, nó có thể tách ra mà không tạo ra nhũ tương.

Thành phần (B-I) được bao gồm với lượng sao cho tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) bằng ít nhất 1:1,6 nhưng nhỏ hơn 1:3, và tốt hơn là ít nhất 1:2 nhưng nhỏ hơn 1:3,0. Bằng cách thiết đặt lượng trong khoảng này, mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc được tăng cường rõ rệt.

Lượng thành phần (B-I)

Lượng của thành phần (B-I) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), và tốt hơn là ít nhất 0,024 nhưng nhỏ hơn 0,15%kl/tt so với tổng lượng chế phẩm.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Đối với lượng của thành phần (C) được bao gồm, mô tả tương tự như ở đoạn [0020] trên đây.

I-(3): Nồng độ HCO-VA cao

Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng lớn hơn 0,05% kl/tt và lên đến 0,3% kl/tt,

(B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:5,0, và

(C) hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A).

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A), (B-I) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B-I) và (C).

Như lưu ý trên, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, hình thức của chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được làm đồng nhất và mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên (tỷ lệ hấp thu vitamin A bằng hoặc lớn hơn 40%).

Thành phần (A) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, là lớn hơn 0,05% kl/tt và lên đến 0,3% kl/tt, và tốt hơn là lớn hơn 0,05% kl/tt và lên đến 0,2%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Trong sáng chế này, ngay cả khi lượng vitamin A ở khoảng cao như nêu trên, thì mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc và các màng nhầy khác có thể được tăng lên, cho phép thu được tác dụng đích.

Thành phần (B-I) được bao gồm với lượng, tính theo tỷ lệ khối lượng (A):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:5,0. Về mặt độ trong của hình thức chế phẩm, giới hạn dưới tốt hơn là 1:2,0 hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 1:2,5 hoặc lớn hơn. Về mặt mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc, giới hạn trên tốt hơn là 1:4,0 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 1:3,0 hoặc nhỏ hơn.

Lượng thành phần (B-I)

Lượng thành phần (B-I) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), nhưng tốt hơn là lớn hơn 0,08%kl/tt và lên đến 1,5%kl/tt so với tổng lượng chế phẩm.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Đối với lượng của thành phần (C) được bao gồm, mô tả tương tự như ở đoạn [0020] trên đây.

II-(1): Nồng độ EOPO-VA thấp

Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,025% kl/tt,

(B-II) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:11 đến 1:24, và

(C) hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A).

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A), (B-II) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B-II) và (C).

Như lưu ý trên, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, hình thức của chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được làm đồng nhất và mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên (tỷ lệ hấp thu vitamin A bằng hoặc lớn hơn 50%).

Thành phần (A) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,025% kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,025% kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Trong sáng chế này, ngay cả khi lượng vitamin A ở khoảng cao như nêu trên, thì mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc và các màng nhầy khác có thể được tăng lên, cho phép thu được tác dụng đích.

Thành phần (B-II) được bao gồm với lượng, tính theo tỷ lệ khối lượng (A):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:11 đến 1:24, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:15 đến 1:24. Về mặt độ trong của hình thức chế phẩm, tỷ lệ khối lượng tốt hơn là bằng ít nhất 1:15, và tốt hơn nữa là bằng ít nhất 1:17. Về mặt mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc, giới hạn trên tốt hơn là 1:24 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 1:20 hoặc nhỏ hơn.

Lượng thành phần (B-II)

Lượng thành phần (B-II) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,033 đến 0,6%kl/tt so với tổng lượng chế phẩm.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Đối với lượng của thành phần (C) được bao gồm, mô tả tương tự như ở đoạn [0020] trên đây.

II-(2): Nồng độ EOPO-VA cao

Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng lớn hơn 0,025% kl/tt và lên đến 0,085% kl/tt,

(B-II) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:8 đến 1:13, và

(C) hoạt chất tan trong chất béo không phải là thành phần (A).

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A), (B-II) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B-II) và (C).

Như lưu ý trên, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, hình thức của chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được làm đồng nhất và mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên (tỷ lệ hấp thu vitamin A bằng hoặc lớn hơn 45%).

Thành phần (A) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, là lớn hơn 0,025% kl/tt và lên đến 0,085% kl/tt, và tốt hơn là lớn hơn 0,025% kl/tt và lên đến 0,075%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Trong sáng chế này, ngay cả khi lượng vitamin A ở khoảng cao như nêu trên, thì mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc và các màng nhầy khác có thể được tăng lên, cho phép thu được tác dụng đích.

Thành phần (B-II) được bao gồm với lượng, tính theo tỷ lệ khối lượng (A):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:8 đến 1:13. Về mặt độ trong của hình thức chế phẩm, tỷ lệ khối lượng tốt hơn là bằng ít nhất 1:10, và tốt hơn nữa là bằng ít nhất 1:11. Về mặt mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc, giới hạn trên tốt hơn là 1:12,5 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 1:12 hoặc nhỏ hơn.

Lượng thành phần (B-II)

Lượng thành phần (B-II) được bao gồm được thiết đặt dưới dạng lượng so với thành phần (A), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,105%kl/tt so với tổng lượng chế phẩm.

Thành phần (C) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%kl/tt. Đối với lượng của thành phần (C) được bao gồm, mô tả tương tự như ở đoạn [0020] trên đây.

[Phương pháp bào chế]

Chế phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các hoạt chất tan trong chất béo nêu trên (các thành phần (A) và (C)) và thành phần (B) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy. Cụ thể là, phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa các hoạt chất tan trong chất béo nêu trên (các thành phần (A) và (C)) và thành phần (B) với các lượng và tỷ lệ tương ứng của chúng vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy. Pha dầu bao gồm trong đó các thành phần trộn trong pha dầu này là các thành phần (A) và (C) có chức năng là các hoạt chất tan trong chất béo, và thành phần (B) có chức năng là chất diện hoạt. Pha nước bao gồm trong đó các thành phần trộn trong pha nước này là nước và các thành phần tan trong nước được hòa tan vào nước (các thuốc tan trong nước, các muối vô cơ, các polyme tan trong nước, các chất bảo quản, v.v.).

Lượng của các thành phần trộn trong pha dầu được bao gồm trong chế phẩm dùng cho niêm mạc tốt hơn là bằng 10%kl/tt hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là bằng 7%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 5%kl/tt hoặc nhỏ hơn. Bằng cách thiết đặt lượng trong khoảng này, độ đồng nhất hình thức cũng được cải thiện.

Nhiệt độ pha dầu tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70°C đến 85°C. Bằng cách thiết đặt nhiệt độ trong khoảng này, thu được trạng thái đã trộn pha dầu đồng nhất, cho phép thu được chế phẩm dùng cho niêm mạc có hình thức đồng nhất hơn.

Trong thực hiện sáng chế này, nhiệt độ pha nước có vai trò quan trọng. Nhiệt độ này nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80°C đến 90°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 82°C đến 90°C, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 83°C đến 90°C. Nếu nhiệt độ pha nước quá thấp, không thể thu được nhũ tương nano với lượng (B) chất diện hoạt không ion hóa được sử dụng trong sáng chế này, do đó không thể thu được chế phẩm dùng cho niêm mạc có hình thức đồng nhất. Mặt khác, nếu nhiệt độ này quá cao, các hoạt chất tan trong chất béo có thể bị phân hủy.

Lượng pha nước được sử dụng khi bổ sung pha dầu và khuấy không bị giới hạn đặc biệt. Tuy nhiên, theo các phương pháp bào chế chế phẩm bao gồm nhũ tương

thông thường, lượng pha nước được thiết đặt tốt hơn là bằng ít nhất 50%kl/tt, và tốt hơn nữa là bằng ít nhất 75%kl/tt, so với toàn bộ chế phẩm.

Pha dầu được bổ sung nhanh vào pha nước. Sau khi bổ sung pha dầu, nhiệt độ trung bình của pha nước từ lúc bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong tốt hơn là nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80°C đến 90°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 82°C đến 90°C, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 83°C đến 90°C. Khoảng biến thiên cho phép của nhiệt độ trung bình của pha nước được thiết đặt là $\pm 4^\circ\text{C}$. Việc làm nguội được thực hiện sau khi khuấy xong, mặc dù nhiệt độ làm nguội sau khi khuấy xong không được bao gồm trong nhiệt độ nêu trên.

Thời gian khuấy tính từ thời điểm việc bổ sung nhỏ giọt hoàn thành tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 60 phút, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 30 phút. Bằng cách thiết đặt thời gian khuấy bằng ít nhất thời gian nêu trên, pha dầu đã bổ sung có thể được phân tán đồng đều hơn trong pha nước.

Phương pháp khuấy khi bổ sung pha dầu vào pha nước có thể là phương pháp khuấy thông thường được sử dụng khi bào chế chế phẩm như thuốc nhỏ mắt, và được thực hiện thích hợp bằng cách sử dụng, ví dụ, máy sàng rung, cánh chân vịt, cánh quạt, hoặc cánh tua bin. Tốc độ quay không bị giới hạn đặc biệt, và tốt hơn là được thiết đặt ở mức độ sao cho không tạo ra bọt khí mạnh.

Như được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, bằng cách thiết đặt lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với lượng các hoạt chất axit béo (A) và (C) trong khoảng cụ thể và bằng cách thiết đặt nhiệt độ của pha nước trong khi bào chế chế phẩm trong khoảng cụ thể, chế phẩm dùng cho niêm mạc thu được bằng cách bổ sung pha dầu vào pha nước và khuấy bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B) và (C) nêu trên, tức là bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A (dưới đây đôi khi còn được gọi là "các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo"), do đó cho phép chế phẩm dùng cho niêm mạc, cùng với việc có hình thức đồng nhất, còn bất ngờ làm tăng độ ổn định của các hoạt chất tan trong chất béo và tăng cường độ hấp thu của các hoạt chất vào màng nhầy. Khi tiếp tục nghiên cứu thêm, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng (B) chất diện hoạt không ion hóa không chứa vitamin A dính vào bề mặt mắt, làm ức chế sự bám dính của các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A vào bề mặt mắt. Vì vậy, có lẽ, một lý do tại sao chế phẩm theo

sáng chế có độ hấp thu vitamin A vào giác mạc tăng là làm giảm được ảnh hưởng này, dẫn đến tăng hấp thu vitamin A vào giác mạc.

Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo, tức là tỷ lệ của thành phần (B) bao gồm các mixen tự do và phân tử chất diện hoạt tự do so với tổng lượng thành phần (B), tốt hơn là nhỏ hơn 44 %khối lượng (%kl), và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 43 %kl. Giới hạn dưới là 0 %kl, có nghĩa là không được bao gồm, tuy giới hạn dưới có thể là 1 %kl, hoặc thậm chí có thể là 0,01 %kl. Tỷ lệ của các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo so với tổng lượng thành phần (B) tốt hơn là lớn hơn 56 %kl và lên đến 100 %kl, và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 57 %kl. Không có giới hạn trên cụ thể, mặc dù giới hạn này có thể được thiết đặt đến 99 %kl.

Hàm lượng của các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, mixen tự do, các hạt chất diện hoạt tự do và các hạt tương tự trong chế phẩm dùng cho niêm mạc có thể được đo bằng sắc ký thẩm gel bằng dung môi rửa giải (eluent gel permeation chromatography - EGPC).

Cụ thể là, mẫu được phát hiện, lần lượt, bằng detector chỉ số khúc xạ (refractive index - RI) (phát hiện chất diện hoạt không ion hóa và các thành phần tan trong chất béo) và detector cực tím (ultraviolet - UV) (chỉ phát hiện các thành phần béo) và, từ thời gian rửa giải và các diện tích bề mặt pic, được tách thành "các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo (phát hiện bằng RI + UV)," "mixen tự do (phát hiện bằng RI) " và "các phân tử chất diện hoạt tự do (phát hiện bằng RI)," cho phép tính được tỷ lệ của chúng. Giả sử rằng tất cả các thành phần này đều có mặt trong mẫu, trong phát hiện bằng RI, pic xuất hiện theo thứ tự sau: (1) các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, (2) mixen tự do và (3) phân tử chất diện hoạt tự do. Trong phát hiện bằng UV, pic tương ứng với (1) các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo xuất hiện. Các điều kiện chi tiết được mô tả trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Tỷ lệ hấp thu của các hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy tốt hơn là 10% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 20% hoặc lớn, và tốt hơn nữa là lớn hơn 30%. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế chứa vitamin A, thì tỷ lệ hấp thu vitamin A khi chế phẩm được pha loãng 3 lần càng gần 100% càng tốt, mặc dù tỷ lệ này còn phụ thuộc vào lượng vitamin A được bao gồm; khi lượng được bao gồm này là nhỏ, thì thu được tỷ lệ hấp thu cao hơn. Ví dụ, trong trường hợp lượng vitamin

A được bao gồm là thấp, thì tỷ lệ hấp thu tốt hơn là 50% hoặc lớn hơn; trong trường hợp lượng vitamin A được bao gồm là cao, thì tỷ lệ hấp thu tốt hơn là 40% hoặc lớn hơn. Phương pháp đo tỷ lệ hấp thu của các hoạt chất được nêu trong các ví dụ được mô tả sau đây.

Do đó, sáng chế này đề xuất chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy là chế phẩm chứa các thành phần (A) và (B) với lượng và tỷ lệ được nêu trong I-(1) đến I-(3) và trong II-(1) và II-(2) nêu trên, bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A chứa các thành phần (A), (B) và (C) trên đây, và trong đó tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo hoặc không chứa vitamin A là nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

Ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy chứa (A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt, (B-I) chất điện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:7,0, và (C) chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen, trong đó chế phẩm này bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B) và (C), và tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa vitamin A là nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy chứa các hoạt chất tan trong chất béo được cấu thành từ (A) vitamin A và (C) chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt, và (B-I) chất điện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan hoặc (B-II) chất điện hoạt không ion hóa được chọn trong số copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng ((A)+(C)):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, trong đó chế phẩm này bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A) và (B), và tỷ lệ của các hoạt chất tan trong chất béo hoặc chất điện hoạt không ion hóa không chứa vitamin A là nhỏ hơn 44 % kl của tổng lượng thành phần (B).

Các hoạt chất tan trong chất béo được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là nằm

trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,4%kl/tt, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,175%kl/tt.

Thành phần (B) được bao gồm với lượng, tính theo tỷ lệ khối lượng (A):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:20,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:15,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:12,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:0,9 đến 1:2,0. Trong trường hợp (B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, thì tỷ lệ này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:9,0, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:5,0. Trong trường hợp (B-II) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen, thì tỷ lệ này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,8 đến 1:20,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:20,0, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:8,0. Các lượng của các thành phần (A) so với (C) là như đã nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy chứa (A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt, (B-I) chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A):(B) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:7,0, và (C) chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen, trong đó chế phẩm này bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A), (B) và (C), và tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa tự do là nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

Thành phần (A) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là lớn hơn 0,02%kl/tt và lên đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là lớn hơn 0,02%kl/tt và lên đến 0,04%kl/tt.

Thành phần (B) được bao gồm với lượng, tính theo tỷ lệ khối lượng (A):(B) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:7,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:6,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:5,5. Nếu lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với (A) vitamin A là quá nhỏ, thì các thành phần dầu không thể

được nhũ hóa hoàn toàn, làm giảm độ trong hình thức, hoặc chúng có thể tách ra thay vì tạo ra nhũ tương ổn định.

(C) Chất chống oxy hóa

Chất chống oxy hóa được sử dụng trong sáng chế này được nêu làm ví dụ bao gồm tocopherol axetat, như d- α -tocopherol axetat (vitamin E), và dibutylhydroxytoluen. Chất chống oxy hóa đơn có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Nhờ chứa các chất chống oxy hóa này, độ ổn định khi bảo quản (tỷ lệ phần trăm còn lại) của (A) vitamin A tăng lên.

Khi thành phần (C) là tocopherol axetat, thì chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Khi thành phần (C) là dibutylhydroxytoluen, thì chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Bằng cách thiết đặt lượng trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A) vitamin A và độ trong của chế phẩm cũng được cải thiện.

Chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy có thể ở dạng chế phẩm lỏng hoặc có thể được bào chế dưới dạng, ví dụ, gel. Cách sử dụng được minh họa bởi chế phẩm dùng cho mắt, và cụ thể hơn là, thuốc nhỏ mắt (ví dụ, thuốc nhỏ mắt thông thường và thuốc nhỏ mắt để sử dụng với kính áp tròng), thuốc rửa mắt (ví dụ, thuốc rửa mắt thông thường và thuốc rửa mắt để sử dụng sau khi tháo kính áp tròng), các dung dịch được sử dụng khi lắp kính áp tròng, và các dung dịch được sử dụng khi tháo kính áp tròng; và ngoài ra là thuốc nhỏ mũi, thuốc xịt mũi, và thuốc xịt miệng và thuốc xịt họng, bao gồm các chế phẩm điều trị các rối loạn miệng và họng.

[Các thành phần tùy ý]

Ngoài các thành phần được mô tả trên đây, chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các loại thành phần khác nhau được bào chế thành chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, miễn là không ảnh hưởng đến tác dụng có lợi của sáng chế. Ví dụ về các thành phần này bao gồm các loại thuốc và chất bổ trợ khác nhau được mô tả dưới đây, loại bất kỳ trong chúng có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng tổ hợp thích hợp

gồm hai hoặc nhiều loại. Các thành phần này được nêu làm ví dụ gồm rượu polyhydric, chất đệm, chất làm đặc, đường, chất bảo quản, chất điều chỉnh độ pH, chất điều chỉnh trương lực, chất ổn định, chất tạo cảm giác mát lạnh, chất làm ẩm và các thuốc. Mỗi trong số các thành phần này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng tổ hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần, và có thể được bao gồm với lượng thích hợp.

Các ví dụ minh họa về rượu polyhydric bao gồm glyxerol, propylen glycol, butylen glycol và polyetylen glycol. Lượng rượu polyhydric được bao gồm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%kl/tt, chế phẩm dùng cho niêm mạc.

