



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0037235

(51)⁷ A61K 31/01; A61P 27/04; A61K 9/107; (13) B
A61P 27/02; A61K 47/06; A61K 47/44

(21) 1-2019-03639

(22) 07/12/2017

(86) PCT/JP2017/043924 07/12/2017

(87) WO 2018/105681 14/06/2018

(30) 2016-238274 08/12/2016 JP

(45) 25/10/2023 427

(43) 25/10/2019 379A

(73) LION CORPORATION (JP)

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

(72) YOSHIDA Masataka (JP); TAKAMURA Yumi (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT

(57) Sáng chế cung cấp chế phẩm dùng cho mắt giúp ổn định lớp lipid của tuyến lệ và có ngoại quan rõ ràng. Chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) parafin lỏng và (B) chất hoạt động bề mặt không ion, trong đó tỷ lệ khối lượng hỗn hợp giữa thành phần (A) và thành phần (B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu, thành phần (B-2) dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, và thành phần (B-3) chất hoạt động bề mặt không ion khác với (B-1) và (B-2) thỏa mãn các biểu thức $0,5 \leq ((B-1) + (B-2) + (B-3)) / (A)$ và $((B-1) / 0,75 + (B-2) / 2 + (B-3) / 0,02) / (A) 10,0$.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới chế phẩm dùng cho mắt chứa parafin lỏng và phương pháp tạo ra chế phẩm dùng cho mắt chứa parafin lỏng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lớp lipit của màng nước mắt đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì chức năng của mắt vì nó ngăn cản sự bay hơi nước trong nước mắt và cuốn trôi những chất lạ ra khỏi mắt. Để thực hiện được chức năng này, nó phải ổn định trên bề mặt của mắt. Lớp lipit của màng nước mắt này được cấu thành bởi các chất béo (meibum) tiết ra từ các tuyến meibomian; các thành phần chính bao gồm este sáp, este cholesterol và phospholipit. Tỷ lệ của lipit bão hòa trong các thành phần này tăng theo tuổi và sự thay đổi của hormon, các yếu tố này ảnh hưởng tới sự ổn định của lớp lipit của màng nước mắt, dẫn tới làm tăng sự bay hơi lớp nước của màng nước mắt và thậm chí là một nguyên nhân gây khô mắt. Đã có thông tin rằng, chúng cũng liên quan tới sự mỏi mắt. Đã biết rằng, đặc biệt là trong rối loạn chức năng tuyến meibomian, sự bão hòa của lipit tiến triển quá mức làm nặng thêm các triệu chứng khô mắt và mỏi mắt. Liên quan đến vấn đề này, đã có thông báo rằng việc đưa chế phẩm dùng cho mắt chứa lexitin vào lớp lipit của màng nước mắt có tác dụng làm đồng nhất lớp lipit của màng nước mắt (Tài liệu sáng chế 1: JP-A 2007-211007). Tuy nhiên, hiệu quả làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt còn chưa cao.

Tài liệu tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A 2007-211007

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế hướng đến việc giải quyết các vấn đề nêu trên. Mục đích của sáng chế là tạo ra chế phẩm dùng cho mắt giúp ổn định lớp lipit của màng nước mắt và có ngoại quan trong suốt. Mục đích tiếp theo của sáng chế là đưa ra phương pháp tạo ra chế phẩm này.

Giải pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để đạt được các mục đích nêu trên. Kết quả là, các tác giả đã phát hiện ra rằng, parafin lỏng có thể làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt đã bị tăng lipit bão hòa gây ra bởi, ví dụ, sự lão hóa, sự thay đổi hormon, và rối loạn chức năng tuyến meibomian.

Tuy vậy, các chế phẩm dùng cho mắt chứa parafin lỏng đặt ra một thách thức về sự ổn định ngoại quan của chúng vì khó có thể làm cho ngoại quan của chế phẩm trở nên trong suốt và hiện tượng “nổi vầng” thường xuất hiện trong vòng vài giờ. Tốt hơn nếu các chế phẩm dùng cho mắt là trong suốt để tiện cho việc kiểm tra chất lượng và có ngoại quan ổn định. Mặc dù có thể làm trong chế phẩm và làm ổn định ngoại quan bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt với lượng tối đa mà tại đó parafin lỏng hòa tan, parafin lỏng được hòa tan bởi một lượng lớn chất hoạt động bề mặt thì khó di chuyển được tới lớp lipit của màng nước mắt, làm nảy sinh vấn đề mới vì mất hiệu quả làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt. Vì vậy, nhằm làm cho parafin lỏng có thể di chuyển dễ dàng tới lớp lipit của màng nước mắt, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để tạo ra chế phẩm dùng cho mắt, sau khi nhỏ chế phẩm này vào mắt, chế phẩm được hòa tan vào dòng nước mắt, nó sẽ làm cho parafin lỏng và chất hoạt động bề mặt tách nhau và thúc đẩy sự kết tụ của parafin lỏng, giải phóng parafin lỏng vào bề mặt nước. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách thiết lập hàm lượng của, ví dụ chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt không ion với hoặc dưới tỷ lệ cụ thể so với parafin lỏng, có thể thu được chế phẩm dùng cho mắt mong muốn và duy trì được hiệu quả làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt. Hơn nữa, các tác giả cũng phát

hiện ra rằng bằng cách thiết lập hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion ở hoặc trên tỷ lệ so với parafin lỏng, có thể cải thiện được độ trong và sự ổn định ngoại quan của chế phẩm này.

Do đó, sáng chế đề xuất các đối tượng như sau.

[1] Chế phẩm dùng cho mắt bao gồm (A) parafin lỏng và (B) chất hoạt động bề mặt không ion, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa thành phần (A) và

(B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu,

(B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa, và

(B-3) chất hoạt động bề mặt không ion khác với (B-1) và (B-2)

thỏa mãn các điều kiện $0,5 \leq ((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$ và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A) \leq 10,0$.

[2] Chế phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó chất hoạt động bề mặt không ion (B) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm (B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu và nhóm (B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa.

[3] Chế phẩm dùng cho mắt theo mục [1] hoặc [2], ngoài ra còn có terpenoit (C).

[4] Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến mục [3], trong đó phương pháp này bao gồm bước micron hóa bằng cách tạo nhũ tương hóa dưới áp lực cao.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra chế phẩm dùng cho mắt có ngoại quan trong suốt và sau khi được pha loãng bởi nước mắt, parafin lỏng có thể di chuyển tới và làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, và cũng đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm này.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

[Hợp phần (A)]

(A) Parafin lỏng

Parafin lỏng là thành phần chứa lipid bão hòa gia tăng, có tác dụng cao trong việc làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt. Parafin lỏng là các dầu có độ phân

cực thấp so với các dầu thực vật chứa triglycerit và so với, ngay cả trong số các hydrocacbon, các hợp chất như squalan có chiều dài chuỗi cacbon ngắn. Parafin lỏng được trộn với hydrocacbon thu được từ dầu mỏ, và ở trạng thái lỏng trong điều kiện nhiệt độ bình thường. Chúng được tạo ra bởi, ví dụ, quy trình bao gồm bước chưng cất trong chân không và xử lý loại atphan của dung môi trên dầu thô nặng làm nguyên liệu ban đầu, tiếp theo tinh chế dung môi hoặc xử lý hydrocracking. Parafin lỏng được sử dụng trong sáng chế không được giới hạn một cách cụ thể; parafin lỏng có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hay nhiều loại parafin lỏng có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Đặc biệt là, mặc dù chiều dài chuỗi cacbon của hydrocacbon không được giới hạn một cách cụ thể, tốt hơn là sử dụng hydrocacbon có chiều dài chuỗi cacbon từ 15 đến 45. Không có giới hạn cụ thể nào được áp dụng đối với sự có mặt hoặc không có mặt của các liên kết đôi trên hydrocacbon, mặc dù ưu tiên sử dụng parafin lỏng chứa nhiều hydrocacbon bão hòa. Đối với cấu trúc của hydrocacbon, có thể bao gồm tất cả các hydrocacbon có cấu trúc mạch thẳng, mạch nhánh và mạch vòng và có thể sử dụng parafin lỏng có trọng lượng riêng bất kỳ. Parafin lỏng và parafin lỏng nhẹ được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản được đặc biệt ưu tiên. Ngoài ra, có thể dùng một loại tocopherol thích hợp làm chất làm ổn định.