Các ví dụ minh họa về chất đệm bao gồm axit boric và các muối của nó (ví dụ, borac), axit xitric và các muối của nó (ví dụ, natri xitrat), axit phosphoric và các muối của nó (ví dụ, đinatri hydro phosphat), axit tartaric và các muối của nó (ví dụ, natri tartrat), axit gluconic và các muối của nó (ví dụ, natri gluconat), axit axetic và các muối của nó (ví dụ, natri axetat), axit carbonic và các muối của nó (ví dụ., natri bicacbonat), trometamol và các axit amin khác nhau (ví dụ, axit ϵ -aminocaproic, kali aspartat, axit aminoetylsulfonic, axit glutamic và natri glutamat). Trong số đó, xét về mặt kích ứng thấp và hiệu quả bảo quản chế phẩm, trometamol là được ưu tiên. Ngoài ra, bằng cách sử dụng đồng thời axit boric hoặc borac, thu được hiệu quả bảo quản chế phẩm đặc biệt cao. Lượng chất đệm được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%kl/tt.

Các ví dụ minh họa về chất làm đặc bao gồm polyvinylpyrrolidon, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyl, polyetylen glycol, natri hyaluronat, natri chondroitin sulfat, axit polyacrylic, carboxy vinyl polyme, axit alginic, carrageenan và gelatin. Lượng chất làm đặc được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%kl/tt.

Các ví dụ minh họa về đường bao gồm glucoza, xyclodextrin, xylitol, sorbitol và manitol. Các đường này có thể ở dạng D, dạng L hoặc dạng DL. Lượng đường được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong

khoảng từ 0,001 đến 10%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%kl/tt.

Ưu tiên sử dụng axit vô cơ hoặc kiềm vô cơ làm chất điều chỉnh độ pH. 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 bicacbonat. Trong số đó, axit clohydric và natri hydroxit là được ưu tiên. Độ pH (ở 20°C) của chế phẩm dùng cho niêm mạc theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Trong thực hành sáng chế, việc đo độ pH được thực hiện ở 20°C bằng thăm áp kế pH (HOSM-1, của DKK-Toa Corporation). Lượng chất điều chỉnh độ pH được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3%kl/tt.

Chất bảo quản có thể được bao gồm trong khoảng mà không ảnh hưởng đến hiệu quả có lợi của sáng chế, mặc dù để làm giảm thiểu kích ứng, cũng có thể bào chế chế phẩm dùng cho niêm mạc theo sáng chế không chứa chất bảo quản; tức là để tạo ra chế phẩm không chứa chất bảo quản. Các ví dụ minh họa về chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, axit sorbic và các muối của chúng, este của p-hydroxybenzoat (ví dụ, metylparaben, etylparaben, propylparaben), chlorhexidine gluconat, thimerosal, rượu phenetyl, alkyldiaminoethylglyxin hydroclorua, polidronium clorua và polyhexanua hydroclorua. Lượng chất bảo quản được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 5%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2%kl/tt. Trong trường hợp không bao gồm chất bảo quản, về mặt khả năng bảo quản, tốt hơn nếu bao gồm một hoặc nhiều hợp chất, và tốt hơn là hai hoặc nhiều hợp chất, trong số đó natri edetat, axit boric và trometamol. Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm được bao gói trong vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa có bộ lọc, có thể bào chế chế phẩm không chứa chất bảo quản.

Các ví dụ minh họa về chất điều chỉnh trương lực bao gồm natri clorua, kali clorua và glyxerol. Lượng chất điều chỉnh trương lực được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt, tốt

hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%kl/tt.

Các ví dụ minh họa về chất ổn định bao gồm đinatri edetat, xyclodextrin, muối của axit sulfuro, và axit ascorbic. Lượng chất ổn định được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%kl/tt.

Các ví dụ minh họa về chất tạo cảm giác mát lạnh bao gồm mentol, camphor, borneol, geraniol, linalool và cineol. Lượng chất tạo cảm giác mát lạnh được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 2%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%kl/tt, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,3% kl/tt.

Các ví dụ minh họa về thuốc (thành phần dược chất) có thể được bao gồm thích hợp là các thuốc làm thông mũi (ví dụ, naphazolin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, phenylephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua, dl-metylephedrin hydroclorua, tetrahydrozolin nitrat, naphazolin nitrat), các chất chống viêm/chất làm se (ví dụ, neostigmin metyl sulfat, axit ϵ -aminocaproic, allantoin, berberin clorua, kẽm sulfat, kẽm lactat, lysozym clorua, đikali glyxyrizat, amoni glyxyrizat, axit glyxyrretinic, metyl salixylat, axit tranexamic, azulen natri sulfonat), các thuốc kháng histamin (ví dụ, iproheptin hydroclorua, diphenhydramin hydroclorua, isothipendyl hydroclorua, clopheniramin maleat), các vitamin tan trong nước (ví dụ, dạng có hoạt tính của vitamin B₂, vitamin B₆ và vitamin B₁₂), các axit amin (ví dụ, kali L-aspartat, magie L-aspartat, axit aminoetylsulfonic, natri chondroitin sulfat), các thuốc sulfa, các thuốc diệt khuẩn (ví dụ, lưu huỳnh, isopropylmetylphenol, hinokitiol), các thuốc chống dị ứng (ví dụ, axit cromoglyxic, ketotifen fumarat, tranilast), các chất gây tê cục bộ (ví dụ, lidocain hydroclorua, procain hydroclorua, đibucain hydroclorua), các thuốc làm giãn đồng tử (ví dụ, xyclopentolat hydroclorua, tropicamide), và các thuốc điều trị bệnh đục thủy tinh thể (ví dụ, pirenoxin, glutathion).

Hàm lượng của các thành phần này được chọn phù hợp theo sự xem xét về loại chế phẩm và loại thuốc, hàm lượng của mỗi loại thành phần đã biết trong lĩnh vực kỹ

thuật liên quan. Ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng chế phẩm dùng cho mắt, các thành phần này được bao gồm với lượng có thể được chọn thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 30%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10%kl/tt. Cụ thể hơn, hàm lượng của mỗi loại thành phần so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt là như sau.

Nếu thuốc này là thuốc làm thông mũi, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5%kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,3% kl/tt, và tốt hơn nữa là từ nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt.

Nếu thuốc này là chất chống viêm/chất làm se, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5%kl/tt.

Nếu thuốc này là thuốc kháng histamin, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt.

Nếu thuốc này là vitamin tan trong nước, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5%kl/tt.

Nếu thuốc này là axit amin, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3%kl/tt.

Nếu thuốc này là axit sulfa hoặc thuốc diệt khuẩn, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%kl/tt.

Nếu thuốc này là thuốc chống dị ứng, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt.

Nếu thuốc này là thuốc gây tê cục bộ, thuốc làm giãn đồng tử hoặc thuốc điều trị bệnh đục thủy tinh thể, thì nó được bao gồm với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1%kl/tt.

Nước được sử dụng làm dung môi trong pha nước. Nước tinh khiết, nước vô trùng hoặc các nước tương tự có thể được sử dụng làm nước, nước này được chọn thích hợp theo pha nước. Hàm lượng nước so với tổng lượng chế phẩm cần thỏa mãn để đạt được tổng lượng chế phẩm đến 100 (lượng nước này dưới đây được gọi là "còn

lại"), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90 đến 99,999%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 95 đến 99,995%kl/tt.

Trong số các thành phần trên, các thành phần tùy chọn sau được ưu tiên.

III. Một hoặc nhiều thành phần được chọn trong số rượu thấp, đường rượu, đường, clopheniramin maleat, diphenhydramin hydroclorua và flavin-adenin dinucleotit natri

Bằng cách bao gồm thành phần III, độ ổn định của các hoạt chất tan trong chất béo, và đặc biệt là vitamin A, có thể được tăng cường thêm. Thành phần III được nêu làm ví dụ bao gồm rượu thấp, đường rượu, đường, clopheniramin maleat, diphenhydramin hydroclorua và flavin-adenin dinucleotit natri. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Ví dụ về rượu thấp bao gồm etanol, propylen glycol và glyxerol. Ví dụ về đường rượu là manitol. Ví dụ về đường là glucoza. Trong số đó, clopheniramin maleat, etanol, diphenhydramin hydroclorua và glyxerol là được ưu tiên.

Thành phần III được bao gồm với lượng, tính theo lượng gộp của chúng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 8%kl/tt, chế phẩm. Bằng cách thiết đặt lượng thành phần III trong khoảng này, thu được tác dụng làm tăng độ ổn định của vitamin A hơn nữa.

IV. Một hoặc nhiều thành phần được chọn trong số các muối vô cơ, axit hữu cơ, muối của axit hữu cơ, axit amin, muối của axit amin, và các thuốc bazơ và muối của chúng

Bằng cách bao gồm thành phần IV, độ hấp thu các hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy, và đặc biệt là độ hấp thu vitamin A vào màng nhầy mắt, cải thiện rõ rệt. Các ví dụ minh họa về thành phần IV bao gồm các muối vô cơ như kali clorua, dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, canxi clorua, natri bicarbonat và natri cacbonat; các axit hữu cơ và muối của axit hữu cơ như axit xitric và natri xitrat; các axit amin và muối của axit amin như axit glutamic, natri glutamat, kali aspartat, magie aspartat, taurin và axit ϵ -aminocaproic; và các thuốc bazơ và muối của chúng như pyridoxin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, berberin clorua và lysozym hydroclorua. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp.

Thành phần IV được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2%kl/tt. Bằng cách thiết đặt lượng trong khoảng này, tác dụng của chế phẩm chứa

thành phần IV có thể đạt được tốt hơn. Nếu bao gồm quá nhiều, áp suất thẩm thấu trở nên quá cao.

[(D) Chất tạo cảm giác mát lạnh]

Trong trường hợp chất tạo cảm giác mát lạnh cụ thể được bao gồm, các phương án sau được đề xuất.

[1] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt, (B) chất diện hoạt không ion hóa chứa thành phần thiết yếu là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, với tổng lượng của chất diện hoạt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, và (D) chất tạo cảm giác mát lạnh, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B).

[2] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt, (B) chất diện hoạt không ion hóa chứa thành phần thiết yếu là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, với tổng lượng chất diện hoạt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, và (D) chất tạo cảm giác mát lạnh, trong đó chế phẩm này bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B) và khác biệt ở chỗ, tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa thành phần (A') là nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

[3] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó thành phần (A') là (A-1) vitamin A và (A-2) chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol.

[4] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] nêu trên, trong đó thành phần (D) được chọn trong số l-mentol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol, dầu bạch đàn, dầu bergamot, geraniol, linalool, cineol, dầu thì là, dầu bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu hoa hồng, dầu bạc hà mát và dầu bạc hà Mentha.

[5] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó nhiệt độ của pha dầu nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C.

[6] Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên là chế phẩm dùng cho mắt.

[7] Phương pháp bào chế chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo mục [1] hoặc [2] nêu trên bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt và (B) chất diện hoạt không ion hóa chứa thành phần thiết yếu là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, với tổng lượng chất diện hoạt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

Bằng cách thiết đặt lượng chất diện hoạt không ion hóa so với các hoạt chất tan trong chất béo trong khoảng cụ thể, thiết đặt nhiệt độ của pha nước trong khi bào chế trong khoảng cụ thể, và bổ sung pha dầu vào pha nước và khuấy như đã mô tả trên đây, thì độ ổn định của hình thức chế phẩm có thể đạt được ngay cả khi lượng chất diện hoạt giảm, do đó làm cho có thể giảm được lượng chất diện hoạt. Kết quả là, do sự có mặt kết hợp của mentol và chất diện hoạt, cảm giác kích ứng có thể được làm giảm đồng thời, theo đó thu được thời gian cảm giác mát lạnh. Sáng chế này làm tăng độ hấp thu hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy, cho phép duy trì độ ổn định của các hoạt chất tan trong chất béo.

(A') Hoạt chất tan trong chất béo

Hoạt chất tan trong chất béo, mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, được nêu làm ví dụ bởi các thành phần như các thành phần được mô tả dưới đây, có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng tổ hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần này. Các thành phần A-1 đến A-4 dưới đây được gọi chung là thành phần (A').

(A-1)

Vitamin A

Ví dụ về vitamin A bao gồm, ngoài bản thân vitamin A, các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất của vitamin A như este của axit béo với vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoit. Trong số đó, retinyl palmitat, retinyl axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinyl palmitat được bán trên thị trường với lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1.000.000 đến 1.800.000 đơn vị quốc tế (International Unit) (dưới đây được

viết tắt là "I.U."). Ví dụ cụ thể là retinyl palmitat (1.740.000 I.U.) có thể mua được từ DSM Nutrition Japan K.K.

(A-2)

Các chất chống oxy hóa như tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol và axit nordihydroguaiaretic.

(A-3)

Các vitamin như vitamin D và vitamin K; các chất chống viêm steroid như dexametason, betamethasone và prednisolon; các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin, tacrolimus và paclitaxel; các chất kháng khuẩn như clarithromycin và ofloxacin; các chất chống virus như chloramphenicol và acyclovir; các chất chống viêm như diphenhydramin, ketoprofen, glycol salicylat, indomethacin, amlexanox, beclomethasone propionat, mometasone furoat và fluticasone furoat; các chất gây co mạch như epinephrin; và các chất gây tê tại chỗ như lidocain.

(A-4)

Các glyxerit như dầu thầu dầu và dầu vừng; parafin lỏng, hydrocacbon gel hóa, lanolin, v.v..

Thành phần (A') được bao gồm với tổng lượng của chúng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,15%kl/tt. Lượng này có thể được chọn thích hợp theo hiệu lực của các thành phần được bao gồm và mục đích dự định của chế phẩm.

Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm dùng cho màng nháy, hoặc chế phẩm dùng cho mắt, trong đó (A-1) vitamin A được sử dụng, thì lượng vitamin A được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,15%kl/tt (g/100 ml). Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc rửa mắt, thì lượng vitamin A tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,02%kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,01%kl/tt. Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc nhỏ mắt, thì lượng vitamin A tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,15%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mọi

mắt và mờ mắt. Các tác dụng đích có thể thu được trong các khoảng nêu trên, nhưng nếu quá nhiều vitamin A được bao gồm, nó có thể tách ra mà không tạo ra nhũ tương.

Trong trường hợp chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy hoặc chế phẩm dùng cho mắt trong đó thành phần (A-2) được sử dụng, tocopherol axetat được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Đibutylhydroxytoluen được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt.

Thành phần (A') tốt hơn là (A-1) vitamin A. Khi (A-1) vitamin A được sử dụng, cùng với việc duy trì độ ổn định của vitamin A, độ hấp thu vitamin A vào giác mạc trong khi nhỏ vào mắt (ở trạng thái được pha loãng bằng nước mắt) có thể được tăng lên. Việc sử dụng đồng thời (A-2) chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat, đibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol cùng với (A-1) vitamin A là được ưu tiên, với việc sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều chất chống oxy hóa (A-2) khác nhau là được đặc biệt ưu tiên. Điều này làm tăng thêm độ ổn định khi bảo quản (tỷ lệ phần trăm còn lại) của (A-1) vitamin A. Trong trường hợp sử dụng đồng thời như vậy, khi thành phần (A-2) là tocopherol axetat, chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Khi thành phần (A-2) là đibutylhydroxytoluen, thì chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A-1) vitamin A và độ trong của hình thức chế phẩm cũng được tăng.

(B) Chất diện hoạt không ion hóa

Chất diện hoạt không ion hóa được sử dụng trong sáng chế này chứa thành phần thiết yếu là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và có thể chứa một chất diện hoạt không ion hóa khác.

Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp.

Trong sáng chế này, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan có chức năng là thành phần thiết yếu, mặc dù dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc việc sử dụng kết hợp dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan là được ưu tiên. Các ví dụ minh họa của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)), và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 40 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (40)). Trong số đó, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)) là được ưu tiên. Các ví dụ minh họa về este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan bao gồm POE (20) sorbitan monolaurat (Polysorbate 20), POE (20) sorbitan monopalmitat (Polysorbate 40), POE (20) sorbitan monostearat (Polysorbate 60), POE (20) sorbitan tristearat (Polysorbate 65) và POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80). Trong số đó, POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80) là được ưu tiên.

Các chất diện hoạt không ion hóa không phải là thành phần trên đây được nêu làm ví dụ bao gồm copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen và các polyoxyetylen alkyl ete. Các ví dụ minh họa về copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol. Ví dụ về polyoxyetylen alkyl ete là polyoxyetylen (9) lauryl ete. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol là được ưu tiên. Hai hoặc nhiều chất diện hoạt không ion hóa này có thể được kết hợp thích hợp.

Lượng thành phần B được bao gồm, tính theo tổng lượng các chất diện hoạt không ion hóa, nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,3% kl/tt, chế phẩm. Trong khoảng này, chế phẩm có dạng trong suốt và, khi thành phần (A') bao gồm (A-1) vitamin A, thì độ ổn định của vitamin A là

tuyệt vời, cho phép làm tăng độ hấp thu vitamin A vào giác mạc. Để giảm thiểu kích ứng mắt, lượng thành phần B được bao gồm, tốt hơn là bằng 0,3% kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 0,2%kl/tt hoặc nhỏ hơn.

tỷ lệ khối lượng (A'):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,7 đến 1:5,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,9 đến 1:4,0. Nếu lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với các hoạt chất tan trong chất béo (A') quá nhỏ, thì các thành phần dầu không thể được nhũ hóa hoàn toàn, làm giảm độ trong hình thức, hoặc chúng tách ra thay vì tạo ra nhũ tương ổn định. Mặt khác, nếu lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với hoạt chất tan trong chất béo (A') quá lớn, mặc dù có thể thu được chế phẩm dùng cho niêm mạc có kích thước hạt nhũ tương nhỏ và hình thức trong và đồng nhất hơn, và chế phẩm có độ ổn định hình thức tuyệt vời, nhưng tác dụng cải thiện mức độ hấp thu các hoạt chất tan trong chất béo (A') vào giác mạc và các vị trí tương tự không đủ, kết quả là không đủ tác dụng cải thiện hoạt tính dự định của hoạt chất tan trong chất béo. Trong sáng chế này, ở tỷ lệ khối lượng bằng 1:7,0 hoặc nhỏ hơn, khả năng hấp thu các hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy như giác mạc được tăng cường, kết quả là tác dụng có lợi của thành phần (A') được biểu hiện ở lượng nhỏ của nó, không chỉ làm giảm kích ứng mà còn cho phép thu được cảm giác làm mát thích hợp và kéo dài.