Độ nhớt của parafin lỏng tương quan với khối lượng phân tử. Dựa trên phương pháp đo nêu trong “Phương pháp 1” (37,8°C) ở Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16, được ưu tiên parafin lỏng có độ nhớt nằm trong khoảng từ 30 đến 100mm²/s, ưu tiên hơn là parafin lỏng có độ nhớt nằm trong khoảng từ 37 đến 88mm²/s, và ưu tiên hơn nữa là parafin lỏng có độ nhớt nằm trong khoảng từ 74 đến 88mm²/s. Hai hoặc nhiều loại parafin lỏng nằm trong khoảng độ nhớt này có thể được trộn lẫn với nhau. Bằng cách tạo ra độ nhớt ít nhất 30mm²/s, có thể thu được tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt. Bằng cách thiết lập độ nhớt không cao hơn 100 mm²/s, độ trong (hệ số truyền) của chế phẩm này gia tăng và có thể còn giảm tính chất kích ứng mắt của parafin lỏng.

Tốt hơn là, hàm lượng hợp phần (A) trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,001 đến 25,0% w/v (phần trăm khối lượng/thể tích, nêu ở đây và dưới đây, được tính bằng g/100ml), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2,5% w/v, tốt

hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% w/v, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,25% w/v. Ở nồng độ 0,001 % w/v hoặc cao hơn, có thể có được tác dụng làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt. Bằng cách thiết lập hàm lượng không cao hơn 25,0% w/v, có thể gia tăng độ trong của chế phẩm và làm giảm tính chất kích ứng mắt của parafin lỏng.

[Hợp phần (B)]

(B) Chất hoạt động bề mặt không ion

Như nêu ở trên, có những thách thức đối với các chế phẩm dùng cho mắt chứa parafin lỏng về độ trong của chế phẩm này và tính ổn định về ngoại quan của chế phẩm. Các vấn đề này có thể được giải quyết bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt, nhưng parafin lỏng được hòa tan bởi một lượng lớn chất hoạt động bề mặt cuối cùng lại làm mất hiệu quả làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt. Trong số các chất hoạt động bề mặt không ion, bằng cách thiết lập tỷ lệ khối lượng của (B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu, (B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa và (B-3) chất hoạt động bề mặt không ion khác với (B-1) và (B-2) thỏa mãn các điều kiện $0,5 \leq ((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$ và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A) \leq 10,0$, chế phẩm này có ngoại quan trong suốt. Nhờ sự pha loãng chế phẩm này trong nước mắt, parafin lỏng này và chất hoạt động bề mặt không ion này tách rời nhau, thúc đẩy liên kết giữa parafin lỏng và giải phóng nó vào bề mặt nước mắt, vì vậy có thể bộc lộ tác dụng làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt. Vì các hợp phần (B-1) và (B-2) có thể duy trì tác dụng làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt ngay cả khi được bổ sung vào với các nồng độ tương đối cao, chúng rất có ích đối với độ trong của chế phẩm này. Do vậy, việc bổ sung một hoặc nhiều loại hợp phần của nó được ưu tiên. Xét về độ trong và sự ổn định ngoại quan của chế phẩm này, tốt hơn là bao gồm hai hoặc nhiều loại chất hoạt động bề mặt không ion. Có khả năng cân bằng ưa nước-ưa mỡ (HLB) gây ảnh hưởng đến tác dụng làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt, và vì vậy tốt hơn là việc sử dụng chất hoạt động bề mặt không ion có HLB = 10 hoặc cao hơn. Ưu tiên hơn nữa nếu HLB = 12,8 hoặc cao hơn, và thậm chí ưu tiên hơn nếu HLB = 13 hoặc cao hơn.

(B-1) Polyoxyetylen dầu thầu dầu

Polyoxyetylen dầu thầu dầu (POE dầu thầu dầu) là các hợp chất thu được bằng phản ứng trùng hợp giữa etylen oxit với dầu thầu dầu. Một số loại có số mol trung bình khác nhau của etylen oxit đã trùng hợp đã được biết đến. Số mol trung bình của etylen oxit đã trùng hợp trong polyoxyetylen dầu thầu dầu được minh họa bởi, nhưng không giới hạn một cách cụ thể, từ 3mol đến 60mol. Các ví dụ cụ thể bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (ở đây và dưới đây, trị số biểu thị số lượng mol bổ sung trung bình của etylen oxit), polyoxyetylen dầu thầu dầu 10, polyoxyetylen dầu thầu dầu 20, polyoxyetylen dầu thầu dầu 35, polyoxyetylen dầu thầu dầu 40, polyoxyetylen dầu thầu dầu 50 và polyoxyetylen dầu thầu dầu 60. Các polyoxyetylen dầu thầu dầu này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hay nhiều trong số chúng có thể được sử dụng trong tổ hợp thích hợp. Xét về tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, ưu tiên việc sử dụng polyoxyetylen dầu thầu dầu 35.

Hàm lượng hợp phần (B-1) không bị giới hạn một cách cụ thể chỉ cần hàm lượng đó thỏa mãn các tỷ lệ nêu trên, mặc dù tốt hơn là hàm lượng trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 25,0% w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 20,0% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10,0% w/v, và thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 6,0% w/v. Xét về tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, tốt hơn là hàm lượng này không cao hơn 5,0%w/v, tốt hơn nữa là không cao hơn 2,5% w/v, và còn tốt hơn nữa là không cao hơn 1,0% w/v.

(B-2) Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa

Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa (POE dầu thầu dầu được hydro hóa) là các hợp chất thu được bằng phản ứng trùng hợp giữa etylen oxit với dầu thầu dầu được hydro hóa. Một số loại có số mol trung bình khác nhau của etylen oxit đã trùng hợp đã được biết đến. Số mol trung bình của etylen oxit đã trùng hợp trong polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa được minh họa bởi, nhưng không bị giới hạn một cách cụ thể, từ 5 đến 100mol. Các ví dụ cụ thể bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 5 (ở đây và dưới đây, trị số biểu thị số lượng mol bổ sung trung bình của etylen oxit), polyoxyetylen dầu thầu dầu được

hydro hóa 10, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 20, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 30, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 40, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 50, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 80 và polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 100. Các polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hay nhiều trong số chúng có thể được sử dụng trong tổ hợp thích hợp. Xét về tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, ưu tiên việc sử dụng polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 40 hoặc polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60.

Hàm lượng hợp phần (B-2) không bị giới hạn một cách cụ thể, chỉ cần hàm lượng đó thỏa mãn các tỷ lệ nêu trên, mặc dù hàm lượng này trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 20,0% w/v, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0010 đến 10,0 % w/v, và thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 6,0% w/v. Xét về tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, hàm lượng này tốt hơn là không cao hơn 5,0% w/v, tốt hơn nữa là không cao hơn 2,5% w/v, và còn tốt hơn nữa là không cao hơn 1,0% w/v.

(B-3) Chất hoạt động bề mặt không ion khác với (B-1) và (B-2)

Các ví dụ bao gồm este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan (POE sorbitan fatty acid esters) như polysorbat 80 (polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat) (ở đây và dưới đây, trị số trong ngoặc đơn biểu thị số lượng mol bổ sung trung bình của etylen oxit), các khối đồng trùng hợp polyoxyetylen-polyoxypropylen (POEPOP glycols) như poloxame, và các polyetylen glycol monostearat như polyetylen glycol (4) monostearat, polyetylen glycol (10) monostearat, polyetylen glycol (40) monostearat và polyetylen glycol (100) monostearat. Chúng có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hay nhiều trong số chúng có thể được sử dụng trong tổ hợp thích hợp. Tốt hơn là hầu như không dùng phospholipid như lexitin, lexitin hydro hóa, phosphatidylcholin và phosphatidylglyxerol, các chất này khó giải hấp ra khỏi mặt phân cách, vì chúng không tách ra khỏi parafin khi được pha loãng bởi nước mắt, khiến cho parafin lỏng khó di chuyển tới lớp lipid của màng nước mắt.

Khi bổ sung hợp phần (B-3) chế phẩm, hàm lượng của nó không bị giới hạn một cách cụ thể chỉ cần thỏa mãn các tỷ lệ nêu trên. Tuy nhiên, xét về tác dụng làm

ổn định lớp lipit của màng nước mắt, tốt hơn là hàm lượng hợp phần đó trong chế phẩm này không cao hơn 1,0% w/v, tốt hơn nữa là không cao hơn 0,5 % w/v, và còn tốt hơn nữa là không cao hơn 0,4% w/v.

Giới hạn dưới của lượng hợp phần (B) có trong chế phẩm có thể được xác định theo tỷ lệ $((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$, và $0,5 \leq ((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$, với tỷ lệ tốt hơn nếu ít nhất là 1,0, và tốt hơn nữa nếu ít nhất là 2,5. Dưới giới hạn dưới này, độ trong của chế phẩm sẽ kém hơn. Tỷ lệ $((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$ không có giới hạn trên cụ thể, mặc dù nói chung là không cao hơn 20. Giới hạn trên của hàm lượng hợp phần (B) có trong chế phẩm có thể được xác định bằng tỷ lệ $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$, và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A) \leq 10,0$, tốt hơn là tỷ lệ này không cao hơn 8,0, và tốt hơn nữa là không cao hơn 3,3. Trị số giới hạn dưới của tỷ lệ $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$ không bị giới hạn một cách cụ thể, mặc dù nói chung ít nhất là 0,25.

Tỷ lệ $((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$ chỉ rõ hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion (B) so với hợp phần (A). Tỷ lệ $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$ chỉ rõ các hàm lượng hợp phần (B-1), (B-2) và (B-3) mà tại đó có thể đạt được các tác dụng có lợi của sáng chế. Các hàm lượng này khác nhau tùy thuộc vào loại hợp phần (B). Ví dụ, hàm lượng hợp phần (A) là 1,0% w/v khi hợp phần (B-1) được sử dụng đơn lẻ, hàm lượng hợp phần (A) phải được thiết lập ít nhất là 0,5% w/v và không cao hơn 7,5% w/v; Khi hợp phần (B-2) được sử dụng đơn lẻ, hàm lượng hợp phần (A) phải được thiết lập ít nhất là 0,5% w/v và không cao hơn 20,0% w/v; và khi hợp phần (B-3) được sử dụng đơn lẻ, hàm lượng hợp phần (A) phải được thiết lập ít nhất là 0,5 % w/v và không cao hơn 2,0% w/v. Khi sử dụng kết hợp các hợp phần này, một lượng lớn hợp phần (B-3) cho phép, trong mối liên quan với nồng độ tổng của chất hoạt động bề mặt không ion, chỉ một lượng nhỏ chất hoạt động bề mặt không ion được sử dụng, điều này là không có lợi, xét về độ trong và sự ổn định của chế phẩm này. Do vậy, tỷ lệ nêu trên có thể được xác định là $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,05)/(A)$. Tỷ lệ này là tỷ lệ phần trăm khối lượng/thể tích (% w/v), và bằng trị số tỷ lệ khối lượng.

Các chất hoạt động bề mặt cation như benzalkoni clorua và benzethoni clorua, các chất hoạt động bề mặt anion như natri lauryl sulphat, axit sorbic và muối

của nó, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như lauramin oxit cản trở sự tách parafin lỏng và chất hoạt động bề mặt hòa tan vào nước mắt, khiến cho parafin lỏng khó di chuyển tới lớp lipid của màng nước mắt. Do vậy, tốt hơn là các chất hoạt động bề mặt đó trong chế phẩm này được thiết lập ở hàm lượng không cao hơn 0,1% w/v, và tốt hơn nữa là không cao hơn 0,01% w/v, và còn tốt hơn nữa là không có mặt trong chế phẩm.

[Hợp phần (C)]

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có thể chứa thêm terpenoit. Bằng cách bổ sung (C) là terpenoit, có thể làm tăng hoặc theo cách khác điều chỉnh khả năng giải phóng parafin lỏng vào bề mặt nước mắt nhờ sự hòa tan của chế phẩm vào nước mắt, có thể làm tăng tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt. Theo sáng chế, “terpenoit” liên quan tới các hợp chất có cấu trúc bao gồm các đơn vị isopren. Các ví dụ bao gồm các tecpen hydrocacbon, các rượu tecpen, andehyt tecpen và keton tecpen. Tùy thuộc vào số nguyên tử cacbon mà có monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen và tetraterpen. Các ví dụ cụ thể bao gồm monoterpen như tinh dầu bạc hà, menthon, long não, borneol, d-borneol, geraniol, tinh dầu trầm, linalool, xitronelol và limonen; các retinol và retinal diterpen; và các tetraterpen như carotenoit. Trong số chúng, việc sử dụng monoterpen được ưu tiên. Các terpenoit này có thể được sử dụng dưới dạng cấu hình d-, l- hoặc dl-. Trong số các chất kể trên, tinh dầu bạc hà, menthon, long não, borneol, geraniol, tinh dầu trầm và linalool là được ưu tiên; tốt hơn nữa là tinh dầu bạc hà, long não, borneol, geraniol, tinh dầu trầm và linalool là được ưu tiên. Theo sáng chế, tinh dầu chứa các hợp chất này có thể được sử dụng làm terpenoit. Các ví dụ về tinh dầu như vậy bao gồm tinh dầu khuynh diệp, tinh dầu cam, tinh dầu thì là, tinh dầu hoa hồng, tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà lục, tinh dầu thực vật họ Dầu, tinh dầu hương thảo và tinh dầu oải hương. Để tăng tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, dầu cam và dầu khuynh diệp là được ưu tiên.