Ngoài ra, trong trường hợp thành phần (A') bao gồm (A-1) vitamin A, xét về mặt độ ổn định và khả năng hấp thu vitamin A và hình thức chế phẩm, thì lượng và tỷ lệ của vitamin A được bao gồm tốt hơn là như được chỉ ra dưới đây.

I-(1): Nồng độ HCO-VA (polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60-vitamin A (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60-vitamin A)) thấp

(A-1) Vitamin A với lượng ít nhất là 0,003% kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:10,0.

I-(2): Nồng độ HCO-VA trung bình

(A-1) Vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ

khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:10,0, và tốt hơn là bằng ít nhất 1:1,6 nhưng nhỏ hơn 1:8,0.

I-(3): Nồng độ HCO-VA cao

(A-1) Vitamin A với lượng lớn hơn 0,05 và lên đến 0,2%kl/tt;

(B-I) Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 và/hoặc PEO (20) sorbitan monooleat với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:5,0.

(D) Chất tạo cảm giác mát lạnh

Các ví dụ minh họa của chất tạo cảm giác mát lạnh bao gồm l-mentol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol, dầu bạch đàn, dầu bergamot, geraniol, linalool, cineol, dầu thì là, dầu bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu hoa hồng, dầu bạc hà mát và dầu bạc hà Mentha. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, l-mentol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol, dầu bạch đàn, dầu bergamot và geraniol là được ưu tiên.

Lượng thành phần (D) được bao gồm, tính theo tổng lượng chất tạo cảm giác mát lạnh, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,03%kl/tt, chế phẩm. Trong khoảng này, chế phẩm này không kích ứng và việc dùng kèm theo cảm giác mát lạnh thích hợp và kéo dài.

Chế phẩm dùng cho niêm mạc chứa các hạt nhũ tương nano được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) nêu trên vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và chứa các thành phần (A') và (B). Các ví dụ về phương pháp bào chế chế phẩm dùng cho niêm mạc bao gồm như sau.

Phương pháp bào chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt và (B) chất diện hoạt không ion hóa chứa thành phần thiết yếu là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, với tổng lượng chất diện hoạt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A):(B) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:7,0, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

Pha dầu chứa trong đó các thành phần trộn trong pha dầu sau: (A') hoạt chất tan trong chất béo và chất diện hoạt không ion hóa như thành phần (B). Pha nước bao gồm trong đó các thành phần trộn trong pha nước như nước và các thành phần tan

trong nước được hòa tan vào nước (ví dụ, các thuốc tan trong nước, các muối vô cơ, các polyme tan trong nước, các chất bảo quản). Chất tạo cảm giác mát lạnh (D) có thể được bổ sung vào pha dầu và, nếu chất tạo cảm giác mát lạnh (D) là chất hoà tan trong nước, một phần của chúng có thể được chứa trong pha nước. Theo cách khác, chất tạo cảm giác mát lạnh có thể được hòa tan trước trong rượu polyhydric như propylen glycol để tạo ra chất phụ trợ được hoà tan trước (chất phụ trợ phụ) được bổ sung riêng rẽ, như sau khi khuấy.

Nồng độ các thành phần trộn trong pha dầu, so với chế phẩm dùng cho niêm mạc, tốt hơn là bằng 3,0%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 1,0%kl/tt hoặc nhỏ hơn. Trong khoảng này, có thể thu được độ đồng nhất hình thức cải thiện hơn.

[(E) Axit boric và/hoặc borac]

Trong trường hợp axit boric và/hoặc borac cụ thể được bao gồm, các phương án sau được đề xuất.

[1] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, và (E) axit boric và/hoặc borac với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,0% kl/tt, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-I) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-I).

[2] Chế phẩm theo mục [1] nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10.

[3] Chế phẩm theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó hàm lượng của thành phần (E) nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,7%kl/tt.

[4] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt, (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:24,0, và (E) axit boric và/hoặc borac với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,0%kl/tt, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-II) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C

đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-II).

[5] Chế phẩm theo mục [4] nêu trên, trong đó hàm lượng của (B-II) nằm trong khoảng từ 0,6 đến 1,5%kl/tt.

[6] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó nhiệt độ của pha dầu nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C.

[7] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, còn chứa (F) natri edetat và/hoặc trometamol.

[8] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], không chứa chất bảo quản.

[9] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8], là chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy.

[10] Phương pháp bào chế chế phẩm theo mục [1] nêu trên bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

[11] Phương pháp bào chế chế phẩm theo mục [4] nêu trên bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:24,0, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

[12] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B) chất diện hoạt không ion hóa, và (E) axit boric và/hoặc borac với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,0% kl/tt, chế phẩm này khác biệt ở chỗ thành phần (B) là (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0 hoặc (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:24,0, và

bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B), và tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa thành phần (A') là nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

Bằng cách thiết đặt lượng chất điện hoạt không ion hóa so với các hoạt chất tan trong chất béo trong khoảng cụ thể, thiết đặt nhiệt độ của pha nước trong quá trình bào chế trong khoảng cụ thể, và bổ sung pha dầu vào pha nước và khuấy như đã mô tả trên đây, có thể thu được chế phẩm bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các hoạt chất tan trong chất béo với lượng chất điện hoạt không ion hóa nhỏ. Ngoài ra, nhờ bao gồm lượng axit boric và/hoặc borac cụ thể, chế phẩm này có dạng trong suốt và khả năng bảo quản tăng, và mức độ kích ứng được giảm thiểu. Ngoài ra, mức độ hấp thu các hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy tăng, cho phép duy trì độ ổn định của hoạt chất tan trong chất béo.

Các thành phần A-1 đến A-4 dưới đây được gọi chung là thành phần (A'), và các thành phần (B-I) và (B-II) được gọi chung là thành phần B.

(A') Hoạt chất tan trong chất béo

Hoạt chất tan trong chất béo, mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, được nêu làm ví dụ bởi các thành phần như các thành phần được mô tả dưới đây, có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng tổ hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần này.

(A-1)

Vitamin A

Ví dụ về vitamin A bao gồm, ngoài bản thân vitamin A, các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất của vitamin A như este của axit béo với vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoit. Trong số đó, retinyl palmitat, retinyl axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinyl palmitat được bán trên thị trường với lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1.000.000 đến 1.800.000 đơn vị quốc tế (International Unit) (dưới đây được viết tắt là "I.U."). Ví dụ cụ thể là retinyl palmitat (1.740.000 I.U.) có thể mua được từ DSM Nutrition Japan K.K.

(A-2)

Các chất chống oxy hóa như tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), đibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol và axit nordihydroguaiaretic.

(A-3)

Các vitamin như vitamin D và vitamin K; các chất chống viêm steroid như dexametason, betamethasone và prednisolon; các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin, tacrolimus và paclitaxel; các chất kháng khuẩn như clarithromycin và ofloxacin; các chất chống virus như chloramphenicol và acyclovir; các chất chống viêm như diphenhydramin, ketoprofen, glycol salixylat, indomethacin, amlexanox, beclomethasone propionat, mometasone furoat và fluticasone furoat; các chất gây co mạch như epinephrin; và các chất gây tê tại chỗ như lidocain.

(A-4)

Các glyxerit như dầu thầu dầu và dầu vừng; parafin lỏng, hydrocacbon gel hóa, lanolin, v.v..

Thành phần (A') được bao gồm với tổng lượng của chúng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%kl/tt, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt. Lượng này có thể được chọn thích hợp theo hiệu lực của các thành phần được bao gồm và mục đích dự định của chế phẩm.

Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, hoặc chế phẩm dùng cho mắt, trong đó (A-1) vitamin A được sử dụng, thì lượng vitamin A được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% kl/tt (g/100 ml). Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc rửa mắt, thì lượng vitamin A được bao gồm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,05% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,04%kl/tt. Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc nhỏ mắt, thì lượng vitamin A được bao gồm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Các tác dụng đích có thể thu được trong các khoảng nêu trên, nhưng nếu quá nhiều vitamin A được bao gồm, nó có thể tách ra mà không tạo ra nhũ tương.

Trong trường hợp chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy hoặc chế phẩm dùng cho mắt trong đó thành phần (A-2) được sử dụng, tocopherol axetat được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5%

kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Dibutylhydroxytoluen được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt.

Thành phần (A') tốt hơn là (A-1) vitamin A. Khi (A-1) vitamin A được sử dụng cụ thể, độ ổn định của vitamin A có thể được duy trì. Ngoài ra, mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên rõ rệt. Khi (A-1) vitamin A được bao gồm dưới dạng thành phần (A'), thì mong muốn sử dụng thành phần (A-1) cùng với thành phần (A-2) chất chống oxy hóa, việc sử dụng đồng thời ít nhất một, và tốt hơn là hai hoặc nhiều, chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen là được ưu tiên. Điều này làm tăng thêm độ ổn định khi bảo quản (tỷ lệ phần trăm còn lại) của (A-1) vitamin A. Trong trường hợp sử dụng đồng thời như vậy, khi thành phần (A-2) là tocopherol axetat, chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Khi thành phần (A-2) là dibutylhydroxytoluen, thì chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A-1) vitamin A và độ trong của chế phẩm cũng được tăng.

(B) Chất diện hoạt không ion hóa

Chất diện hoạt không ion hóa được sử dụng trong sáng chế này được nêu làm ví dụ bởi (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen.

(B-I)

Các ví dụ minh họa của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)), và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 40 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (40)). Các ví dụ minh họa về este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan bao gồm POE (20) sorbitan monolaurat

(Polysorbate 20), POE (20) sorbitan monopalmitat (Polysorbate 40), POE (20) sorbitan monostearat (Polysorbate 60), POE (20) sorbitan tristearat (Polysorbate 65) và POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80). Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)) và POE (20) monooleat sorbitan (Polysorbate 80) là được ưu tiên.

(B-II)

Các ví dụ minh họa về copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol là được ưu tiên.

Khi sử dụng (B-I)

Thành phần (B-I) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt. Thiết đặt lượng này đến 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn ngăn ngừa được độ ổn định khi bảo quản của vitamin A và hiệu lực bảo quản trở nên xấu hơn. Tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,5 đến 1:7,0. Nhờ bao gồm (B-I) ở tỷ lệ so với hoạt chất tan trong chất béo (A') này, thu được chế phẩm có dạng trong suốt và độ ổn định khi bảo quản của vitamin A và hiệu lực bảo quản tuyệt vời.

Khi sử dụng (B-II)

Thành phần (B-II) được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,6 đến 1,5%kl/tt. Nếu bao gồm quá ít, độ trong của chế phẩm xấu hơn. Nếu bao gồm quá nhiều, việc kích ứng mắt và độ ổn định khi bảo quản của vitamin A và hiệu lực bảo quản xấu hơn. Tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:24,0, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:6 đến 1:20. Nhờ bao gồm (B-II) ở tỷ lệ so với hoạt chất tan trong chất béo (A') này, thu được chế

phẩm có dạng trong suốt và độ ổn định khi bảo quản của vitamin A và hiệu lực bảo quản tuyệt vời.

Ngoài ra, trong trường hợp thành phần (A') bao gồm (A-1) vitamin A, xét về mặt độ ổn định và khả năng hấp thu vitamin A và hình thức chế phẩm, thì lượng và tỷ lệ của vitamin A được bao gồm tốt hơn là như được chỉ ra dưới đây.

I-(1): Nồng độ HCO-VA (polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60-vitamin A (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60-vitamin A)) thấp

(A-1) Vitamin A với lượng ít nhất là 0,003% kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:10,0.

I-(2): Nồng độ HCO-VA trung bình

(A-1) Vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:7,0. Về mặt độ hấp thu vitamin A, tỷ lệ khối lượng bằng ít nhất 1:1,6 nhưng nhỏ hơn 1:3 là được ưu tiên. Về mặt độ trong của chế phẩm, tỷ lệ khối lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:7, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:7,0.

I-(3): Nồng độ HCO-VA cao

(A-1) vitamin A với lượng lớn hơn 0,05% kl/tt và lên đến 0,3% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:5,0.

II-(1): Nồng độ EOPO-VA thấp

(A-1) Vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,025% kl/tt;

(B-II) Copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:11 đến 1:24.

II-(2): Nồng độ EOPO-VA cao

(A-1) Vitamin A với lượng lớn hơn 0,025% kl/tt và lên đến 0,085% kl/tt;

(B-II) Copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:8 đến 1:13.

(E) Axit Boric và/hoặc borac

Bằng cách sử dụng đồng thời thành phần (E) trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, có thể thu được chế phẩm có khả năng bảo quản được cải thiện và giảm thiểu kích ứng.

Thành phần (E) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2,0% kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,7%kl/tt. Nếu lượng thành phần (E) được bao gồm quá nhỏ, thì không thu được hiệu lực bảo quản đích. Nếu bao gồm quá nhiều, áp suất thẩm thấu có thể trở nên cao, có thể gây kích ứng mắt.

(F) Natri edetat và/hoặc trometamol

Về mặt làm tăng hiệu lực bảo quản, tốt hơn nếu bao gồm thêm (F) natri edetat hoặc trometamol trong chế phẩm theo sáng chế. Hàm lượng của chúng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1,0%kl/tt. Khi vitamin A được sử dụng làm thành phần (A), thì thành phần (F) cũng có tác dụng tăng cường hấp thu vitamin A vào màng nhầy.

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) nêu trên vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B) này. Các ví dụ về phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) nêu trên vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy được đưa ra dưới đây.

Phương pháp bào chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, với tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:24,0 vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

Phương pháp bào chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, với tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:24,0 vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

Pha dầu chứa trong đó các thành phần trộn trong pha dầu sau: (A') hoạt chất tan trong chất béo và chất diện hoạt không ion hóa như thành phần (B). Pha nước bao gồm trong đó các thành phần trộn trong pha nước như nước và các thành phần tan trong nước được hòa tan vào nước (ví dụ, các thuốc tan trong nước, các muối vô cơ, các polyme tan trong nước, các chất bảo quản). Các thành phần (E) và (F) nêu trên tốt hơn là được chứa trong pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Nồng độ của các thành phần trộn trong pha dầu so với pha nước tốt hơn là bằng 1,0%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn. Trong khoảng này, độ đồng nhất hình thức cải thiện hơn.

[(G) Hợp chất polyme tan trong nước]

Trong trường hợp hợp chất polyme tan trong nước cụ thể được bao gồm, các phương án sau được đề xuất.

[1] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10, và (G) hợp chất polyme tan trong nước, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-I) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-I).

[2] Chế phẩm theo mục [1] nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:5.

[3] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:7 đến 1:11, và (G) hợp chất polyme tan trong nước, trong đó chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B-II) vào

pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, và bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B-II).

[4] Chế phẩm theo mục [3] nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:8,0 đến 1:10.

[5] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó nhiệt độ của pha dầu nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C.

[6] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên, là chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy.

[7] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, là chế phẩm để sử dụng khi lắp kính áp tròng.

[8] Phương pháp bào chế chế phẩm theo mục [1] nêu trên bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

[9] Phương pháp bào chế chế phẩm theo mục [3] nêu trên bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:7 đến 1:11, vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C, và khuấy.

[10] Chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10, và (G) hợp chất polyme tan trong nước, hoặc

chế phẩm chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt, (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, sao cho tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:7 đến 1:11, và (G) hợp chất polyme tan trong nước, chế phẩm này khác biệt ở chỗ bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B), và ở chỗ

tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa thành phần (A') nhỏ hơn 44 %kl của tổng lượng thành phần (B).

Bằng cách thiết đặt lượng chất diện hoạt không ion hóa so với các hoạt chất tan trong chất béo trong khoảng cụ thể, thiết đặt nhiệt độ của pha nước trong quá trình bào chế trong khoảng cụ thể, và bổ sung pha dầu vào pha nước và khuấy như đã mô tả trên đây, có thể thu được chế phẩm bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các hoạt chất tan trong chất béo và có dạng trong suốt với lượng chất diện hoạt không ion hóa nhỏ. Ngoài ra, nhờ bao gồm lượng hợp chất polyme tan trong nước cụ thể, tác dụng gây khô (mức độ khô) mất được làm giảm và sự kích ứng được ngăn ngừa. Ngoài ra, mức độ hấp thu các hoạt chất tan trong chất béo vào màng nhầy tăng và độ ổn định của hoạt chất tan trong chất béo có thể được duy trì.

Các thành phần (A-1) đến (A-4) dưới đây được gọi chung là thành phần (A'), và các thành phần (B-I) và (B-II) được gọi chung là thành phần (B).

(A') Hoạt chất tan trong chất béo

Hoạt chất tan trong chất béo không bị giới hạn đặc biệt, và được nêu làm ví dụ bởi các thành phần như các thành phần được mô tả dưới đây, có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng tổ hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần này.

(A-1)

Vitamin A

Ví dụ về vitamin A bao gồm, ngoài bản thân vitamin A, các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất của vitamin A như este của axit béo với vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoit. Trong số đó, retinyl palmitat, retinyl axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinyl palmitat được bán trên thị trường với lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1.000.000 đến 1.800.000 đơn vị quốc tế (International Unit) (dưới đây được viết tắt là "I.U."). Ví dụ cụ thể là retinyl palmitat (1.740.000 I.U.) có thể mua được từ DSM Nutrition Japan K.K.

(A-2)

Các chất chống oxy hóa như tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), đibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol và axit nordihydroguaiaretic.

(A-3)

Các vitamin như vitamin D và vitamin K; các chất chống viêm steroid như dexametason, betamethasone và prednisolon; các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin, tacrolimus và paclitaxel; các chất kháng khuẩn như clarithromycin và ofloxacin; các chất chống virus như chloramphenicol và acyclovir; các chất chống viêm như diphenhydramin, ketoprofen, glycol salicylat, indomethacin, amlexanox, beclomethasone propionat, mometasone furoat và fluticasone furoat; các chất gây co mạch như epinephrin; và các chất gây tê tại chỗ như lidocain.

(A-4)

Các glycerit như dầu thầu dầu và dầu vừng; parafin lỏng, hydrocarbon gel hóa, lanolin, v.v..

Thành phần (A') được bao gồm với tổng lượng của chúng, so với tổng lượng chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt (g/100 ml), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%kl/tt, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,2% kl/tt. Lượng này có thể được chọn thích hợp theo hiệu lực của các thành phần được bao gồm và mục đích dự định của chế phẩm.

Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, hoặc chế phẩm dùng cho mắt, trong đó (A-1) vitamin A được sử dụng, thì lượng vitamin A được bao gồm, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% kl/tt (g/100 ml). Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc rửa mắt, thì lượng vitamin A tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,05% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,04%kl/tt. Khi chế phẩm dùng cho mắt là thuốc nhỏ mắt, thì lượng vitamin A tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% kl/tt (g/100 ml), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt. Vitamin A có tác dụng trị liệu trên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và có tác dụng làm giảm mỏi mắt và mờ mắt. Các tác dụng đích có thể thu được trong các khoảng nêu trên, nhưng nếu quá nhiều vitamin A được bao gồm, nó có thể tách ra mà không tạo ra nhũ tương.

Trong trường hợp chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy hoặc chế phẩm dùng cho mắt trong đó thành phần (A-2) được sử dụng, tocopherol axetat được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm

trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Dibutylhydroxytoluen được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt.

Chế phẩm này tốt hơn là chứa (A-1) vitamin A làm thành phần A'). Khi (A-1) vitamin A được sử dụng, độ ổn định của vitamin A có thể được duy trì. Ngoài ra, mức độ hấp thu vitamin A vào giác mạc có thể được tăng lên rõ rệt. Khi (A-1) vitamin A được bao gồm dưới dạng thành phần (A'), thì mong muốn sử dụng thành phần (A-1) cùng với thành phần (A-2) chất chống oxy hóa, việc sử dụng đồng thời ít nhất một, và tốt hơn là hai hoặc nhiều, chất chống oxy hóa được chọn trong số tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen là được ưu tiên. Điều này làm tăng thêm độ ổn định khi bảo quản (tỷ lệ phần trăm còn lại) của (A-1) vitamin A. Trong trường hợp sử dụng đồng thời như vậy, khi thành phần (A-2) là tocopherol axetat, chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,05% kl/tt. Khi thành phần (A-2) là dibutylhydroxytoluen, thì chất này được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,1% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,005% kl/tt. Trong khoảng này, độ ổn định khi bảo quản của (A-1) vitamin A và độ trong của chế phẩm cũng được tăng.

(B) Chất diện hoạt không ion hóa

Chất diện hoạt không ion hóa được sử dụng trong sáng chế này được nêu làm ví dụ bởi (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen.

(B-I)

Các ví dụ minh họa của dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen bao gồm dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)), và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 40 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (40)). Các ví dụ minh họa về este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan bao gồm POE (20) sorbitan monolaurat (Polysorbate 20), POE (20) sorbitan monopalmitat (Polysorbate 40), POE (20) sorbitan

monostearat (Polysorbate 60), POE (20) sorbitan tristearat (Polysorbate 65) và POE (20) sorbitan monooleat (Polysorbate 80). Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60)) và POE (20) monooleat sorbitan (Polysorbate 80) là được ưu tiên.
(B-II)

Các ví dụ minh họa về copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol. Các chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số đó, polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol là được ưu tiên.

Khi sử dụng (B-I)

Thành phần (B-I) được bao gồm với lượng, so với tổng lượng chế phẩm, bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt. Thiết đặt lượng này đến 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn ngăn ngừa được độ ổn định khi bảo quản của vitamin A trở nên xấu hơn. tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I), nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10,0 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:5,0.

Khi sử dụng (B-II)

Thành phần (B-II) được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,6 đến 1,5%kl/tt. Nếu bao gồm quá ít, độ trong của chế phẩm xấu hơn. Nếu bao gồm quá nhiều, việc kích ứng mắt và độ ổn định khi bảo quản của vitamin A xấu hơn. tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II), nằm trong khoảng từ 1:7 đến 1:11, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:7,0 đến 1:11,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:8,0 đến 1:10,0.

Nếu lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với thành phần (A') quá thấp, thì các thành phần dầu không thể được nhũ hóa hoàn toàn, dẫn đến làm giảm độ trong hình thức, hoặc các thành phần dầu tách ra mà không tạo ra nhũ tương. Mặt khác, nếu lượng chất diện hoạt không ion hóa (B) so với thành phần (A') quá cao, mặc dù có thể thu được chế phẩm có kích thước hạt nhũ tương nhỏ và hình thức trong và các chế

phẩm có độ ổn định tuyệt vời, nhưng tác dụng đích tăng cường hoạt tính của thành phần (A') như vitamin A (tác dụng trị liệu lên tổn thương giác mạc và kết mạc, cải thiện khô mắt, và làm giảm mỏi mắt và mờ mắt) là không đủ và kích ứng mắt có thể tăng.

Trong trường hợp thành phần (A') bao gồm (A-1) vitamin A, xét về mặt độ ổn định và khả năng hấp thu vitamin A và cả hình thức chế phẩm, thì lượng và tỷ lệ của vitamin A được bao gồm tốt hơn là như được chỉ ra dưới đây.

I-(1): Nồng độ HCO-VA (polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60-vitamin A (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60-vitamin A)) thấp

(A-1) Vitamin A với lượng ít nhất là 0,003% kl/tt nhưng nhỏ hơn 0,015% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:3,0 đến 1:10,0.

I-(2): Nồng độ HCO-VA trung bình

(A-1) Vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:7,0. Về mặt độ hấp thu vitamin A, tỷ lệ khối lượng bằng ít nhất 1:1,6 nhưng nhỏ hơn 1:3 là được ưu tiên. Về mặt độ trong của chế phẩm, tỷ lệ khối lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:7, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:7,0.

I-(3): Nồng độ HCO-VA cao

(A-1) Vitamin A với lượng lớn hơn 0,05% kl/tt nhưng không vượt quá 0,3% kl/tt;

(B-I) Chất diện hoạt không ion hóa được chọn trong số dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:1,6 đến 1:5,0.

II-(1): Nồng độ EOPO-VA thấp

(A-1) Vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,003% đến 0,025% kl/tt;

(B-II) Copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:11 đến 1:24.

II-(2): Nồng độ EOPO-VA cao

(A-1) Vitamin A với lượng lớn hơn 0,025% kl/tt và lên đến 0,85%kl/tt;

(B-II) Copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với tỷ lệ khối lượng (A-1):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:8 đến 1:13.

(G) Hợp chất polyme tan trong nước,

Bằng cách sử dụng đồng thời thành phần (G) trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, có thể thu được chế phẩm có mức độ khô giảm và giảm thiểu kích ứng. Trong trường hợp vitamin A được sử dụng làm thành phần (A'), thì thu được tác dụng tăng cường độ ổn định của vitamin A và mức độ hấp thu vitamin A vào màng nhầy được cải thiện.

Các ví dụ minh họa về hợp chất polyme tan trong nước (G) bao gồm axit hyaluronic và các muối của nó, axit chondroitin sunfuric và các muối của nó, polyvinylpyrrolidon (povidon), hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyllic, polyetylen glycol, axit polyacrylic, carboxyvinyl polyme, axit alginic, carrageenan và gelatin. Hàm lượng của hợp chất polyme tan trong nước, so với tổng lượng chế phẩm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10%kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%kl/tt.

Cụ thể hơn, trong trường hợp axit hyaluronic và các muối của nó, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05% kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,03%kl/tt. Trong trường hợp axit chondroitin sulfuric và các muối của nó, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1,0%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,75%kl/tt. Trong trường hợp polyvinylpyrrolidon, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1%kl/tt. Trong trường hợp hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza hoặc metylxenluloza, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5%kl/tt. Trong trường hợp rượu polyvinyllic, hàm lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5%kl/tt. Bằng cách thiết đặt hàm lượng này trong khoảng nêu trên, tác

dụng làm giảm mức độ khô mắt có thể thu được dễ dàng hơn. Mặt khác, nếu lượng bao gồm này quá lớn, thì độ nhớt tăng lên có thể gây dính.

Trong trường hợp (G) hợp chất polyme tan trong nước được bao gồm, về mặt làm tăng hiệu lực bảo quản, tốt hơn nếu bao gồm thêm (F) natri edetat và/hoặc trometamol. Hàm lượng của chúng, so với tổng lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0%kl/tt, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1,0%kl/tt.

Chế phẩm này được bào chế bằng cách bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) nêu trên vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy, bao gồm các hạt nhũ tương nano chứa các thành phần (A') và (B) này. Các ví dụ về phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa các thành phần (A') và (B) nêu trên vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy được đưa ra dưới đây.

Phương pháp bào chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và/hoặc este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan với lượng bằng 0,5%kl/tt hoặc nhỏ hơn, với tỷ lệ khối lượng (A'):(B-I) nằm trong khoảng từ 1:0,4 đến 1:10 vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

Phương pháp bào chế bao gồm bước bổ sung pha dầu chứa (A') hoạt chất tan trong chất béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 1,0% kl/tt và (B-II) copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen với lượng nằm trong khoảng từ 0,6 đến 2%kl/tt, với tỷ lệ khối lượng (A'):(B-II) nằm trong khoảng từ 1:7 đến 1:11 vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

"Pha dầu" chứa trong đó các thành phần trộn trong pha dầu sau: (A') hoạt chất tan trong chất béo, và chất diện hoạt không ion hóa như thành phần (B). Pha nước bao gồm các thành phần trộn trong pha nước như nước và các thành phần tan trong nước được hòa tan vào nước (ví dụ, các thuốc tan trong nước, các muối vô cơ, các polyme tan trong nước, các chất bảo quản). Thành phần (G) nêu trên tốt hơn là được chứa trong pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Nồng độ của các thành phần trộn trong pha dầu so với pha nước tốt hơn là bằng 1,0%kl/tt hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là bằng 0,55%kl/tt hoặc nhỏ hơn. Trong khoảng này, độ đồng nhất hình thức cải thiện hơn.

Các ví dụ minh họa về chế phẩm dùng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt (ví dụ, thuốc nhỏ mắt thông thường và thuốc nhỏ mắt để sử dụng với kính áp tròng), thuốc rửa mắt (ví dụ, thuốc rửa mắt thông thường và thuốc rửa mắt để sử dụng sau khi tháo kính áp tròng), dung dịch được sử dụng khi lắp kính áp tròng, và dung dịch được sử dụng khi tháo kính áp tròng. Thuốc nhỏ mắt là được ưu tiên. Trong số đó, do người dùng kính áp tròng dễ bị khô mắt, nên ưu tiên sử dụng các sản phẩm dùng cho kính áp tròng như thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng, thuốc rửa mắt để sử dụng sau khi tháo kính áp tròng, dung dịch được sử dụng khi lắp kính áp tròng, và dung dịch được sử dụng khi tháo kính áp tròng. Kính áp tròng không bị giới hạn đặc biệt, và bao gồm kính áp tròng cứng (kính áp tròng cứng không thấm oxy, kính áp tròng cứng thấm oxy) và kính áp tròng mềm (kính áp tròng dùng một lần, kính hydro silicon).

Chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy có độ nhớt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mPa·s, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mPa·s, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 30 mPa·s. Việc đo độ nhớt được thực hiện ở nhiệt độ 20°C bằng cách sử dụng nhớt kế loại E (VISCONIC ELD-R, của Tokyo Keiki Inc.).

Các vật chứa được nạp chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy tốt hơn là được làm từ polyetylen terephthalat, polypropylen hoặc polyetylen, với polyetylen terephthalat là được đặc biệt ưu tiên. Mức, v.v. của polyetylen terephthalat không cần quan tâm đặc biệt, với điều kiện là polyetylen terephthalat có thể tạo thành vật chứa. Ưu tiên đối với các vật chứa có khả năng chắn ánh sáng cực tím.

Khi nạp chế phẩm dùng cho niêm mạc theo sáng chế vào vật chứa, ưu tiên nạp vô trùng bằng cách sử dụng bộ lọc tiệt trùng hoặc các cách tương tự. Các vật chứa để nạp có thể là loại có thể được sử dụng lặp đi lặp lại bằng cách mở và đóng nắp cho đến khi hết chế phẩm được nạp trong đó, hoặc có thể là loại được sử dụng hết khi mở ở một thời điểm (loại liều đơn vị). Trong trường hợp loại vật chứa có thể được sử dụng lặp đi lặp lại, vật chứa này có thể là vật chứa có bộ phận lọc xấp mịn ở đầu lấy thuốc sao cho ngăn cản vi khuẩn và các chất ngoại lai vào vật chứa. Các vật chứa này cũng ưu tiên được nạp vô trùng.

Tốt hơn nếu vật chứa được nạp chế phẩm dùng cho niêm mạc theo sáng chế được hàn kín bằng nguyên liệu bao gói, và khoảng trống (không gian bên trong) giữa vật chứa và nguyên liệu bao gói được nạp khí trơ. Khí trơ được nêu làm ví dụ bao gồm

các khí như nitơ, heli, neon và argon. Theo cách khác, vật chứa có thể được hàn kín sau khi đưa chất hấp phụ oxy vào nguyên liệu bao gói, hoặc có thể được đưa vào nguyên liệu bao gói sử dụng màng mỏng có chức năng hấp phụ oxy.

Chế phẩm theo sáng chế để sử dụng cho màng nhầy không bị giới hạn ở dạng cụ thể, và có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm phun theo mục đích sử dụng đã định. Các chế phẩm này được bào chế bằng các cách thông thường, khi đó, các chất phụ gia thông thường đối với dạng bào chế cụ thể có thể được sử dụng ngoài các thành phần được mô tả trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa một cách đầy đủ hơn dưới đây bằng các ví dụ thử nghiệm và ví dụ so sánh, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

[Các ví dụ và ví dụ so sánh]

Chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) có công thức như được thể hiện trong các bảng (%kl/tt (g/100 ml)) được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây ở nhiệt độ pha nước và nhiệt độ pha dầu được thể hiện trong các bảng này. Các thử nghiệm sau được thực hiện trên các chế phẩm thu được. Các kết quả được thể hiện trong các bảng.

Bổ sung pha dầu thu được bằng cách làm ấm và trộn đều retinyl palmitat (vitamin A, 1.740.000 I.U.), d- α -tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60) ở nhiệt độ đã định, kết hợp khuấy bằng máy khuấy từ, vào 400 ml pha nước (nước tinh khiết) đã được làm ấm đến nhiệt độ đã định. Bằng cách sử dụng máy khuấy từ, việc khuấy được tiếp tục trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, từ đó tạo ra chế phẩm. Nhiệt độ pha nước sau khi bổ sung pha dầu, từ khi bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong, là giống nhiệt độ pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Sau khi khuấy xong, chế phẩm này được để nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung các thành phần trộn trong pha nước khác nếu cần, và bổ sung nước tinh khiết để thu được tổng thể tích là 500 ml.

[Kích thước hạt]

Kích thước hạt được đo bằng cách sử dụng các loại dụng cụ đo khác nhau, bao gồm máy phân tích kích thước hạt bằng tán xạ ánh sáng động (LB-500, của Horiba, Ltd.), sử dụng nguyên lý như tán xạ ánh sáng. Việc đo được thực hiện trong buồng ổn định nhiệt dưới điều kiện nhiệt độ cố định ở 25°C.

[Hình thức (Hệ số truyền (%))]

Hệ số truyền (%) của chế phẩm dùng cho mắt ngay sau khi bào chế được đo ở bước sóng bằng 600 nm và nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Hitachi U-3310.

[Hình thức (Độ đồng nhất)]

Độ đồng nhất hình thức được đánh giá là "×" khi các thành phần dầu tách ra, là "○" khi các thành phần dầu không tách riêng nhưng hệ số truyền (%) nhỏ hơn 80%, và là "◎" (trong) khi hệ số truyền bằng 80% hoặc lớn hơn.

[Độ ổn định (tỷ lệ phần trăm còn lại) của Vitamin A]

Hàm lượng vitamin A được đo ngay sau khi sản xuất và ngoài ra sau khi bảo quản một tuần ở nhiệt độ 70°C trong ống thủy tinh (thử nghiệm khắc nghiệt). Việc đo được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Công thức sau được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm vitamin A còn lại từ hàm lượng vitamin A thu được.

Vitamin A còn lại (%) =

[(hàm lượng vitamin A sau khi bảo quản)/

(hàm lượng vitamin A ngay sau khi sản xuất)] × 100

[Tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin A với độ pha loãng 3 lần (giả định nhỏ vào mắt)]

Cho rằng bề mặt của giác mạc và silicagel C8* có tính kỵ nước tương tự, tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A vào silicagel C8 được đo là mô hình hấp thu vitamin A vào giác mạc.

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

(ii) Nước tinh khiết (10 ml) được bổ sung vào 5 ml mẫu và trộn, sau đó, phần mẫu 10 ml được thu từ hỗn hợp này và 0,2 g silicagel C8 được phân tán trong đó, sau đó, hệ phân tán được khuấy trong 10 phút. Trong trường hợp I-(3) liên quan đến nồng độ vitamin A cao, lượng silicagel C8 được thiết đặt đến 0,4 g; trong trường hợp (B-II), 1,5 g được sử dụng để thử nghiệm.

(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 hấp thu được đo bằng quang phổ UV.

(iv) So sánh các lượng vitamin A thu được, và tính tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A.

* Silicagel C8:

Sepra™ C8 nhồi ròi của Phenomenex Inc.

(đường kính hạt, 50 µm; đường kính lỗ, 65 Å)

<Điều kiện đo mức độ hấp thu>

Thiết bị: MultiSpec-1500

(Shimadzu Corporation)

Bước sóng đo: 330 nm

Nhiệt độ đo: nhiệt độ phòng

[Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo (% kl)]

Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo được đo bằng cách sử dụng sắc ký thấm gel bằng dung môi rửa giải (EGPC).

(i) Dung dịch nước của chất diện hoạt không ion hóa (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (HCO)) có các nồng độ khác nhau (0,0027 %kl, 0,08 %kl, 0,16 %kl, 0,3 %kl, 0,5 %kl, 1,0 %kl, 3,0 %kl) được đo bằng EGPC, và đường cong thử nghiệm của các nồng độ chất diện hoạt và các giá trị diện tích bề mặt pic RI được tạo ra.