Hàm lượng hợp phần (C) có mặt trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,2% w/v. Hàm lượng này được lựa chọn phù hợp theo loại hợp phần (C) và dựa trên thành phần có trong chế phẩm này như hợp phần (B), cũng như các hàm lượng của chúng. Tốt hơn là, hàm lượng hợp phần (C) nằm trong khoảng từ

0,001 đến 0,1% w/v. Trong giới hạn nồng độ này, không cần quan tâm tới loại thành phần và hàm lượng của các thành phần khác có mặt trong chế phẩm này, không chắc chắn rằng terpenoit (C) sẽ lắng xuống. Xét về tác dụng làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt, hàm lượng hợp phần (C) tốt hơn nếu ít nhất là 0,005 % w/v. Tốt hơn là, để giảm sự kích ứng, hàm lượng hợp phần (C) không cao hơn 0,075 % w/v.

[Các thành phần khác]

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác phù hợp trong giới hạn mà không làm giảm các tác dụng có lợi của sáng chế. Các ví dụ về các thành phần này chứa thành phần dầu khác với parafin lỏng, chất bảo quản, đường, chất tạo hệ đệm, chất điều chỉnh độ pH, chất đẳng trương, chất làm ổn định, rượu polyhydric, chất làm đặc và dược chất. Các thành phần này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hay nhiều chất có thể được kết hợp một cách phù hợp. Hàm lượng của các thành phần này được nêu dưới đây là các giới hạn được ưu tiên khi các thành phần đó có trong chế phẩm và tương ứng với các hàm lượng của chúng trong chế phẩm này.

Các ví dụ về thành phần dầu khác với parafin lỏng bao gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu oliu, dầu vừng, dầu ngô, dầu dừa, dầu hạnh nhân, triglixerit có axit béo với chiều dài chuỗi trung bình, d- α -tocopheryl axetat, retinyl palmitat, vazolin trắng, lanolin tinh luyện, cholesterol và hỗn hợp tocopherol. Tốt hơn là, hàm lượng của các thành phần dầu khác với parafin lỏng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 to 0,5 % w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,25 % w/v.

Trong số các chất bảo quản, các ví dụ về chất bảo quản có đầu kỵ nước như chuỗi alkyl hoặc vòng benzen bao gồm thimerosal, phenyletyl alcohol, alkyl(aminoetyl)glyxin, clohexidin gluconat, metyl p-hydroxybenzoat và etyl p-hydroxybenzoat. Tuy nhiên, vì sự di chuyển của parafin lỏng tới lớp lipit của màng nước mắt trở nên khó khăn, tốt hơn là, thiết lập hàm lượng này trong chế phẩm này không cao hơn 0,1% w/v, và tốt hơn nữa là hầu như không chứa chất bảo quản.

Các ví dụ về đường bao gồm glucoza, xyclodextrin, xylitol, sorbitol và manitol. Các đường này có thể ở dạng cấu hình d, l hoặc dl. Tốt hơn là, hàm lượng đường trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0 % w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% w/v.

Các ví dụ về chất tạo hệ đệm bao gồm axit xitric, natri xitrat, axit boric, borac, axit phosphoric, mononatri phosphat, đinatri phosphat, axit axetic băng, trometamol và natri bicacbonat. Hàm lượng của chất tạo hệ đệm trong chế phẩm này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0% w/v, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v.

Chất điều chỉnh độ pH được minh họa bằng ví dụ bởi các axit vô cơ và các chất kiềm vô cơ. Ví dụ về axit vô cơ là axit clohydric (loãng). Các ví dụ về chất kiềm vô cơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat và natri bicacbonat. Độ pH của chế phẩm này có thể được thiết lập nằm trong khoảng từ 3,5 đến 13,0. Để cải thiện hơn nữa các triệu chứng đượ kích hoạt bởi sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt, độ pH tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3,5 đến 8,0, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8,0. Thực hiện việc đo độ pH ở 25°C bằng máy đo độ pH (HM-25R, từ DKK-Toa Corporation).

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, kali clorua, canxi clorua, natri bicacbonat, natri cacbonat, natri cacbonat khô, magie sulphat, đinatri phosphat, mononatri phosphat và monokali phosphat. Để cải thiện hơn nữa các triệu chứng đượ kích hoạt bởi sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt, tốt hơn là chế phẩm này phải được làm cho đạt độ đẳng trương bằng cách bổ sung natri clorua và/ hoặc kali clorua. Để cải thiện hơn nữa các triệu chứng đượ kích hoạt bởi sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt, chế phẩm này có tỷ lệ áp suất thẩm thấu so với nước muối sinh lý tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,60 đến 2,00, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,60 đến 1,55, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,83 đến 1,20. Thực hiện việc đo áp suất thẩm thấu ở 25°C bằng thẩm thấu kế tự động (A20, Advanced Instruments).

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri edetat, xyclodextrin, các sulfít và dibutylhydroxytoluen. Hàm lượng chất làm ổn định trong chế phẩm này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0% w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% w/v. Vì dibutylhydroxytoluen cản trở sự tách parafin lỏng và chất hoạt động bề mặt khi hòa tan vào nước mắt, làm parafin lỏng khó di chuyển tới lớp lipid của màng nước mắt, tốt hơn là, chế phẩm không chứa chất làm ổn định.

Các ví dụ về rượu polyhydric bao gồm glyxerin, propylen glycol, butylen glycol và polyetylen glycol. Nếu chế phẩm bao gồm rượu polyhydric, hàm lượng rượu polyhydric trong chế phẩm này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0% w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1 % w/v.

Các ví dụ về chất làm đặc bao gồm polyvinylpyrrolidon, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, metyl xenluloza, rượu polyvinyllic, natri hyaluronat, natri chondroitin sulphat, axit polyacrylic và polymer carboxyvinyl. Khi chế phẩm chứa chất làm đặc, hàm lượng của nó trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 to 5,0% w/v, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% w/v.

Các ví dụ về dược chất (hoạt chất dược phẩm) bao gồm thuốc chống xung huyết (ví dụ, epinephrin, epinephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, naphazolin hydroclorua, naphazolin nitrat, phenylephrin hydroclorua, dl-metyl ephedrin hydroclorua), thuốc chống viêm/thuốc làm se (ví dụ, neostigmin metyl sulphat, axit ϵ -aminocaproic, allantoin, berberin clorua hydrat, berberin sulphat hydrat, azulen natri sulfonat, đikali glyxyrizat, kẽm sulphat, kẽm lactat, lysozym clorua), thuốc kháng histamine (ví dụ, diphenhydramin hydroclorua, clopheniramin maleat), vitamin tan trong nước (ví dụ, flavin adenin đinucleotit, xyanocobalamin, pyridoxin hydroclorua, pantenol, canxi pantotenat, natri pantotenat), amino axit (ví dụ, kali L-aspartat, magie L-aspartat, kali magie L-aspartat (hỗn hợp của các phần bằng nhau), axit aminoethylsulfonic, natri chondroitin sulphat), và thuốc sulfa. Trong các trường hợp mà dược chất có trong chế phẩm, hàm lượng phù hợp mà hiệu quả đối với chất cụ

thể có thể được chọn là hàm lượng dược chất trong chế phẩm này, hàm lượng đó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0% w/v, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% w/v, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1 % w/v.

[Phương pháp bào chế]

Phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể. Ví dụ, chế phẩm này có thể được tạo ra bằng cách dùng dung dịch đã được trộn sẵn gồm thành phần dầu như hợp phần (A) và thành phần chất hoạt động bề mặt như hợp phần (B) và trộn lẫn dung dịch này với dung dịch nước chứa thành phần nước để tạo ra nhũ tương, điều chỉnh độ pH của nhũ tương thu được, và sau đó điều chỉnh tổng thể tích bằng nước. Phương pháp dùng để trộn các chất lỏng với nhau có thể là phương pháp thông thường và được thực hiện một cách phù hợp, sử dụng máy khuấy, máy khuấy chân vịt, máy khuấy cánh quạt, cánh tua bin hoặc thiết bị tương tự. Tốc độ góc không bị giới hạn một cách cụ thể, và tốt hơn là thiết lập góc mà tại đó không tạo bọt mạnh mẽ. Nhiệt độ trộn chất lỏng không bị giới hạn một cách cụ thể, mặc dù tốt hơn là, nhiệt độ trộn đối với cả hai thành phần dầu và thành phần chất hoạt động bề mặt là bằng hoặc cao hơn nhiệt độ nóng chảy của chúng. Nhiệt độ trộn được chọn phù hợp nằm trong khoảng từ 40°C đến 95°C. Tốt hơn là, tiến hành bước nghiền bổ sung bằng cách nhũ tương hóa dưới áp lực cao. Để tăng độ trong của chế phẩm này, tốt hơn nếu các điều kiện nhũ tương hóa dưới áp lực cao có số lần đưa vào áp suất cao là lớn; Để tăng cường hiệu quả bào chế, tốt hơn là nếu các điều kiện nhũ tương hóa dưới áp lực cao có số lần đưa vào áp suất thấp là nhỏ. Áp lực phun tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 245MPa, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150 đến 245MPa, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 đến 245MPa. Hơn nữa, tốt hơn là sử dụng đối áp suất, áp lực đó tốt hơn là 1 đến 10MPa, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 5MPa. Tốt hơn là, số lần đưa điều kiện nhũ tương hóa dưới áp lực cao vào áp suất cao hoặc áp suất thấp nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5. Nhiệt độ tại thời điểm nhũ tương hóa dưới áp lực cao được chọn phù hợp nằm trong khoảng từ 20 đến 90°C.

Chế phẩm được tạo ra có thể được bơm vào lọ nhựa và sau đó được bịt kín bằng vật liệu đóng gói. Chế phẩm được bảo vệ bởi một loại khí trơ ở khoảng trống hình thành giữa lọ đựng và vật liệu dùng để bịt kín lọ.

[Chế phẩm dùng cho mắt]

Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm dùng cho mắt ở dạng nước. Theo sáng chế, “Chế phẩm dùng cho mắt ở dạng nước” liên quan tới chế phẩm dùng cho mắt mà trong đó dung môi là nước. Để tạo điều kiện thuận lợi cho hỗn hợp hòa tan vào nước mắt, ngăn chặn tình trạng di chuyển khó khăn của parafin lỏng nhẹ và thu được hiệu quả tốt hơn trong việc làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt, hàm lượng nước trong chế phẩm này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90,0 to 99,5 % w/v, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 95,0 to 98,0% w/v.

Để tiện dùng cho mắt, tốt hơn là chế phẩm theo sáng chế ở dạng lỏng. Xét về mặt thuận tiện cho chế phẩm hòa tan vào nước mắt, ngăn chặn tình trạng di chuyển khó khăn của parafin lỏng và thu được hiệu quả tốt hơn trong việc làm ổn định lớp lipit của màng nước mắt, độ nhớt ở 25°C tốt hơn là không cao hơn 20 mPa·s, tốt hơn nữa là không cao hơn 10 mPa·s, còn tốt hơn nữa là không cao hơn 5 mPa·s, và thậm chí tốt hơn nữa là không cao hơn 2 mPa·s. Thực hiện việc đo độ nhớt bằng nhớt kế dạng côn/ đĩa (ví dụ, DV2T, từ EKO Instruments).

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là trong suốt nhằm dễ phát hiện sự nhiễm chất lạ. Đặc biệt, tốt hơn là, hệ số truyền ở bước sóng 600 nm, được đo bằng quang phổ kế (UV-1800, từ Shimadzu Corporation) nằm trong khoảng từ 50 đến 100%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 75 đến 100%, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 90 đến 100%.

Xét về độ trong và sự ổn định ngoại quan của chế phẩm theo sáng chế, các phức hệ liên kết giữa chất hoạt động bề mặt và parafin lỏng có mặt trong chế phẩm này có đường kính trung bình, đo được bằng máy phân tích cỡ hạt (ELSZ-200ZS, từ Otsuka Electronics Co., Ltd.), cỡ hạt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 200nm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100nm, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 60nm, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 40 nm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng, ví dụ, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mắt mà có thể được sử dụng trong khi đeo kính áp tròng hoặc thuốc rửa mắt. Vì tỷ lệ hòa tan trong nước mắt là cao, sự phân tách của chất hoạt động bề mặt ra khỏi parafin lỏng diễn ra mạnh hơn và sự giải phóng parafin lỏng được thực hiện hiệu quả hơn, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một cách phù hợp dưới dạng thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc nhỏ mắt mà có thể được sử dụng trong khi đeo kính áp tròng. Kính áp tròng có thể, ví dụ, là kính áp tròng cứng hoặc kính áp tròng mềm, và không bị giới hạn một cách cụ thể.

Khi được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc nhỏ mắt trong khi đeo kính áp tròng, tốt hơn là chế phẩm này sử dụng 1 đến 6 lần mỗi ngày với 1 đến 3 giọt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100 μ l mỗi lần. Do việc tràn thuốc ra khỏi mắt có thể làm giảm tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt, tốt hơn là chế phẩm này được nhỏ từ một đến sáu lần mỗi ngày, mỗi lần từ một đến ba giọt với lượng từ 10 đến 50 μ l, và còn tốt hơn nếu chế phẩm này được sử dụng một đến sáu lần mỗi ngày, mỗi lần một đến ba giọt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 μ l. Nếu chế phẩm này được sử dụng dưới dạng thuốc rửa mắt, tốt hơn là chế phẩm này được sử dụng ba đến sáu lần mỗi ngày với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 6ml mỗi lần.

Chế phẩm theo sáng chế không chỉ đơn giản là bổ sung dầu cho lớp lipid của màng nước mắt và tăng cường sự tổng hợp thành phần dầu của tuyến meibomian, nó còn làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt đã bị mất ổn định do rối loạn chức năng tuyến meibomian hoặc tương tự. Việc đơn thuần thúc đẩy sự tổng hợp thành phần dầu cũng làm tăng hàm lượng lipid bão hòa, thay vào đó làm cho các triệu chứng trở nên tồi tệ hơn; và lớp lipid của màng nước mắt bị mất ổn định không thể được làm ổn định chỉ bằng cách bổ sung dầu vào lớp lipid của màng nước mắt. Chế phẩm theo sáng chế có tác dụng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt (ví dụ, tác dụng làm chất làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt), và cũng có tác dụng cải thiện các triệu chứng khô mắt (mỏi mắt, mờ/mờ mắt, khô mắt, cộm mắt, đau mắt, hoa mắt khi nhìn vào ánh sáng, mắt cảm thấy nặng, ngứa mắt, mắt khó chịu, chảy nước mắt, đỏ mắt, v.v.) và triệu chứng mỏi mắt (mỏi mắt, cảm giác mệt mỏi, cứng vai, đau đầu,...) (ví dụ, chế phẩm này có tác dụng cải thiện chứng khô mắt). Cụ thể,