(ii) Các điều kiện đo EGPC:

Cột: Superose 6 10/300 GL (10 x 300 mm)

Lượng tiêm: 100 µL

Dịch rửa giải: Dung dịch nước HCO (500 ppm)

Tốc độ dòng: 0,5 ml/phút

Nhiệt độ: 35°C

Phát hiện: RI, UV (280 nm)

(iii) Mẫu được phân tích bằng EGPC, và chất điện hoạt không ion hóa và các thành phần dầu (các hoạt chất tan trong chất béo) được phát hiện đồng thời bằng RI (phát hiện các chất điện hoạt không ion hóa và các thành phần dầu) và UV (chỉ phát hiện các thành phần dầu). Trong phép đo RI, pic xuất hiện theo thứ tự sau: (1) các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, (2) mixen tự do, và (3) phân tử chất điện hoạt tự do. Trong phép đo UV, pic (1) xuất hiện ở thời gian rửa giải giống như trong phép đo RI. Xử lý các pic RI không phải (1) là "chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo," nồng độ chất điện hoạt được tính từ giá trị diện tích bề mặt pic RI trên đường cong thử nghiệm được tạo ra ở bước (i). Được chỉ ra trong các bảng là "tỷ lệ (%)" của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo." Ngoài ra, trong một số trường hợp, (A) vitamin A như retinyl palmitat có mặt dưới dạng hoạt chất tan trong chất béo, và vì vậy, tỷ lệ (%) của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo được biểu thị dưới dạng "tỷ lệ (%)" của chất điện hoạt không ion hóa không chứa vitamin A."

Các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo chứa các thành phần (A) và (B) trên đây được xác nhận trong chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) của các ví dụ thử nghiệm. Fig.1 là đồ thị thể hiện các kết quả đo EGPC của ví dụ 1-4. Ngoài ra, đối với chế phẩm dùng cho niêm mạc của ví dụ này, thu được pic (UV) xuất hiện ở thời gian rửa giải đỉnh pic nhỏ hơn 12 phút; không quan sát được pic có đỉnh pic xuất hiện ở 12 phút hoặc lâu hơn (chứng tỏ chế phẩm có kích thước hạt tương đối nhỏ (UV)). Cụ thể hơn, từ Fig.1, các pic được tìm thấy chỉ ở 9 phút và 36 phút trên đồ thị RI, và chỉ ở 9 phút trên đồ thị UV. Tức là, trong ví dụ 1-4, thực tế là pic RI và pic UV xuất hiện ở thời gian rửa giải là 9 phút xác nhận sự có mặt của (1) các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A, và thực tế là chỉ pic RI xuất hiện ở thời gian rửa giải là 36 phút xác nhận sự có mặt của (3) phân tử chất điện hoạt tự do.

[Bảng 1]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3	Ví dụ 1-4	Ví dụ 1-5	Ví dụ 1-6	Ví dụ tham khảo
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,01	0,05	0,065	0,09	0,1	0,14	0,15	0,5
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(A) + (C)		0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081
(B)/(A)		0,4	1,9	2,5	3,5	3,8	5,4	5,8	19,2
(B)/((A) + (C))		0,1	0,6	0,8	1,1	1,2	1,7	1,9	6,2
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	213	150	100	89	55	51	40
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	42	60	82	88	95	97	99
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	59	60	61	61	62	62	55
Tỷ lệ phần trăm hấp thu của vitamin A với độ pha		*	70	70	69	68	67	66	19
Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong		*	34	38	40	41	41	42	72

* Không đo được

Ngoài ra, đối với các ví dụ 1-1 và 1-4, dưới "tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin A với độ pha loãng 3 lần (giả định nhỏ vào mắt)" trên đây, ngoài thay đổi "nước tinh khiết (10 ml) được bổ sung vào 5 ml mẫu và trộn, sau đó, phần mẫu 10 ml được thu từ hỗn hợp này và 0,2 g silicagel C8 được phân tán trong đó" thành "0,2 g silica C8 được phân tán trong 10 ml mẫu chưa được pha loãng," việc đánh giá được thực hiện tương tự, khi đó, tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A thu được là 65% trong ví dụ 1-1 và 30% trong ví dụ 1-4. Do mức độ hấp thu thành phần (A) vào màng nhầy được tăng rõ rệt khi mẫu không được pha loãng, nên lượng thành phần (B) so với thành phần (A) nhỏ hơn là được ưu tiên.

[Bảng 2]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 1-7	Ví dụ 1-8
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,026	0,026
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,001	0,003
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(A) + (C)		0,077	0,079
(B)/(A)		3,8	3,8
(B)/((A) + (C))		1,3	1,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		90	89
Hình thức: Hệ số truyền (%)		89	89
Hình thức: Độ đồng nhất		◎	◎
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		59	61
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		68	67
Tỉ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo (% kl)		41	40

[Bảng 3]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,015	0,05
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,03	0,12
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,045	0,35
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(A) + (C)		0,05	0,175
(B)/(A)		3,0	7,0
(B)/((A) + (C))		0,9	2,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		110	50
Hình thức: Hệ số truyền (%)		81	98
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		62	63
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		70	62
Tỉ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo (% kl)		39	43

[Bảng 4]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 3-1	Ví dụ 1-4	Ví dụ 3-2	Ví dụ 3-3	Ví dụ 3-4	Ví dụ 3-5	Ví dụ 3-6
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(A) + (C)		0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081	0,081
(B)/(A)		3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
(B)/((A) + (C))		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Nhiệt độ pha nước (°C)		30	75	85	90	90	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		50	85	85	85	90	50	70	90
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	110	89	67	65	91	90	89
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	80	88	93	93	88	90	90
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	61	61	61	61	61	61	61
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	67	68	69	69	68	68	68
Tỉ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất		*	41	41	40	40	40	40	40

* Không đo được

[Ví dụ I-(1)]

[Bảng 5]

I-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,09	0,1	0,12	0,14
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	9,0	10,0	12,0	14,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	318	201	167	120	68	60	55	47	45
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	9	42	71	81	96	97	97	99	99
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	○	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	62	62	62	63	63	63	62	57	56
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	88	86	84	84	74	65	58	46	39
Tỉ lệ của chất điện hoạt không ion hóa (B) không		*	25	27	30	32	37	40	41	47	51

* Không đo được

[Bảng 6]

I-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,003	0,005	0,006	0,008	0,012	0,013	0,013	0,014
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,006	0,04	0,03	0,06	0,08	0,05	0,12	0,16
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,04	0,03	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		2,0	8,0	5,0	7,5	6,7	3,8	9,2	11,4
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	82	148	58	76	183	48	43
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	83	76	94	88	61	98	99
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	⊙	○	⊙	⊙	○	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	60	62	61	62	63	60	57
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	76	80	77	77	86	61	45

* Không đo được

[Bảng 7]

I-(1)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17
(A)	Retinyl palmitat	0,003	0,006	0,014	0,014
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,009	0,023	0,11	0,14
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,005	0,01	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		3,0	3,8	7,9	10,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		264	159	62	55
Hình thức: Hệ số truyền (%)		40	64	97	98
Hình thức: Độ đồng nhất		○	○	◎	◎
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		57	62	62	59
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		88	85	78	51
Tỉ lệ của chất diện hoạt không ion hóa (B) không chứa vitamin A (% kl)		23	25	38	43

[Bảng 8]

I-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23
(A)	Retinyl palmitat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	75	85	90	90	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	90	50	90
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	152	120	98	96	117	115
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	61	81	88	88	82	82
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	◎	◎	◎	◎	◎
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn		*	62	63	63	64	62	63
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	86	82	87	88	87	88
Tỉ lệ của chất điện hoạt không ion hóa (B) không		*	31	32	32	31	32	32

* Không đo được

[Bảng 9]

I-(1)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ
		24
(A)	Retinyl palmitat	0,01
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,07
	POE (20) sorbitan monooleat	0,01
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại
(B)/(A)		8,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85
Kích thước hạt trung bình (nm)		72
Hình thức: Hệ số truyền (%)		93
Hình thức: Độ đồng nhất		◎
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		64
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		80

[Bảng 10]

I-(1)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 25	Ví dụ 26
(A)	Retinyl palmitat	0,01	0,01
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,08	0,08
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,001	0,003
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A)		8,0	8,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		64	65
Hình thức: Hệ số truyền (%)		96	97
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		61	62
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		72	71
Tỉ lệ của chất điện hoạt không ion hóa (B) không chứa vitamin A (% kl)		38	38

[Ví dụ I-(2)-L]

[Bảng 11]

I-(2)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,01	0,041	0,05	0,065	0,075
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		0,4	1,6	1,9	2,5	2,9
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	254	213	150	123
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	27	42	60	65
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	○	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	59	59	60	60
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A		*	74	65	51	42
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		*	73	70	70	70
Tỉ lệ của chất điện hoạt không ion hóa (B) không chứa vitamin A (% kl)		*	31	34	38	39

* Không đo được

[Bảng 12]

I-(2)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7
(A)	Retinyl palmitat	0,015	0,02	0,05
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,024	0,05	0,08
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,02	0,03	0,04
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,6	2,5	1,6
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		189	124	235
Hình thức: Hệ số truyền (%)		45	74	22
Hình thức: Độ đồng nhất		○	○	○
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		63	63	64
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		78	65	68
Tỉ lệ của chất diện hoạt không ion hóa (B) không chứa vitamin A (% kl)		35	39	34

[Bảng 13]

I-(2)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,06	0,06	0,06	0,06
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,005	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,1	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		2,3	2,3	2,3	2,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	75	85	90
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	223	163	138
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	38	57	75
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	61	62	62
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		*	69	71	70
Tỉ lệ của chất diện hoạt không ion hóa (B) không chứa vitamin A (% kl)		*	39	38	40

* Không đo được

[Bảng 14]

I-(2)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 11	Ví dụ 12
(A)	Retinyl palmitat	0,03	0,05
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,06	0,07
	POE (20) sorbitan monooleat	0,02	0,02
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,03
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A)		2,7	1,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		156	197
Hình thức: Hệ số truyền (%)		52	41
Hình thức: Độ đồng nhất		○	○
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		63	63
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		73	80

[Ví dụ I-(3)]

[Bảng 15]

I-(3)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,1	0,16	0,2	0,3	0,5	0,7
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,0	1,6	2,0	3,0	5,0	7,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	156	94	54	38	37
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	38	72	92	98	99
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	⊙	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	64	65	65	64	61
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng		*	68	62	55	42	29

* Không đo được

Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa vitamin A là 28,5 %kl ở ví dụ 3, 30,7 %kl ở ví dụ 4, và 47,1 %kl ở ví dụ so sánh 2.

[Bảng 16]

I-(3)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
(A)	Retinyl palmitat	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,08	0,095	0,11	0,12	0,15	0,24
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,3	1,6	1,8	2,0	2,5	4,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	198	122	99	78	47
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	23	61	75	81	97
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	○	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	65	63	65	64	63
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng		*	69	62	63	58	51

* Không đo được

[Bảng 17]

I-(3)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,06	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,3	0,36	0,8	1,2	1,5	2
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		5,0	1,8	4,0	4,0	5,0	6,7
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		44	150	48	41	37	37
Hình thức: Hệ số truyền (%)		97	30	97	96	98	99
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	○	☉	☉	☉	☉
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		63	64	62	64	63	61
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng		42	61	51	50	41	31

[Bảng 18]

I-(3)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20
(A)	Retinyl palmitat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	75	85	90	90	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	90	50	90
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	138	94	83	82	96	93
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	47	72	78	78	71	72
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	○	○	○	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	64	65	65	64	66	64
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng		*	64	62	62	63	62	62
Tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa (B) không		*	39	40	40	41	40	39

* Không đo được

[Bảng 19]

I-(3)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 21
(A)	Retinyl palmitat	0,1
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,2
	POE (20) sorbitan monooleat	0,05
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại
(B)/(A)		2,5
Nhiệt độ pha nước (°C)		85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85
Kích thước hạt trung bình (nm)		62
Hình thức: Hệ số truyền (%)		93
Hình thức: Độ đồng nhất		◎
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		62
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		61

[Bảng 20]

I-(3)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 22	Ví dụ 23
(A)	Retinyl palmitat	0,1	0,1
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,3	0,3
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,001	0,003
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A)		3,0	3,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		51	53
Hình thức: Hệ số truyền (%)		94	94
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		62	64
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		54	55

[Ví dụ II-(1)]

[Bảng 21]

II-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,6
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		10,0	13,3	16,7	20,0	23,3	40,0
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	207	157	87	69	48
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	45	71	83	98	100
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	⊙	⊙	⊙
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	62	63	63	63	61
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3		*	91	82	67	58	43

* Không đo được

[Bảng 22]

II-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
(A)	Retinyl palmitat	0,005	0,003	0,005	0,01	0,01	0,012	0,02
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70)	0,05	0,033	0,08	0,13	0,17	0,2	0,3
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,03	0,05	0,03	0,04	0,04	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		10,0	11,0	16,0	13,0	17,0	16,7	15,0
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	308	106	221	122	168	141
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	11	88	23	80	60	77
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	⊙	○	⊙	○	○
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		*	65	62	63	63	63	65
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	92	82	85	75	78	81

* Không đo được

[Bảng 23]

II-(1)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 11	Ví dụ so sánh	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,023	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,019
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70)	0,5	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	0,5
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		21,7	8,0	16,0	20,0	24,0	32,0	26,3
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		68	tách pha	94	71	58	40	48
Hình thức: Hệ số truyền (%)		96	-	92	92	97	99	99
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	✕	☉	☉	☉	☉	☉
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		64	*	64	64	62	64	62
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		59	*	84	63	52	43	46

* Không đo được

[Bảng 24]

II-(1)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17
(A)	Retinyl palmitat	0,015	0,015	0,015	0,015
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,25	0,25	0,25	0,25
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		16,7	16,7	16,7	16,7
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	85	90	90
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	90
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	157	144	147
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	71	74	73
Hình thức: Độ đồng nhất		×	○	○	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	63	64	64
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		*	82	80	79

* Không đo được

[Ví dụ II-(2)]

[Bảng 25]

II-(2)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,2	0,4	0,45	0,5	0,65	0,8
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		4,0	8,0	9,0	10,0	13,0	16,0
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	214	184	152	85	58
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	12	25	46	91	95
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	○	◎	◎
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	67	67	68	67	66
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3		*	77	73	62	48	38

* Không đo được

[Bảng 26]

II-(2)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,03	0,03	0,04	0,06	0,075
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70)	0,15	0,21	0,3	0,33	0,5	0,7	0,7
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,01	0,02	0,05	0,04	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		5,8	8,1	10,0	11,0	12,5	11,7	9,3
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	197	174	118	102	92	186
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	23	41	80	84	82	32
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	⊙	⊙	⊙	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	62	64	66	65	66	66
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha		*	77	63	64	59	64	76

* Không đo được

[Bảng 27]

II-(2)

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh
(A)	Retinyl palmitat	0,075	0,08	0,085	0,085	0,03	0,075
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,9	1	1,1	1,5	0,4	1
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		12,0	12,5	12,9	17,6	13,3	13,3
Pha nước nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Pha dầu nhiệt độ (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		81	99	86	46	81	84
Hình thức: Hệ số truyền (%)		92	86	92	98	94	93
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉	☉	☉	☉	☉
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		67	67	66	63	67	67
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3		62	53	46	37	42	41

[Bảng 28]

II-(2)

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17
(A)	Retinyl palmitat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	75	85	90	90
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	90
Kích thước hạt trung bình (nm)		tách pha	189	152	136	132
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	34	41	52	58
Hình thức: Độ đồng nhất		✕	○	○	○	○
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)		*	66	68	65	67
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		*	63	62	63	63

* Không đo được

[Ví dụ III]

[Bảng 29]

III

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 1	Ví dụ 2
(A)	Retinyl palmitat	0,03	0,03
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1
(III)	Clopheniramin maleat	0,03	-
	Etanol	-	6,3
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A)		3,3	3,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		88	90
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉
Độ ổn định của vitamin A khi được bảo quản 1 tuần ở 70°C (tỷ lệ phần trăm còn lại)		74	70

[Bảng 30]

III

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
(A)	Retinyl palmitat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(III)	Propylen glycol	1	-	-	-	-	-
	Glyxerol	-	2,6	-	-	-	-
	Glucosa	-	-	0,2	-	-	-
	Manitol	-	-	-	3	-	-
	Diphenhydramin hydroclorua	-	-	-	-	0,05	-
	Flavin-adenin dinucleotit natri	-	-	-	-	-	0,02
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Nhiệt độ pha dầu (°C)		85	85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		89	89	88	88	88	88
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉	☉	☉	☉	☉
Độ ổn định của vitamin A khi được bảo quản 1 tuần ở 70°C		72	73	71	72	73	70

[Ví dụ IV]

[Tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin E với độ pha loãng 3 lần (giả định nhỏ vào mắt)]

Thử nghiệm bằng cách sử dụng silicagel C8 được thực hiện theo cách giống như đối với tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A, sau đó, silicagel và mẫu được tách bằng cách lọc, và lượng vitamin E trong phần dịch lọc và lượng vitamin E trước khi hấp thu được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. So sánh các lượng vitamin E thu được và tính tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin E.

[Bảng 31]

IV

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1	0,1	0,1
(IV)	Kali clorua	0,2	-	-	-
	Natri xitrat	-	0,8	-	-
	Đinatri hydro phosphat	-	-	1	-
	Natri cacbonat	-	-	-	1
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,2	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		91	90	91	92
Hình thức: Hệ số truyền (%)		87	88	87	85
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉	☉	☉
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		85	83	80	81
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin E với độ pha loãng 3 lần		85	83	81	80

[Bảng 32]

IV

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	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
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(IV)	Natri glutamat	0,5	-	-	-	-	-
	Kali L-aspartat	-	1	-	-	-	-
	Axit ϵ -aminocaproic	-	-	1	-	-	-
	Taurin	-	-	-	1	-	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	-	0,1	-
	Lysozym hydroclorua	-	-	-	-	-	0,5
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		92	91	96	91	90	95
Hình thức: Hệ số truyền (%)		86	87	82	87	89	83
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉	☉	☉	☉	☉
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		85	81	84	77	81	84
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin E với độ pha loãng 3 lần		86	80	84	76	79	85

[Bảng 33]

IV

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 11	Ví dụ 12
(A)	Retinyl palmitat	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1
(IV)	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,05	-
	Berberin clorua hydrat	-	0,025
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A)		1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Kích thước hạt trung bình (nm)		90	91
Hình thức: Hệ số truyền (%)		88	87
Hình thức: Độ đồng nhất		☉	☉
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		85	84

Các chế phẩm ví dụ của chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế được thể hiện dưới đây. Chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) thu được có hình thức đồng nhất và có tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A vào giác mạc cao khi được nhỏ vào mắt (ở trạng thái được pha loãng bằng nước mắt).