chế phẩm theo sáng chế còn có tác dụng đặc biệt trong việc cải thiện các triệu chứng khô mắt và mỏi mắt gia tăng do sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt (ví dụ, chế phẩm này có tác dụng như thuốc cải thiện tình trạng mỏi mắt, mờ/mờ mắt, khô mắt hoặc cảm giác mệt mỏi). Chế phẩm theo sáng chế có tác dụng tốt hơn đối với chứng mỏi mắt, mờ/mờ mắt, khô mắt và cảm giác mệt mỏi, còn có tác dụng tốt hơn nữa đối với chứng mỏi mắt và mờ/mờ mắt, và có tác dụng tốt nhất trên chứng mờ/mờ mắt. Do vậy, chế phẩm theo sáng chế có ích đối với bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến meibomian, bệnh nhân khô mắt và bệnh nhân mỏi mắt, đặc biệt là bệnh nhân bị khô mắt do sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt hoặc rối loạn chức năng tuyến meibomian và bệnh nhân bị mỏi mắt do sự mất ổn định lớp lipid của màng nước mắt hoặc rối loạn chức năng tuyến meibomian. Hơn nữa, do việc đeo kính áp tròng thúc đẩy rối loạn chức năng tuyến meibomian ở những người đeo kính áp tròng, đặc biệt là ở những người đeo kính áp tròng mềm.

Liều hiệu quả, cách sử dụng và phương pháp bào chế được nêu ở trên. Ví dụ, về hàm lượng parafin lỏng, chế phẩm theo sáng chế được dùng cho mắt từ một đến sáu lần mỗi ngày với tổng lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1mg đối với mỗi người lớn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa đầy đủ hơn bởi các ví dụ thực hiện sáng chế và ví dụ so sánh, mặc dù sáng chế không chỉ giới hạn bởi các ví dụ này. Các tỷ lệ $((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$, $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$ và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,05)/(A)$ là tỷ lệ phần trăm khối lượng/thể tích (% w/v), và bằng các trị số tỷ lệ khối lượng.

[Ví dụ, Ví dụ so sánh]

Các thành phần chứa nước trong bảng sau được hòa tan trong 90ml nước và trộn đều trong 15 phút ở nhiệt độ 90°C. Parafin lỏng (A) và (B) chất hoạt động bề mặt không ion được trộn riêng trước đó và trộn đều nhau trong 15 phút trong điều kiện làm nóng ở 90°C. Tiếp theo, một lượng cụ thể hỗn hợp đã trộn riêng trước đó được bổ sung dung môi nước và cũng được trộn đều trong 15 phút trong điều kiện làm nóng ở 90°C. Sau đó, làm nguội hỗn hợp thu được xuống nhiệt độ phòng, tiến

hành điều chỉnh độ pH và bổ sung nước đến thể tích 100ml. Hơn nữa, sử dụng máy nhũ tương hóa dưới áp lực cao (Star Burst Mini, từ Sugino Machine Ltd.), tiến hành xử lý 5 lần ở áp lực phun 200MPa và đối áp suất 3MPa để bào chế thuốc nhỏ mắt. Đã tiến hành các đánh giá sau đây đối với chế phẩm thu được. Các kết quả thu được được trình bày trong cùng một bảng. Hơn nữa, sau khi điều chế 24 giờ, chế phẩm này được bảo quản ở 40°C trong sáu tháng, sau đó tiến hành đánh giá sự ổn định về ngoại quan của chế phẩm. Kết quả là, trong các ví dụ, không quan sát thấy những thay đổi như hiện tượng nổi vẩn và vì thế các thành phần này có ngoại quan ổn định. Tuy nhiên, hiện tượng nổi vẩn xảy ra trong các ví dụ so sánh 1 và 3. Độ nhớt trong các ví dụ này nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 mPa·s.

[Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng vào bề mặt nước nhờ sự pha loãng chế phẩm]

Đã biết thể tích nước mắt trung bình của người là 7μl. Khi nhỏ từ 30 đến 60μl thuốc nhỏ mắt, thuốc được pha loãng xấp xỉ từ 1,12 đến 1,23 lần. Trong kiểm tra này, để đánh giá khả năng giải phóng parafin lỏng vào bề mặt nước mắt nhờ sự hòa tan của chế phẩm vào nước mắt, sử dụng nước muối sinh lý làm nước mắt mô hình và đã quan sát thấy sự giải phóng parafin lỏng vào bề mặt nước khi chế phẩm được pha loãng với tỷ lệ khoảng 1,2.

Sử dụng bình định mức có miệng hẹp để tiện quan sát. Cụ thể, bổ sung 10ml nước muối sinh lý vào bình định mức 50ml, sau đó rót chế phẩm này đầy đến miệng bình. Tỷ lệ pha loãng trong bình định mức trở thành 1,2 khi rót chế phẩm này đầy đến miệng bình; diện tích bề mặt của miệng bình là 152mm². Thực hiện việc quan sát parafin lỏng trên bề mặt nước bằng cách chiếu ánh sáng trên bề mặt chất lỏng từ nguồn sáng của đèn huỳnh quang, quan sát sự giao thoa của ánh sáng trên vầng dầu nổi trên bề mặt chất lỏng, tính toán tỷ lệ diện tích bề mặt giao thoa ánh sáng trên vầng dầu so với bề mặt nước, và đánh giá kết quả theo các tiêu chí dưới đây. Trong mỗi ví dụ thực hiện sáng chế và ví dụ so sánh, không quan sát thấy hiện tượng giao thoa ánh sáng trên vầng dầu nếu không có sự pha loãng.

[Tiêu chí đánh giá]

- ◎: Quan sát thấy hiện tượng giao thoa ánh sáng trên vầng dầu ở ít nhất 10% bề mặt nước
- : Quan sát thấy hiện tượng giao thoa ánh sáng trên vầng dầu ở ít hơn 10% bề mặt nước
- ×: Không quan sát thấy hiện tượng giao thoa ánh sáng trên vầng dầu

[Kiểm tra khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt]

Thực hiện việc đánh giá khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt bằng cách đo thời gian tan rã lớp lipid của màng nước mắt (break-up time - BUT) bằng máy DR-1 Dry Eye Monitor (Kowa Company, Ltd.). Máy DR-1 là thiết bị có thể đo mô hình giao thoa ánh sáng phản xạ từ ranh giới giữa bề mặt lớp lipid của màng nước mắt và lớp nước của màng nước mắt. Ở mắt bình thường, đã quan sát thấy một vân giao thoa xám hoặc trắng; Khi lớp lipid của màng nước mắt tan rã, vân giao thoa này biến mất. Các chế phẩm nhỏ mắt tương ứng với lượng 30μl được nhỏ vào mắt của đối tượng nghiên cứu; Sau 10 phút, các đối tượng nghiên cứu chớp mắt vài lần, và tiến hành đo thời gian từ lúc chớp mắt đó tới lúc xảy ra hiện tượng tan rã lớp lipid của màng nước mắt (Break-up of the Tear film lipid layer). 7 người (13 con mắt) có thời gian tan rã lớp lipid của màng nước mắt dưới 10 giây trước khi nhỏ giọt nước mắt được chọn làm đối tượng nghiên cứu. Các kết quả từ các trị số trung bình thu được từ 7 người này (13 con mắt) được đánh giá theo các tiêu chí sau đây. Các trường hợp có thời gian tan rã lớp lipid là 10 giây hoặc ngắn hơn, các dao động trong ngày và giữa các ngày không được quá 10 giây khi nhỏ thuốc nhỏ mắt chứa parafin lỏng. Các trường hợp có thời gian tan rã lớp lipid trên 10 giây hoặc dài hơn được đánh giá để chỉ ra tác dụng tiềm năng.

[Tiêu chí đánh giá]

- ◎ (Tuyệt hảo): Thời gian tan rã lớp lipid của màng nước mắt là 60 giây hoặc dài hơn
- (Tốt): Thời gian tan rã lớp lipid của màng nước mắt ít nhất là 30 giây nhưng dưới 60 giây

● (Có thể dùng được): Thời gian tan rã lớp lipid của màng nước mắt ít nhất là 10 giây nhưng dưới 30 giây

× (NG): Thời gian tan rã lớp lipid là dưới 10 giây

[Hệ số truyền (%) (Độ trong)]

Hệ số truyền của các chế phẩm nhỏ mắt ngay sau khi bào chế được đo ở bước sóng 600nm bằng máy quang phổ.

Hệ số truyền là 50% hoặc cao hơn được xem là chấp nhận được.

[Bảng 1]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ						
		1	2	3	4	5	6	7
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,001	0,005	0,01	0,04	0,05	0,1	0,2
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,005	0,025	0,05	0,2	0,25	0,5	1,0
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Thể tích tổng		100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt	●	●	○	○	⊙	⊙	⊙
Hệ số truyền (%)	98	98	98	98	98	98	98

[Bảng 2]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ						
		8	9	10	11	12	13	14
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,25	0,4	0,5	0,9	1,0	2,5	5,0
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	1,25	2,0	2,5	4,5	5,0	12,5	25,0
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Thể tích tổng		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○	○
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○	○
Hệ số truyền (%)	98	98	98	98	98	89	77

[Bảng 3]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ so sánh	Ví dụ					
		1	15	16	17	18	19	20
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,04	0,05	0,08	0,1	0,15	0,2	0,25
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$	0,4	0,5	0,8	1,0	1,5	2,0	2,5
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$	0,5	0,7	1,1	1,3	2,0	2,7	3,3
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng	☉	☉	☉	☉	☉	☉	☉
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt	☉	☉	☉	☉	☉	☉	☉
Hệ số truyền (%)	48	55	64	78	84	89	92

[Bảng 4]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ					Ví dụ so sánh	Ví dụ
		21	22	23	24	25	2	26
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
	Parafin lỏng (độ nhớt, 34,8 mm ² /s)							0,1
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,35	0,4	0,6	0,65	0,75	1,0	0,5
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng	lượng	lượng	lượng	lượng	lượng	lượng

		thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Thể tích tổng		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		3,5	4,0	6,0	6,5	7,5	10,0	5,0
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$		4,7	5,3	8,0	8,7	10,0	13,3	6,7
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng		⊙	⊙	⊙	○	○	×	⊙
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt		⊙	⊙	⊙	○	○	×	○
Hệ số truyền (%)		94	98	99	99	99	99	98

[Bảng 5]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ										
		27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
(C)	Tinh dầu bạc hà	0,01								0,005	0,1	0,2
	Linalool		0,01									
	Tinh dầu trầm			0,01								
	Dầu cam				0,01							
	Dầu khuynh					0,01						

	diệp											
	Geraniol						0,01					
	Borneol							0,01				
	dl-Long não								0,01			
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Thể tích tổng		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Hệ số truyền (%)		98	98	99	99	99	99	98	89	98	95	90

[Bảng 6]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ so sánh	Ví dụ					
		3	38	39	40	41	42	43
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-2)	Polyoxyetylen hydrogenated dầu thầu dầu ¹⁾	0,04	0,05	0,08	0,1	0,15	0,2	0,25
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		0,4	0,5	0,8	1,0	1,5	2,0	2,5
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$		0,2	0,3	0,4	0,5	0,8	1,0	1,3
Kiểm tra khả năng giải phóng		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt		⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Hệ số truyền (%)		42	65	67	78	83	88	93

[Bảng 7]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ					Ví dụ so sánh	Ví dụ
		44	45	46	47	48	4	49
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-2)	Polyoxyetylen hydrogenated dầu thầu dầu ¹⁾	0,35	0,4	1,5	1,75	2,0	2,5	
	Polyoxyetylen hydrogenated dầu thầu dầu ²⁾							0,5
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)		3,5	4,0	15,0	17,5	20,0	25,0	5,0
((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)		1,8	2,0	7,5	8,8	10,0	12,5	2,5
Kiểm tra khả năng giải phóng		⊙	⊙	⊙	○	○	×	⊙

Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt	⊙	⊙	⊙	○	○	×	⊙
Hệ số truyền (%)	94	98	99	99	99	99	98

[Bảng 8]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ						
		50	51	52	53	54	55	56
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,5	0,2	0,1	0,3	0,05	0,25	0,6
(B-2)	Polyoxyetylen hydrogenated dầu thầu dầu ¹⁾	0,1	0,75	1,25	0,05	0,3	1,25	0,1
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
pH		7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	11,0	13,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)		6,0	9,5	13,5	3,5	3,5	15,0	7,0
((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/10)/(A)		7,2	6,4	7,6	4,3	2,2	9,6	8,5

3)/0,2)/(A)							
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○	○
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	○	○
Hệ số truyền (%)	98	98	98	95	95	99	98

[Bảng 9]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ								Ví dụ so sánh	
		57	58	59	60	61	62	63	64	5	6
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1		
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4		0,2		0,5
(B-2)	Polyoxyetylen hydrogenated dầu thầu dầu ¹⁾							1,1	0,2		
(B-3)	Polyetylen glycol monostearat ³⁾	0,01									
	Polyetylen glycol monostearat ⁴⁾		0,01								
	Polyetylen glycol monostearat ⁵⁾			0,01							
	Polyetylen				0,01			0,01			

	glycol monostearat ⁶⁾										
	Este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan ⁷⁾					0,01					
	POEPOP glycol ⁸⁾						0,01		0,01		
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	11,1	4,1	-	-
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,05)/(A)$		7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,5	5,7	-	-
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$		5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	6,0	4,2	-	-
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng		○	○	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	—	—
Hệ số truyền (%)		98	98	98	98	98	98	98	98	98	98

[Bảng 10]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ							Ví dụ so sánh
		65	66	67	68	69	70	71	7
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B-1)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu								
(B-2)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu hydro hóa ¹⁾								
(B-3)	Polyetylen glycol monostearat ³⁾	0,15							
	Polyetylen glycol monostearat ⁴⁾		0,15						
	Polyetylen glycol monostearat ⁵⁾			0,15					
	Polyetylen glycol monostearat ⁶⁾				0,15				
	Este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan ⁷⁾					0,15		0,2	0,25
	POEPOP glycol ⁸⁾						0,15		
Thành phần khác	Axit boric	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	Trometamol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

	Natri clorua	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Natri hydroxit	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp	lượng phù hợp
pH		7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tổng thể tích		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
$((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	2,5
$((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A)$		7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	10,0	12,5
Kiểm tra khả năng giải phóng parafin lỏng		○	○	⊙	⊙	⊙	⊙	○	×
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt		●	○	⊙	⊙	⊙	⊙	○	×
Hệ số truyền (%)		85	84	85	86	84	84	89	91

[Các ví dụ kiểm tra]

< Kiểm tra khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt trong điều kiện *In-vitro* >

Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt của các thành phần dầu được xác định bằng các đánh giá với hệ thống đánh giá *in-vitro*. Mô hình lớp lipid của màng nước mắt bị mất ổn định được thiết lập bằng cách tạo ra dung dịch cloroform của meibum (chiết xuất từ mí mắt thỏ) trộn với, chẳng hạn lipid bão hòa, stearyl stearat và cholesteryl stearat theo tỷ lệ khối lượng là 100:3,3:6,7, và sau đó dàn đều dung dịch này lên trên bề mặt nước muối sinh lý trong cốc nước polytetrafluoroetylen (45cm²) sao cho hàm lượng lipid trên mỗi đơn vị diện tích bề mặt là 5µg/cm² (lượng lipid trên mỗi đơn vị diện tích bề mặt của mắt cỡ trung bình). Thêm vào đó, 675µl (tương ứng với 30µl/2cm², đây là kích cỡ của mắt trung bình) dung dịch clooform của các dầu đã được pha thành các nồng độ cụ thể được trải lên

bề mặt này và để nghỉ trong 15 phút ở 37°C, cho clooform bay hơi hoàn toàn. Sau đó, tiến hành gạt bề mặt này mười lần bằng que polytetrafluoroetylen để kiểm tra sự giao thoa ánh sáng trên lớp lipid bằng mắt thường và the khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt và đánh giá khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt theo các tiêu chí sau đây. Khi không quan sát thấy lớp nước trên màng nước mắt, có thể xem như có ít nhất một mức độ nhất định trong việc làm ổn định lớp lipid và vì thế được đánh giá là chấp nhận được.

[Đánh giá khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt]

- ◎ (Tuyệt hảo): Đồng nhất lớp lipid
- (Tốt): Gần như đồng nhất lớp lipid
- (Có thể dùng được): Không đồng nhất, nhưng không quan sát thấy lớp nước
- × (NG): Quan sát thấy lớp nước

[Bảng 11]

Chế phẩm (% w/v)		Ví dụ kiểm tra						
		1	2	3	4	5	6	7
(A)	Parafin lỏng (độ nhớt, 76,6 mm ² /s)	0,05	0,1					
	Parafin lỏng (độ nhớt, 34,8 mm ² /s)			0,1				
	Dầu thầu dầu				0,1			
	Dầu vừng					0,1		
	Triglycerides axit béo chuỗi trung bình						0,1	
	Lexitin							0,1
Tổng thể tích		100	100	100	100	100	100	100

	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
Khả năng làm ổn định lớp lipid của màng nước mắt trong điều kiện <i>in-vitro</i>	⊙	⊙	○	×	×	×	×

Trong mô hình lớp lipid của màng nước mắt bị mất ổn định được thiết lập bằng cách bổ sung lipid bão hòa, đã quan sát thấy tác dụng làm ổn định của lớp parafin lỏng của parafin lỏng, nhưng không quan sát thấy tác dụng này ở dầu thầu dầu, dầu vừng, triglycerit axit béo chuỗi trung bình và lexitin.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong các ví dụ ở trên được trình bày dưới đây. Trừ khi có ghi chú khác, hàm lượng của các thành phần tương ứng trong bảng được thể hiện là hàm lượng hợp chất tinh khiết.

Parafin lỏng:	Được điển Nhật Bản, tái bản lần thứ 16, Phương pháp 1 (37,8°C) độ nhớt, 76,6 mm ² /s (KAYDOL, từ Shima Trading Co., Ltd.)
Parafin lỏng:	Được điển Nhật Bản, tái bản lần thứ 16, Method 1 (37,8°C) độ nhớt, 34,8 mm ² /s (Hicall, từ Kaneda Co., Ltd.)
Polyoxyetylen dầu thầu dầu:	Polyoxyetylen dầu thầu dầu 35: Uniox C35, từ NOF Corporation
Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa ¹⁾ :	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60: HCO60, từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.
Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa ²⁾ :	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 40: HCO40, từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.
Polyetylen glycol monostearat ³⁾ :	Polyetylen glycol (4) monostearat; MYS4V, từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.
Polyetylen glycol monostearat ⁴⁾ :	Polyetylen glycol (10) monostearat; MYS10V, từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.

Polyetylen glycol monostearat ⁵⁾ :	Polyetylen glycol (40) monostearat; MYS40V, từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.
Polyetylen glycol monostearat ⁶⁾ :	Polyetylen glycol (100) monostearat; EMALEX8100, từ Nihon Emulsion Co., Ltd.
Este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan ⁷⁾ :	Polysorbat 80 (polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurate), từ Kao Corporation
POEPOP glycol (polyoxyetylen (196)- polyoxypropylen (67) block copolyme) ⁸⁾ :	Lutrol F127, từ BASF Japan
Axit boric:	từ Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.
Trometamol:	từ Kanto Chemical Co., Inc.
Natri edetat hydrat:	Clewat N, từ Nagase ChemteX Corporation
Natri clorua:	từ Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.
Natri hydroxit :	từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
Dầu thầu dầu:	từ Kaneda Co., Ltd.
Dầu vừng:	từ Kaneda Co., Ltd.
Các triglyxerit axit béo chuỗi trung bình	NIKKOL Triester F-810, từ Nikko Chemicals Co., Ltd.
Lexitin :	Lexitin từ trứng gà, từ MP Biomedicals, Inc.
Tinh dầu bạc hà :	l-menthol, từ The Suzuki Menthol Co., Ltd.
dl-camphor:	từ Nippon Fine Chemical Co., Ltd.
Borneol:	d-borneol, từ Yanagisawa Masami Shoten
Geraniol:	từ Takasago International Corporation
Tinh dầu trầm:	từ Takasago International Corporation

Linalool:	từ Takasago International Corporation
Dầu cam:	từ Yamamoto Perfumery Co., Ltd.
Dầu khuynh diệp :	từ Ogawa & Co., Ltd.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt, chứa:

(A) parafin lỏng có độ nhớt nằm trong khoảng từ $74\text{mm}^2/\text{s}$ đến $88\text{mm}^2/\text{s}$ với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% khối lượng/thể tích, độ nhớt này được đo bằng phương pháp được đề cập trong “Phương pháp 1” ($37,8^\circ\text{C}$) của Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16, và

(B) chất hoạt động bề mặt không ion chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ (B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu và (B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa,

trong đó

tỷ lệ khối lượng giữa giữa hợp phần (A) và

(B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu,

(B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa, và

(B-3) một hoặc nhiều chất được chọn từ este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, và polyetylen glycol monostearat,

thỏa mãn các điều kiện $2,5 \leq ((B-1) + (B-2) + (B-3))/(A)$ và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A) \leq 10,0$,

chế phẩm dùng cho mắt này có hệ số truyền qua ở bước sóng 600 nm nằm trong khoảng từ 90 đến 100%.

2. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion (B) chứa (B-1) polyoxyetylen dầu thầu dầu và (B-2) polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa.

3. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc điểm 2,

trong đó lượng hợp phần (A) nằm trong khoảng từ 0,05% khối lượng/thể tích đến 1,0% khối lượng/thể tích, và $((B-1)/0,75 + (B-2)/2 + (B-3)/0,2)/(A) \leq 8,0$ được thỏa mãn.

4. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến điểm 3, còn chứa (C) là terpenoit.

5. Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, bao gồm bước micron hóa bằng cách tạo nhũ tương dưới áp lực cao.