[Bảng 34]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ chế phẩm							
		1	2	3	4	5	6	7	8
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,03	0,03	0,03	0,04	0,015	0,015	0,04	0,04
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,045	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxetylen 60	0,05	0,1	0,15	0,12	0,02	0,07	0,14	0,15
	POE (20) sorbitan monooleat	0,05	0,04	0,01	0,04	0,01	0,03	0,03	0,02
Khác	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	Neostigmin metyl sulfat	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Allantoin	0,3		0,1	0,1	0,1			
	Axit ϵ -aminocaproic		1	1	1		1		
	Đikali glyxyrizat				0,1	0,1		0,25	
	Azulen natri sulfonat						0,01		0,02
	Kẽm sulfat					0,05			
	Lysozym clorua						0,2		
	Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03		0,03	0,03	0,03	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	0,03	0,03			0,03	0,03		
	Pantenol			0,1					
	Kali L-aspartat	0,2	0,2		0,5	0,2		0,5	0,1
	Taurin	0,1	0,1	1		0,1	0,5		
	Natri chondroitin sulfat		0,05	0,05		0,05		0,25	
	Axit boric	1	1,4	1,4	1,4	1,4	1	1	1
	Trometamol	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,2	0,2	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Clobutanol						0,1	0,15	
	Benzalkoni clorua				0,003		0,003		
	Metylxenluloza					0,1	0,1		
	Hydroxypropyl metyloxenluloza							0,1	
	Propylen glycol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	l-mentol	0,004	0,004	0,004		0,003	0,008	0,01	0,005
	dl-camphor	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	d-borneol	0,005	0,005		0,004	0,002	0,003	0,005	0,003
	Natri hydroxit	lượng thích hợp							
	Axit clohydric loãng	lượng thích hợp							
	Nước tinh khiết	còn lại							
(B)/(A)		3,3	4,7	5,3	4,0	2,0	6,7	4,3	4,3
(B)/((A) + (C))		1,2	1,6	1,9	1,7	0,4	1,4	1,9	1,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		80	80	80	80	80	80	80	80
Nhiệt độ pha dầu (°C)		80	80	80	80	80	80	80	80

[Bảng 35]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ chế phẩm						
		9	10	11	12	13	14	15
(A)	Retinyl palmitat (vitamin A)	0,03	0,05	0,05	0,01	0,04	0,008	0,2
(C)	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,045		
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,001	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen	0,1	0,2	0,1	0,04	0,12		
	POE (20) sorbitan monooleat	0,04	0,15	0,04	0,01	0,05		
	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol						0,05	1,5
Khác	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,01	0,01	0,01	0,05		0,05	
	Naphazolin hydroclorua					0,002		
	Neostigmin metyl sulfat	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Allantoin					0,1		
	Axit ϵ -aminocaproic					1		1
	Đikali glyxyrizat						0,1	
	Azulen natri sulfonat				0,004			
	Kẽm sulfat	0,02			0,05			
	Berberin clorua		0,02		0,005			
	Lysozym clorua			0,5		0,2		
	Clopheniramin maleat		0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	
	Điphenhydramin hydroclorua	0,05						
	Natri cromoglycat		0,1					
	Pyridoxin hydroclorua						0,05	
	Flavin-adenin đinucleotit natri					0,05		
	Xyanocobalamin	0,02						
	Kali L-aspartat						0,2	
	Taurin		0,2	0,2				0,1
	Natri chondroitin sulfat				0,1		0,3	
	Axit boric	1	2	2	2	2	1,2	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1
	Benzalkoni clorua					0,002		
	Metylxenluloza	0,1			0,1			
	Hydroxypropyl metylxenluloza	0,2	0,1					
	Propylen glycol	0,5		0,5	0,5	0,5	0,2	
	l-mentol	0,005		0,005	0,005	0,005	0,007	
	dl-camphor	0,005		0,005	0,005	0,005	0,005	
	d-borneol	0,003		0,003	0,003	0,003		
	Natri hydroxit	lượng thích hợp						
	Axit clohydric loãng	lượng thích hợp						
	Nước tinh khiết	còn lại						
(B)/(A)		4,7	7,0	2,8	5,0	4,3	6,3	7,5
(B)/((A) + (C))		1,6	3,3	1,3	0,8	1,9	5,6	7,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		80	80	80	80	80	80	80
Nhiệt độ pha dầu (°C)		80	80	80	80	80	90	80

[Chất tạo cảm giác mát lạnh: Các ví dụ 1 đến 24, các ví dụ so sánh 1 đến 4]

Chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) có công thức như được thể hiện trong các bảng (%kl/tt (g/100 ml)) được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây ở nhiệt độ pha nước được thể hiện trong các bảng này. Các thử nghiệm sau được thực hiện trên các chế phẩm thu được. Các kết quả được thể hiện trong các bảng.

Bổ sung pha dầu thu được bằng cách làm ấm và trộn đều retinyl palmitat (vitamin A, 1.740.000 I.U.), d- α -tocopherol axetat (tocopherol axetat: vitamin E), dibutylhydroxytoluen và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60) ở nhiệt độ đã định (85°C), kết hợp khuấy bằng máy khuấy từ, vào 400 ml pha nước (nước tinh khiết) đã được làm ấm đến nhiệt độ đã định. Bằng cách sử dụng máy khuấy từ, việc khuấy được tiếp tục trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, từ đó tạo ra chế phẩm. Nhiệt độ pha nước sau khi bổ sung pha dầu, từ khi bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong, là giống nhiệt độ pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Khi khuấy xong, giảm nhiệt độ pha nước xuống 50°C hoặc thấp hơn, sau đó bổ sung từ từ thành phần (D) đã được hòa tan trước trong propylen glycol và hoà tan kết hợp khuấy. Bổ sung các thành phần trộn trong pha nước khác nếu cần, sau đó, bổ sung nước tinh khiết để thu được tổng thể tích là 500 ml. Phần (B) so với giá trị bằng 1 của (A') theo tỷ lệ khối lượng (A'):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(A'). Ngoài ra, phần (B) so với giá trị bằng 1 của (VA) theo tỷ lệ khối lượng tính theo (vitamin A (VA)):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(VA).

[Kích thước hạt]

Kích thước hạt được đo bằng cách sử dụng các loại dụng cụ đo khác nhau, bao gồm máy phân tích kích thước hạt bằng tán xạ ánh sáng động (LB-500, của Horiba, Ltd.), sử dụng nguyên lý như tán xạ ánh sáng. Việc đo được thực hiện trong buồng ổn định nhiệt dưới điều kiện nhiệt độ cố định ở 25°C. Các kích thước hạt trong các ví dụ bằng ít nhất 1 nm và nhỏ hơn 500 nm, và vì vậy, các chế phẩm này là các chế phẩm chứa các hạt nhũ tương nano.

[Hình thức (Hệ số truyền (%))]

Hệ số truyền (%) của chế phẩm dùng cho mắt ngay sau khi bào chế được đo ở bước sóng bằng 600 nm và nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Hitachi U-3310.

[Hình thức (Độ trong)]

Độ trong được đánh giá là "×" khi các thành phần dầu tách ra, là "○" khi hệ số truyền (%) nhỏ hơn 80%, là "◎" khi hệ số truyền bằng 80% hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 90%, và là "◎◎" khi hệ số truyền bằng 90% hoặc lớn hơn.

[Kích ứng mắt (không kích ứng)]

Bốn đối tượng (nhóm đối tượng mẫn cảm) có cảm giác khô mắt hoặc ngứa được dùng 1 đến 2 giọt chế phẩm dùng cho mắt, và đánh giá mức độ kích ứng mắt theo các tiêu chuẩn sau.

<Các tiêu chuẩn đánh giá>

- 1: Kích ứng mạnh
- 2: Kích ứng mạnh một chút
- 3: Kích ứng yếu
- 4: Cảm thấy hầu như không kích ứng
- 5: Cảm thấy không kích ứng chút nào

Mức độ kích ứng mắt (không kích ứng) được đánh giá như sau dựa trên trung bình cộng điểm thu được.

- ◎: Điểm trung bình bằng 4 hoặc cao hơn
- : Điểm trung bình bằng ít nhất 3 nhưng nhỏ hơn 4
- △: Điểm trung bình bằng ít nhất 2 nhưng nhỏ hơn 3
- ×: Điểm trung bình nhỏ hơn 2

[Thời gian cảm giác mát lạnh]

Bốn đối tượng (nhóm đối tượng mẫn cảm) có cảm giác khô mắt hoặc ngứa được dùng 1 đến 2 giọt chế phẩm dùng cho mắt, và đo thời gian có cảm giác mát lạnh dễ chịu. Các kết quả được đánh giá như sau dựa trên giá trị trung bình cộng của bốn đối tượng.

- ◎: 4 phút hoặc lâu hơn
- : Ít nhất 3 phút nhưng ít hơn 4 phút
- △: Ít hơn 3 phút

[Bảng 36]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,5	0,4	0,3	0,1	0,08	0,14	0,6
(D)	l-mentol	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Khác	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		6,2	4,9	3,7	1,2	1,0	1,7	7,4
(B)/(VA)		19,2	15,4	11,5	3,8	3,1	5,4	23,1
Nhiệt độ pha nước (°C)		70	70	70	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		95	90	88	88	82	95	99
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		×	×	Δ	⊙	⊙	⊙	×
Thời gian cảm giác mát lạnh		Δ	Δ	○	⊙	⊙	○	Δ

Các thử nghiệm sau được thực hiện với các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ so sánh được thể hiện dưới đây.

[Độ ổn định của vitamin A]

<Tỷ lệ phần trăm vitamin A còn lại>

Hàm lượng vitamin A (retinyl palmitat) được đo ngay sau khi sản xuất và ngoài ra sau khi bảo quản một tuần ở nhiệt độ 70°C trong ống thủy tinh (thử nghiệm

khắc nghiệt). Việc đo được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Công thức sau được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm retinyl palmitat còn lại từ hàm lượng retinyl palmitat thu được.

[Công thức toán học 1]

Retinyl palmitat còn lại (%) =

[(hàm lượng retinyl palmitat sau khi bảo quản)/

(hàm lượng retinyl palmitat ngay sau khi sản xuất)]

× 100

[Tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin A với độ pha loãng 3 lần (giả định pha loãng bằng nước mắt khi được nhỏ vào mắt)]

Cho rằng bề mặt của giác mạc và silicagel C8* có tính kỵ nước tương tự, tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A vào silicagel C8 được đo là mô hình hấp thu vitamin A vào giác mạc.

- (i) Silicagel C8 được rửa bằng nước để loại bỏ các mảnh vụn bề mặt, và làm khô.
- (ii) Nước tinh khiết (10 ml) được bổ sung vào 5 ml mẫu và trộn, sau đó, phần mẫu 10 ml được thu từ hỗn hợp này và 0,2 g silicagel C8 được phân tán trong đó, sau đó, hệ phân tán 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 hấp thu được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.
- (iv) So sánh các lượng vitamin A thu được, và tính tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A.

*Silicagel C8:

Septra™ C8 nhồi rời của Phenomenex Inc. (đường kính hạt, 50 µm; đường kính lỗ, 65 Å)

[Bảng 37]

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4

Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần	68	70	67	19
Độ ổn định vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)	70	71	70	59

Do độ ổn định của vitamin A tốt và tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A cao, nên các tác dụng mong muốn của vitamin A được thể hiện đầy đủ hơn, làm cho chế phẩm dùng cho mắt có hiệu quả điều trị cảm giác khô mắt và mỏi mắt.

[Bảng 38]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,10	0,10	0,10	0,10
(D)	l-mentol	0,013	0,010	0,005	0,003
Khác	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,3
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,2	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		88	88	88	88
Hình thức: Độ trong		☉	☉	☉	☉
Kích ứng mắt		☉	☉	☉	☉
Thời gian cảm giác mát lạnh		☉	☉	○	○

[Bảng 39]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
(D)	l-mentol	0,005	0,005	0,008	0,008	0,01
	dl-camphor	0,01	-	-	-	-
	d-borneol	-	0,01	-	-	-
	Dầu bạch đàn	-	-	0,002	-	-
	Dầu bergamot	-	-	-	0,002	-
	Geraniol	-	-	-	-	0,002
Khác	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		87	87	88	88	88
Hình thức: Độ trong		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Kích ứng mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Thời gian cảm giác mát lạnh		⊙	⊙	⊙	○	○

[Bảng 40]

Chế phẩm (% k/tt (g/100 ml))		Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18
(A')	Retinyl palmitat	0,08	0,06	0,03	0,01	0,026	0,026
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,2	0,1	0,12	0,08	0,2	0,3
(D)	l-mentol	0,008	0,013	0,008	0,008	0,008	0,008
	dl-camphor	0,005	0,01	-	0,01	0,005	0,005
	d-borneol	0,005	0,005	-	0,01	0,005	0,01
	Dầu bạch đàn	-	-	0,002	0,002	-	-
Khác	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,5	0,9	1,4	1,2	2,5	3,7
(B)/(VA)		2,5	1,7	4,0	8,0	7,7	11,5
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85
Hình thức:		92	88	92	89	94	96
Hệ số truyền (%)							
Hình thức:		⊙⊙	⊙	⊙⊙	⊙	⊙⊙	⊙⊙
Đã trong							
Kích ứng mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○
Thời gian cảm giác mát lạnh		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

[Bảng 41]

	Ví dụ
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần	85
Độ ổn định của vitamin A (tỷ lệ phần trăm còn lại)	67

[Bảng 42]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ 24
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,06	0,06	0,03	0,01	0,026
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	-	-	0,06	0,10	0,04	0,10
	POE (20) sorbitan monooleat	0,08	0,2	0,04	0,02	0,04	0,05
(D)	l-mentol	0,005	0,005	0,013	0,008	0,008	0,008
	dl-camphor	-	-	0,01	-	0,01	0,005
	d-borneol	-	0,003	0,005	-	0,01	0,005
	Dầu bạch đàn	-	-	-	0,002	0,002	-
Khác	Propylen glycol	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3	0,3
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1	1,9	0,9	1,4	1,2	1,9
(B)/(VA)		3,1	3,3	1,7	4,0	8,0	5,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		80	80	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		90	90	90	92	91	95
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Thời gian cảm giác mát lạnh		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

Tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo được đo bằng phương pháp sau đối với ví dụ tham khảo 1 dưới đây.

[Tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo (% kl)]

Tỷ lệ của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo được đo bằng cách sử dụng sắc ký thẩm gel bằng dung môi rửa giải (EGPC).

- (i) Dung dịch nước của chất điện hoạt không ion hóa (dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 (HCO)) có các nồng độ khác nhau (0,0027 %kl, 0,08 %kl, 0,16 %kl, 0,3 %kl, 0,5 %kl, 1,0 %kl, 3,0 %kl) được đo bằng EGPC, và đường cong thử nghiệm của các nồng độ chất điện hoạt và các giá trị diện tích bề mặt pic RI được tạo ra.

- (ii) Các điều kiện đo EGPC:

Cột: Superose 6 10/300 GL (10 x 300 mm)

Lượng tiêm: 100 μ L

Dịch rửa giải: Dung dịch nước HCO (500 ppm)

Tốc độ dòng: 0,5 ml/phút

Nhiệt độ: 35°C

Phát hiện: RI, UV (280 nm)

- (iii) Mẫu được phân tích bằng EGPC, và chất điện hoạt không ion hóa và các thành phần dầu (các hoạt chất tan trong chất béo) được phát hiện đồng thời bằng RI (phát hiện các chất điện hoạt không ion hóa và các thành phần dầu) và UV (chỉ phát hiện các thành phần dầu). Trong phép đo RI, pic xuất hiện theo thứ tự sau: (1) các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo, (2) mixen tự do, và (3) phân tử chất điện hoạt tự do. Trong phép đo UV, pic (1) xuất hiện ở thời gian rửa giải giống như trong phép đo RI. Xử lý các pic RI không phải (1) là chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo, nồng độ chất điện hoạt được tính từ giá trị diện tích bề mặt pic RI trên đường cong thử nghiệm được tạo ra ở bước (i). Được chỉ ra trong các bảng là "tỷ lệ (%)" của chất điện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo."

[Ví dụ tham khảo 1]

Bổ sung pha dầu thu được bằng cách làm ấm và trộn đều retinyl palmitat 0,026%kl/tt (vitamin A, 1.740.000 I.U.), d- α -tocopherol axetat 0,05% kl/tt, dibutylhydroxytoluen 0,005%kl/tt và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen (60) 0,1%kl/tt ở nhiệt độ 85°C, kết hợp khuấy bằng máy khuấy từ, vào 400 ml pha nước có nhiệt độ 85°C (nước tinh khiết). Bằng cách sử dụng máy khuấy từ, việc khuấy được tiếp tục trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, từ đó tạo ra chế phẩm. Nhiệt độ pha nước sau khi bổ sung pha dầu, từ khi bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong, là giống nhiệt độ pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Khi khuấy xong, chế phẩm này được để nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung các thành phần trộn trong pha nước khác nếu cần, và bổ sung nước tinh khiết để thu được tổng thể tích là 500 ml. Fig.1 là đồ thị thể hiện các kết quả đo EGPC của ví dụ tham khảo 1. Ngoài ra, đối với chế phẩm dùng cho niêm mạc của ví dụ tham khảo 1, thu được pic (UV) xuất hiện ở thời gian rửa giải đỉnh pic nhỏ hơn 12 phút; không quan sát được pic có đỉnh pic xuất hiện ở 12 phút hoặc lâu hơn (chứng tỏ chế phẩm có kích thước hạt tương đối nhỏ (UV)). Cụ thể hơn, từ Fig.1, các pic được tìm thấy chỉ ở 9 phút và 36 phút trên đồ thị RI, và chỉ ở 9 phút trên đồ thị UV. Tức là, trong ví dụ tham khảo 1, thực tế là pic RI và pic UV xuất hiện ở thời gian rửa giải là 9 phút xác nhận sự có mặt của (1) các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A, và thực tế là chỉ pic RI xuất hiện ở thời gian 36 phút xác nhận sự có mặt của (3) phân tử chất diện hoạt tự do.

Từ các kết quả nêu trên, các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo chứa các thành phần (A') và (B) được xác nhận là có mặt trong chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) của ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm. Khi EGPC cũng được thực hiện đối với các ví dụ thử nghiệm, pic của (1) xuất hiện ở thời gian rửa giải giống trong phép đo RI và phép đo UV, xác nhận sự có mặt của các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A. Fig.2 là đồ thị thể hiện các kết quả đo EGPC của ví dụ 17. Pic quan sát được ở khoảng 42 phút trong đồ thị RI chứng tỏ rằng các thành phần bổ sung như chất tạo cảm giác mát lạnh được phát hiện. Do kích thước hạt trong ví dụ 17 là nhỏ hơn so với kích thước hạt trong ví dụ tham khảo 1, nên thời gian rửa giải của pic đối với (1) là 14 phút. Trong ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm, tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo bằng

hoặc nhỏ hơn 43 %kl tổng lượng thành phần (B). Cụ thể hơn, tỷ lệ này bằng 41 %kl trong ví dụ tham khảo 1, 18,6 %kl trong ví dụ 17, và 44,0 %kl trong ví dụ so sánh 5.

Các chế phẩm ví dụ theo sáng chế (Bảng 43: thuốc nhỏ mắt và thuốc rửa mắt; Bảng 44: thuốc nhỏ mắt; Bảng 45: thuốc nhỏ mắt) được thể hiện dưới đây. Như trong các ví dụ thử nghiệm nêu trên theo sáng chế, các hạt nhũ tương nano được tạo ra trong chế phẩm đối với các chế phẩm ví dụ, và vì vậy, chế phẩm này có hình thức đồng nhất, không gây kích ứng mắt và có cảm giác mát lạnh dễ chịu kéo dài.

[Bảng 43]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ chế phẩm									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,05	0,005	0,026	0,05	0,003	0,026	0,05	0,06	0,05
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,005	0,05	0,1	0,005	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	-	0,0005	0,005	0,01	0,0005	0,005	-	0,005	0,005
	Butylhydroxy-anisol	-	0,005	0,0005	-		0,0005	-	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	0,08	0,2	-	-	-	-	0,1	-	0,1	-
	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng	-	-	0,05	-	-	-	-	0,1	-	0,08
	POE (20) sorbitan monooleat	-	-	-	0,08	0,2	0,025	0,04	0,1	0,1	-
(D)	l-mentol	0,005	0,005	0,005	0,005	0,008	0,007	0,005	0,005	0,005	0,005
	dl-camphor	-	0,01	-	-	-	0,005	-	0,01	0,003	0,003
	d-borneol	-	-	0,005	-	0,01	-	-	-	0,003	0,003
Khác	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Natri edetat	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1
	Trometamol	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
	Dung dịch đệm axit boric	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	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,0	1,9	4,5	1,0	1,3	2,8	1,7	1,9	1,7	0,7
(B)/(VA)		3,1	4,0	10,0	3,1	4,0	8,3	5,4	4,0	3,3	1,6
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85	90	90

[Bảng 44]

Chế phẩm (% kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ chế phẩm					
		11	12	13	14	15	16
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,05	0,05	0,05
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	-	0,005
	Butylhydroxyanisol	-	0,005	-	-	0,005	-
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,08	-	0,04	0,04	-	0,06
	POE (20) sorbitan monooleat	-	0,06	0,04		0,04	0,04
	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,3
(D)	l-mentol	0,008	0,005	0,008	0,003	0,008	0,008
	dl-camphor	-	0,005	0,005	0,003	-	0,005
	d-borneol	-	0,005	-	0,003	-	0,005
Khác	Propylen glycol	0,3	0,7	0,5	0,3	0,3	0,3
	Natri edetat	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	0,05
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		3,5	3,0	3,5	4,2	4,2	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		90	90	90	90	90	90

[Bảng 45]

Chế phẩm	Ví dụ chế phẩm
----------	----------------

(% kl/tt (g/100 ml))		17	18	19	20	21	22	23	24
(A')	Retinyl palmitat	0,03	0,03	0,04	0,04	0,02	0,02	0,015	0,015
	Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,045	0,045	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,05	0,1	-	0,12	0,08	-	0,07	-
	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 40	-	-	0,10	-	-	0,08	-	0,06
	POE (20) sorbitan monooleat	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02
(D)	l-mentol	0,004	0,008	0,005	0,01	0,008	0,015	0,008	0,005
	dl-camphor	0,005	-	0,005	-	0,005	0,003	0,005	0,01
	d-borneol	0,005	0,01	0,005	-	-	0,003	0,005	-
Khác	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,01	-	-	0,02	0,02	-	0,05	-
	Neostigmin metyl sulfat	0,005	0,005	-	-	-	0,005	0,005	-
	Allantoin	-	0,3	-	-	-	-	0,1	-
	Axit ε-aminocaproic	-	1	-	-	-	1	1	2
	Đikali glyxyrizat	-	0,1	-	-	-	-	0,1	-
	Azulen natri sulfat	-	-	-	-	0,02	-	-	-
	Lysozym hydroclorua	-	-	-	0,5	-	-	-	-
	Clopheniramin maleat	0,03	-	-	0,03	0,03	-	0,03	-
	Pyridoxin hydroclorua	0,03	-	-	0,02	0,1	-	0,08	0,1
	Pantenol	-	-	-	-	-	0,05	-	-
	Kali aspartat	-	0,5	0,2	-	-	1	0,2	0,5
	Taurin	-	0,5	1	-	-	1	1	0,5
	Natri chondroitin sulfat	-	-	0,05	-	-	-	0,1	0,5
	Natri clorua	-	-	-	0,3	-	-	-	-
	Benzalkoni clorua	-	-	-	0,005	-	0,003	-	-
	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	1
	Natri edetat	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
	Trometamol	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	Axit boric	1	1,5	1,4	0,1	1,8	1,5	1	1
	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
	Axit clohydric loãng	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	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,5	1,5	1,4	1,1	1,5	1,5	1,4	1,1
(B)/(VA)		3,3	4,7	3,5	4,0	5,5	5,5	6,7	5,3
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85	85	85	85

[Axit boric và/hoặc borac: Các ví dụ 1 đến 17, các ví dụ so sánh 1 đến 5]

Chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) có công thức như được thể hiện trong các bảng (%kl/tt (g/100 ml)) được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây ở nhiệt độ pha nước và nhiệt độ pha dầu được thể hiện trong các bảng này. Các thử nghiệm sau được thực hiện trên các chế phẩm thu được. Các kết quả được thể hiện trong các bảng.

Các thành phần pha dầu (thành phần (A')) và thành phần (B) được làm ấm và được trộn đều ở nhiệt độ đã định (nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C), sau đó, bổ sung kết hợp khuấy bằng máy khuấy từ vào 400 ml pha nước (nước tinh khiết) chứa thành phần (E) và đã được làm ấm đến nhiệt độ đã định. Bằng cách sử dụng máy khuấy từ, việc khuấy được thực hiện trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt. Nhiệt độ pha nước sau khi bổ sung pha dầu, từ khi bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong, là giống nhiệt độ pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Khi khuấy xong, chế phẩm này được để nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó, bổ sung các thành phần trộn trong pha nước khác nếu cần, tiếp theo bổ sung nước tinh khiết để thu được tổng thể tích là 500 ml. Phần (B) so với giá trị bằng 1 của (A') theo tỷ lệ khối lượng (A'):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(A'). Ngoài ra, phần (B) so với giá trị bằng 1 của (VA) theo tỷ lệ khối lượng tính theo (vitamin A (VA)):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(A-1).

[Kích thước hạt]

Kích thước hạt được đo bằng cách sử dụng các loại dụng cụ đo khác nhau, bao gồm máy phân tích kích thước hạt bằng tán xạ ánh sáng động (LB-500, của Horiba, Ltd.), sử dụng nguyên lý như tán xạ ánh sáng. Việc đo được thực hiện trong buồng ổn định nhiệt dưới điều kiện nhiệt độ cố định ở 25°C. Các kích thước hạt trong các ví dụ bằng ít nhất 1 nm nhưng nhỏ hơn 140 nm, và vì vậy, các chế phẩm này là các chế phẩm chứa các hạt nhũ tương nano.

[Hình thức (Hệ số truyền (%))]

Hệ số truyền (%) của chế phẩm dùng cho mắt ngay sau khi bào chế được đo ở bước sóng bằng 600 nm và nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Hitachi U-3310.

[Hình thức (Độ trong)]

Độ trong được đánh giá là "×" khi các thành phần dầu tách ra, là "○" khi hệ số truyền (%) nhỏ hơn 80%, là "◎" khi hệ số truyền bằng 80% hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 90%, và là "◎◎" khi hệ số truyền bằng 90% hoặc lớn hơn.

[Kích ứng mắt (không kích ứng)]

Bốn đối tượng (nhóm đối tượng mẫn cảm) là người vận hành trang thiết bị văn phòng và than phiền về việc khô mắt được dùng 1 đến 2 giọt chế phẩm dùng cho mắt, và đánh giá mức độ kích ứng mắt theo các tiêu chuẩn sau.

<Các tiêu chuẩn đánh giá>

- 2 điểm: Cảm thấy kích ứng đối với mắt
- 1 điểm: Cảm thấy kích ứng nhẹ đối với mắt
- 0 điểm: Không cảm thấy kích ứng đối với mắt chút nào

Mức độ kích ứng mắt (không kích ứng) được đánh giá như sau dựa trên số điểm lũy tích của bốn cá thể.

- ◎: 0 đến 1 điểm
- : 2 đến 3 điểm
- △: 4 đến 5 điểm
- ×: 6 điểm hoặc cao hơn

Mức đánh giá bằng 3 điểm hoặc thấp hơn được coi là tốt.

[Thử nghiệm hiệu lực bảo quản]

Các chế phẩm thử nghiệm đối với các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ so sánh được chuẩn bị bằng cách sử dụng 100 ml chế phẩm. Hiệu lực bảo quản của các chế phẩm thử nghiệm này được đánh giá theo thử nghiệm hiệu lực bảo quản được mô tả ở mục "Thông tin chung" ("General Information") trong Dược điển Nhật Bản lần xuất bản thứ 16. Đặc biệt, huyền phù tế bào được chuẩn bị bằng cách sử dụng vi khuẩn gram âm (*Escherichia coli*). Các chế phẩm thử nghiệm được gây nhiễm bằng huyền

phù tế bào đến hàm lượng nằm trong khoảng từ 10^5 đến 10^6 CFU/ml sinh vật, và được bảo quản ở nhiệt độ 23°C . Các mẫu được gom từ các chế phẩm thử nghiệm 14 ngày sau khi gây nhiễm, tổng số tế bào trong các chế phẩm thử nghiệm được đo bằng phương pháp rớt thạch vào đĩa, và mức độ sống sót được xác định bằng công thức sau. Hiệu lực bảo quản của các chế phẩm thử nghiệm được đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn sau.

<Công thức>

$$\text{Tỷ lệ sống sót (\%)} = (\text{số tế bào sau 14 ngày})/(\text{số tế bào ban đầu}) \times 100$$

<Các tiêu chuẩn đánh giá>

○: Tỷ lệ sống sót sau 14 ngày bằng 0,1% hoặc nhỏ hơn

×: Tỷ lệ sống sót sau 14 ngày lớn hơn 0,1%

Độ ổn định của vitamin A đối với chế phẩm trong các ví dụ thử nghiệm được đánh giá bằng phương pháp sau. Tất cả có độ ổn định bằng 55% hoặc lớn hơn.

[Độ ổn định của vitamin A]

<Tỷ lệ phần trăm vitamin A còn lại>

Hàm lượng vitamin A (retinyl palmitat) được đo ngay sau khi sản xuất và ngoài ra sau khi bảo quản một tuần ở nhiệt độ 70°C trong ống thủy tinh (thử nghiệm khắc nghiệt). Việc đo được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Công thức sau được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm retinyl palmitat còn lại từ hàm lượng retinyl palmitat thu được.

[Công thức toán học 2]

$$\text{Retinyl palmitat còn lại (\%)} = [(\text{hàm lượng retinyl palmitat sau khi bảo quản})/(\text{hàm lượng retinyl palmitat ngay sau khi sản xuất})] \times 100$$

Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A đối với chế phẩm thu được trong các ví dụ thử nghiệm được đánh giá bằng phương pháp sau. Tất cả đều bằng hoặc lớn hơn 19%.

[Tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin A với độ pha loãng 3 lần (giả định nhỏ vào mắt)]

Cho rằng bề mặt của giác mạc và silicagel C8* có tính kỵ nước tương tự, tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A vào silicagel C8 được đo là mô hình hấp thu vitamin A vào giác mạc.

- (i) Silicagel C8 được rửa bằng nước để loại bỏ các mảnh vụn bề mặt, và làm khô.
- (ii) Nước tinh khiết (10 ml) được bổ sung vào 5 ml mẫu và trộn, sau đó, phần mẫu 10 ml được thu từ hỗn hợp này và 0,2 g silicagel C8 được phân tán trong đó, sau đó, hệ phân tán 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 hấp thu được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.
- (iv) So sánh các lượng vitamin A thu được, và tính tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A.

* Silicagel C8:

Sepra™ C8 nhồi rời của Phenomenex Inc.
(đường kính hạt, 50 μm ; đường kính lỗ, 65 Å)

[Bảng 46]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ				
		1	2	3	4	5
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,09	0,1	0,14	0,15	0,5
	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	-	-	-	-	-
(E)	Axit boric	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,1	1,2	1,7	1,9	6,2
(B)/(VA)		3,5	3,8	5,4	5,8	19
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		82	88	95	97	99
Hình thức: Độ trong		☉	☉	☉☉	☉☉	☉☉
Kích ứng mắt		☉	☉	☉	☉	○
Khả năng bảo quản		○	○	○	○	○

[Bảng 47]

	Ví dụ
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)	60
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần	75

[Bảng 48]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ			
		6	7	8	9
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	-	-	-	-
	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	1,5	1,5	1,8
(E)	Axit boric	1,2	1,8	1,5	1,5
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		7,4	18,5	18,5	22,2
(B)/(VA)		23	58	58	69
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		97	99	99	99
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		○	○	○	○
Khả năng bảo quản		○	○	○	○

[Bảng 49]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ			
		10	11	12	13
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	-	0,07	0,12	0,04
	POE (20) sorbitan monooleat	0,1	0,07	0,03	0,11
(E)	Axit boric	1,5	1,5	1,5	1,5
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,2	1,7	1,9	1,9
(B)/(VA)		3,8	5,4	5,8	5,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		80	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		87	95	96	97
Hình thức: Độ trong		☉	☉☉	☉☉	☉☉
Kích ứng mắt		☉	☉	☉	☉
Khả năng bảo quản		○	○	○	○

[Bảng 50]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh				
		1	2	3	4	5
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,01	-	0,1	0,1	0,1
	Polyoxyetylen (200)	-	2,1	-	-	-
	polyoxypropylen (70) glycol					
(E)	Axit boric	1,5	1,5	1,5	0,2	3
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		0,1	25,9	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		0,4	81	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	30	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	99	-	88	88
Hình thức: Độ trong		×	⊙⊙	×	⊙	⊙
Kích ứng mắt		⊙	Δ	⊙	○	×
Khả năng bảo quản		○	×	○	×	○

[Bảng 51]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ	
		14	15
(A')	Retinyl palmitat	0,01	0,05
	d- α -tocopherol axetat	0,03	0,12
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,045	0,35
(E)	Axit boric	1,5	1,5
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,0	2,0
(B)/(VA)		4,5	7,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		81	99
Hình thức: Độ trong		☉	☉☉
Kích ứng mắt		☉	○
Khả năng bảo quản		○	○

[Bảng 52]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ	
		16	17
(A')	Retinyl palmitat	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,15	0,1
	POE (20) sorbitan monooleat		0,05
(E)	Axit boric	1,5	1,5
(F)	Natri edetat	0,1	0,1
	Trometamol	0,2	0,2
Khác	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,9	1,9
(B)/(VA)		5,8	5,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		97	96
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙⊙
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)		68	70
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần		81	80
Kích ứng mắt		⊙	⊙
Khả năng bảo quản		○	○

Các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo chứa các thành phần (A') và (B) được xác nhận là có mặt trong chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) của ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm. Khi EGPC cũng được thực hiện đối với các ví dụ thử nghiệm, pic của (1) xuất hiện ở thời gian rửa giải giống trong phép đo RI và phép đo UV, xác nhận sự có mặt của các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A. Trong ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm, tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo bằng hoặc nhỏ hơn 43 %kl tổng lượng thành phần (B).

[Các hợp chất polyme tan trong nước: các ví dụ 1 đến 23, các ví dụ so sánh 1 đến 10]

Chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) bao gồm các thành phần như được thể hiện trong các bảng (%kl/tt (g/100 ml)) được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây ở nhiệt độ pha nước được thể hiện trong các bảng này. Các thử nghiệm sau được thực hiện trên các chế phẩm thu được. Các kết quả được thể hiện trong các bảng.

Các thành phần pha dầu (thành phần (A')) và thành phần (B) được làm ấm và được trộn đều ở nhiệt độ đã định (nằm trong khoảng từ 65°C đến 90°C), sau đó, bổ sung kết hợp khuấy bằng máy khuấy từ vào 400 ml pha nước (nước tinh khiết) chứa thành phần (G) và đã được làm ấm đến nhiệt độ đã định. Bằng cách sử dụng máy khuấy từ, việc khuấy được thực hiện trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt. Nhiệt độ pha nước sau khi bổ sung pha dầu, từ khi bắt đầu khuấy đến khi khuấy xong, là giống nhiệt độ pha nước trước khi bổ sung pha dầu. Khi khuấy xong, chế phẩm này được để nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó, bổ sung các thành phần trộn trong pha nước khác nếu cần, tiếp theo bổ sung nước tinh khiết để thu được tổng thể tích là 500 ml. Phần (B) so với giá trị bằng 1 của (A') theo tỷ lệ khối lượng (A'):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(A'). Ngoài ra, phần (B) so với giá trị bằng 1 của (VA) theo tỷ lệ khối lượng tính theo (vitamin A (VA)):(B) được thể hiện trong các bảng dưới dạng (B)/(VA).

[Kích thước hạt]

Kích thước hạt được đo bằng cách sử dụng các loại dụng cụ đo khác nhau, bao gồm máy phân tích kích thước hạt bằng tán xạ ánh sáng động (LB-500, của Horiba, Ltd.), sử dụng nguyên lý như tán xạ ánh sáng. Việc đo được thực hiện trong buồng ổn định nhiệt dưới điều kiện nhiệt độ cố định ở 25°C. Các kích thước hạt trong các ví dụ

bằng ít nhất 1 nm nhưng nhỏ hơn 140 nm, và vì vậy, các chế phẩm này là các chế phẩm chứa các hạt nhũ tương nano.

[Hình thức (Hệ số truyền (%))]

Hệ số truyền (%) của chế phẩm dùng cho mắt ngay sau khi bào chế được đo ở bước sóng bằng 600 nm và nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Hitachi U-3310.

[Hình thức (Độ trong)]

Độ trong được đánh giá là "×" khi các thành phần dầu tách ra, là "○" khi hệ số truyền (%) nhỏ hơn 80%, là "◎" khi hệ số truyền bằng 80% hoặc lớn hơn nhưng nhỏ hơn 90%, và là "◎◎" khi hệ số truyền bằng 90% hoặc lớn hơn.

[Kích ứng mắt (không kích ứng)]

Bốn đối tượng (nhóm đối tượng mãn cảm) là người vận hành trang thiết bị văn phòng và than phiền về việc khô mắt được dùng 1 đến 2 giọt chế phẩm dùng cho mắt, và đánh giá mức độ kích ứng mắt theo các tiêu chuẩn sau.

<Các tiêu chuẩn đánh giá>

- 2 điểm: Cảm thấy kích ứng đối với mắt
- 1 điểm: Cảm thấy kích ứng nhẹ đối với mắt
- 0 điểm: Không cảm thấy kích ứng đối với mắt chút nào

Mức độ kích ứng mắt (không kích ứng) được đánh giá như sau dựa trên số điểm lũy tích của bốn cá thể.

- ◎: 0 đến 1 điểm
- : 2 đến 3 điểm
- △: 4 đến 5 điểm
- ×: 6 điểm hoặc cao hơn

Mức đánh giá bằng 3 điểm hoặc thấp hơn được coi là tốt.

[Mức độ khô mắt (không khô mắt)]

Bốn đối tượng (nhóm đối tượng mãn cảm) là người vận hành trang thiết bị văn phòng và than phiền về việc khô mắt được dùng 1 đến 2 giọt chế phẩm dùng cho mắt, và đánh giá mức độ khô mắt theo các tiêu chuẩn sau.

<Các tiêu chuẩn đánh giá>

Khoảng thời gian sau khi dùng thuốc nhỏ mắt trong khi đó không có cảm giác khô mắt (thời gian ẩm)

- 5 điểm: 10 phút hoặc lâu hơn
 4 điểm: ít nhất 7 phút nhưng ít hơn 10 phút
 3 điểm: ít nhất 4 phút nhưng ít hơn 7 phút
 2 điểm: ít nhất 1 phút nhưng ít hơn 4 phút
 1 điểm: ít hơn 1 phút

Mức độ không khô mắt được đánh giá như sau dựa trên số điểm lũy tích của bốn cá thể.

- ⊙: 16 điểm hoặc cao hơn
 ○: 13 đến 15 điểm
 △: 9 đến 12 điểm
 ×: 8 điểm hoặc thấp hơn

Độ ổn định của vitamin A đối với chế phẩm trong các ví dụ thử nghiệm được đánh giá bằng phương pháp sau. Tất cả có độ ổn định bằng 55% hoặc lớn hơn.

[Độ ổn định của vitamin A]

<Tỷ lệ phần trăm vitamin A còn lại>

Hàm lượng vitamin A (retinyl palmitat) được đo ngay sau khi sản xuất và ngoài ra sau khi bảo quản một tuần ở nhiệt độ 70°C trong ống thủy tinh (thử nghiệm khắc nghiệt). Việc đo được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Công thức sau được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm retinyl palmitat còn lại từ hàm lượng retinyl palmitat thu được.

[Công thức toán học 3]

Retinyl palmitat còn lại (%) =

$$\frac{[(\text{hàm lượng retinyl palmitat sau khi bảo quản}) / (\text{hàm lượng retinyl palmitat ngay sau khi sản xuất})]}{100}$$

× 100

Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A đối với chế phẩm thu được trong các ví dụ thử nghiệm được đánh giá bằng phương pháp sau. Tất cả đều bằng hoặc lớn hơn 19%.

[Tỷ lệ phần trăm hấp thu Vitamin A với độ pha loãng 3 lần (giả định nhỏ vào mắt)]

Cho rằng bề mặt của giác mạc và silicagel C8* có tính kỵ nước tương tự, tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A vào silicagel C8 được đo là mô hình hấp thu vitamin A vào giác mạc.

- (i) Silicagel C8 được rửa bằng nước để loại bỏ các mảnh vụn bề mặt, và làm khô.
- (ii) Nước tinh khiết (10 ml) được bổ sung vào 5 ml mẫu và trộn, sau đó, phần mẫu 10 ml được thu từ hỗn hợp này và 0,2 g silicagel C8 được phân tán trong đó, sau đó, hệ phân tán 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 hấp thu được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.
- (iv) So sánh các lượng vitamin A thu được, và tính tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A.

* Silicagel C8:

Sepra™ C8 nhồi rời của Phenomenex Inc.
(đường kính hạt, 50 μm ; đường kính lỗ, 65 Å)

[Bảng 53]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ				
		1	2	3	4	5
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,026	0,026	0,05	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1	0,35	0,1	0,1
(G)	Natri hyaluronat	0,01	0,02	0,01	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	0,25	0,5
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,2	1,2	3,3	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	7,0	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		88	88	99	88	88
Hình thức: Độ trong		☉	☉	☉☉	☉	☉
Kích ứng mắt		☉	☉	○	☉	☉
Khô mắt		○	☉	☉	○	☉

[Bảng 54]

	Ví dụ 1	Ví dụ 4
Độ ổn định của vitamin A (tỉ lệ phần trăm còn lại)	63	67
Tỷ lệ phần trăm hấp thu vitamin A với độ pha loãng 3 lần	77	80

[Bảng 55]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ			
		6	7	8	9
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,05	0,026	0,026	0,05
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,35	0,1	0,1	0,35
(G)	Natri chondroitin sulfat	0,25	-	-	-
	Polyvinylpyrrolidon (povidon)	-	0,25	0,5	0,25
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		3,3	1,2	1,2	3,3
(B)/(VA)		7,0	3,8	3,8	7,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		99	88	88	99
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙	⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		○	⊙	⊙	○
Khô mắt		⊙	○	⊙	⊙

[Bảng 56]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh				
		1	2	3	4	5
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,01	0,01	0,01	2,1	2,1
(G)	Natri hyaluronat	0,01	-	-	0,01	-
	Natri chondroitin sulfat	-	0,25	-	-	0,25
	Polyvinylpyrrolidon (povidon)	-	-	0,25	-	-
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		0,1	0,1	0,1	25,9	25,9
(B)/(VA)		0,4	0,4	0,4	80,8	80,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		-	-	-	99	99
Hình thức: Độ trong		×	×	×	⊙⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		⊙	⊙	⊙	△	△
Khô mắt		○	○	○	○	○

[Bảng 57]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ so sánh				
		6	7	8	9	10
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	2,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(G)	Natri hyaluronat	-	0,01	-	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	0,25	-	-
	Polyvinylpyrrolidon (povidon)	0,25	-	-	0,25	-
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		25,9	1,2	1,2	1,2	1,2
(B)/(VA)		80,8	3,8	3,8	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	30	30	30	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		99	-	-	-	88
Hình thức: Độ trong		☉☉	×	×	×	☉
Kích ứng mắt		Δ	☉	☉	☉	○
Khô mắt		○	○	○	○	×

[Bảng 58]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ				
		10	11	12	13	14
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,015	0,05	0,015	0,05	0,05
	d- α -tocopherol axetat	0,03	0,12	0,03	0,12	0,12
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,045	0,35	0,045	0,35	0,35
(G)	Natri hyaluronat	0,01	0,01	0,02	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	0,25	-
	Polyvinylpyrrolidon (povidon)	-	-	-	-	0,25
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		0,9	2,0	0,9	2,0	2,0
(B)/(VA)		3,0	7,0	3,0	7,0	7,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		81	99	81	99	99
Hình thức: Độ trong		☉	☉☉	☉	☉☉	☉☉
Kích ứng mắt		☉	○	☉	○	○
Khô mắt		○	☉	☉	☉	☉

[Bảng 59]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ				
		15	16	17	18	19
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,026	0,026	0,06	0,026	0,026
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,03	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	0,1	0,1	-	0,1	0,1
	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	-	-	0,7	-	-
(G)	Hydroxypropyl metylxenluloza	0,1	0,2	0,1	-	-
	Metylxenluloza	-	-	-	0,1	0,2
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,2	1,2	7,4	1,2	1,2
(B)/(VA)		3,8	3,8	11,7	3,8	3,8
Nhiệt độ pha nước (°C)		85	85	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		88	88	97	88	88
Hình thức: Độ trong		☉	☉	☉☉	☉	☉
Kích ứng mắt		☉	☉	○	☉	☉
Khô mắt		○	☉	☉	○	☉

[Bảng 60]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ			
		20	21	22	23
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,025	0,026	0,026	0,05
	d- α -tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,03
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	-	0,1	0,1	-
	Polyoxyetylen (200)	0,6	-	-	0,6
	polyoxypropylen (70) glycol				
(G)	Metylxenluloza	0,1	-	-	-
	Rượu polyvinyllic	-	0,25	0,5	0,25
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		7,5	1,2	1,2	7,1
(B)/(VA)		24,0	3,8	3,8	12,0
Nhiệt độ pha nước (°C)		90	85	85	90
Hình thức: Hệ số truyền (%)		97	88	88	96
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙	⊙	⊙⊙
Kích ứng mắt		○	⊙	⊙	○
Khô mắt		⊙	○	⊙	⊙

[Bảng 61]

Chế phẩm (%kl/tt (g/100 ml))		Ví dụ					
		24	25	27	28	29	31
(A')	Retinyl palmitat (VA)	0,01	0,03	0,06	0,01	0,03	0,06
	d- α -tocopherol axetat	0,03	0,05	0,05	0,03	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,002	0,005	0,005	0,005
(B)	Dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60	-	-	-	0,06	0,1	0,1
	POE (20) sorbitan monooleat	0,08	0,15	0,2	0,02	0,04	0,05
(C)	Natri hyaluronat	0,01	-	0,01	0,01	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	0,5	-	-	0,25	0,25
Khác	Dung dịch đệm axit boric	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
(B)/(A')		1,8	1,8	1,8	1,8	1,6	1,3
(B)/(VA)		8,0	5,0	3,3	8,0	4,7	2,5
Nhiệt độ pha nước (°C)		80	80	80	85	85	85
Hình thức: Hệ số truyền (%)		90	92	91	90	92	88
Hình thức: Độ trong		⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙⊙	⊙
Kích ứng mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Khô mắt		○	⊙	⊙	○	⊙	⊙

Các hạt nhũ tương nano chứa hoạt chất tan trong chất béo chứa các thành phần (A') và (B) được xác nhận là có mặt trong chế phẩm dùng cho niêm mạc (chế phẩm dùng cho mắt) của ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm. Khi EGPC cũng được thực hiện đối với các ví dụ thử nghiệm, pic của (1) xuất hiện ở thời gian rửa giải giống trong phép đo RI và phép đo UV, xác nhận sự có mặt của các hạt nhũ tương nano chứa vitamin A. Trong ví dụ tham khảo 1 và các ví dụ thử nghiệm, tỷ lệ của chất diện hoạt không ion hóa không chứa hoạt chất tan trong chất béo bằng hoặc nhỏ hơn 43 %kl tổng lượng thành phần (B).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015% khối lượng/thể tích đến 0,05% khối lượng/thể tích,

(B) chất hoạt động bề mặt không ion hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,024% khối lượng/thể tích đến 0,35% khối lượng/thể tích,

(C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol làm hoạt chất hòa tan trong chất béo khác thành phần (A), trong đó:

hợp phần (B) chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan,

tỷ lệ khối lượng được biểu thị bằng (A) : (B-I) nằm trong khoảng 1 : 1,6 - 7,0,

chế phẩm này chứa hạt nhũ tương nano bao gồm các thành phần (A), (B-I) và (C), và

tỷ lệ giữa chất hoạt động bề mặt không ion hóa không chứa hoạt chất hòa tan trong chất béo nhỏ hơn 44% khối lượng so với tổng lượng thành phần (B-I).

2. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,05% khối lượng/thể tích,

(B) chất hoạt động bề mặt không ion hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,024% khối lượng/thể tích đến 0,35% khối lượng/thể tích,

(C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol làm hoạt chất hòa tan trong chất béo khác thành phần (A), trong đó

hợp phần (B) chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ (B-I) dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen và este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan,

tỷ lệ khối lượng được biểu thị bằng (A) : (B-I) nằm trong khoảng 1 : 1,6 - 7,0,

chế phẩm này chứa hạt nhũ tương nano bao gồm các thành phần (A), (B-I) và (C), và

tỷ lệ hấp thu vitamin A vào giác mạc là lớn hơn 40%.

3. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ khối lượng được biểu thị bằng (A) : (B-I) nằm trong khoảng 1 : 3,0 - 7,0.

4. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ khối lượng được biểu thị bằng (A) : (B-I) là 1 : ít nhất từ 1,6 đến nhỏ hơn 3,0.

5. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng nằm trong khoảng từ 0,003% khối lượng/thể tích đến 0,025% khối lượng/thể tích,

(B-II) chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen theo tỷ lệ khối lượng, được biểu thị bằng (A) : (B-II), nằm trong khoảng 1 : 11 - 24, và

(C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol làm hoạt chất hòa tan trong chất béo khác thành phần (A), trong đó:

chế phẩm này chứa hạt nhũ tương nano bao gồm các thành phần (A), (B-II) và (C), và

tỷ lệ hấp thu vitamin A vào giác mạc là lớn hơn 40%.

6. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy, chứa:

(A) vitamin A với lượng lớn hơn 0,025% khối lượng/thể tích đến tối đa là 0,085% khối lượng/thể tích,

(B-II) chất hoạt động bề mặt không ion hóa được chọn từ copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen theo tỷ lệ khối lượng, được biểu thị bằng (A) : (B-II), nằm trong khoảng 1 : 8 đến 13, và

(C) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và butylhydroxyanisol làm hoạt chất hòa tan trong chất béo khác thành phần (A), trong đó:

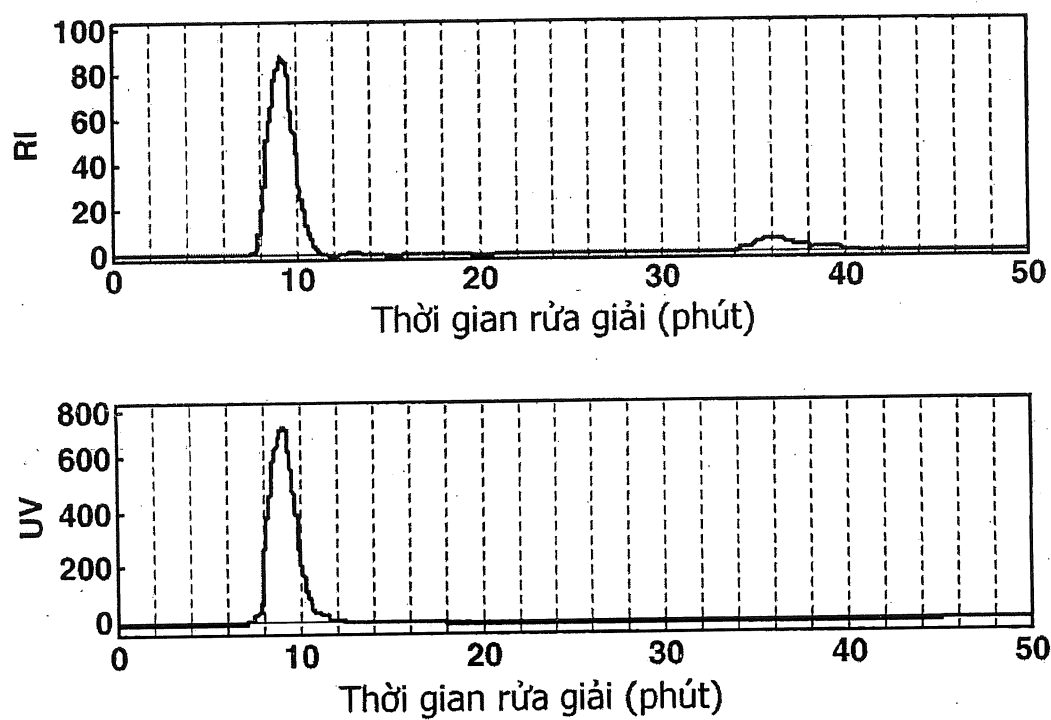
chế phẩm này chứa hạt nhũ tương nano bao gồm các thành phần (A), (B-II) và (C), và

tỷ lệ hấp thu vitamin A vào giác mạc là lớn hơn 40%.

7. Chế phẩm để sử dụng cho màng nhầy theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, 5 và 6 là chế phẩm dùng cho mắt.

8. Phương pháp bào chế chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung các thành phần chứa pha dầu (A), (B-I) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

9. Phương pháp bào chế chế phẩm theo điểm 5 hoặc 6, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung các thành phần chứa pha dầu (A), (B-II) và (C) vào pha nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 90°C và khuấy.

FIG.1**FIG.2**