



(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)



1-0038659

(51)^{2020.01} A61K 47/10; A61P 27/02; A61K 47/44; (13) B
A61K 31/07; A61K 47/14

(21) 1-2020-04369

(22) 21/12/2018

(86) PCT/JP2018/047270 21/12/2018

(87) WO 2019/131517 04/07/2019

(30) 2017-254065 28/12/2017 JP

(45) 26/02/2024 431

(43) 26/10/2020 391A1

(73) LION CORPORATION (JP)

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

(72) NAITO Kana (JP); OKUMURA Takashi (JP); ISHII Reiko (JP).

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

(54) SẢN PHẨM SỬ DỤNG CHO MẮT VÀ PHƯƠNG PHÁP CHE DẤU MÙI

(57) Sáng chế đề cập đến sản phẩm sử dụng cho mắt thu được bằng cách: cho vào trong đồ chứa, chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm (A) chất có thể oxy hóa, (B) chất làm mát, (C) chất hoạt động bề mặt không ion, và (D) ít nhất một thành phần được chọn từ dibutyl hydroxytoluen, dibutyl hydroxyanisol, propyl para-hydroxybenzoat, butyl para-hydroxybenzoat, và clobutanol; và bao bọc và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt bởi vỏ bao bọc. Với sản phẩm sử dụng cho mắt này, dung tích của phần thân đồ chứa chính của nó là 1-25mL, độ thấm oxy của phần thân đồ chứa ít nhất là 10 cc/(m²·24 giờ·atm), và thể tích của khoảng không gian được tạo ra giữa bộ phận bao bọc và đồ chứa nhiều nhất là 200% thể tích/thể tích so với thể tích của đồ chứa; cũng như phương pháp che dấu mùi khi mở vỏ bọc của sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm chế phẩm sử dụng cho mắt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm sử dụng cho mắt trong đó mùi của chất hấp thụ oxy được khử và phương pháp che dấu mùi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng các chất hấp thụ oxy được biết đến như một cách làm ổn định các chất có thể oxy hóa. Ngay cả trong lĩnh vực thuốc nhỏ mắt, đã biết rằng bằng cách bịt kín trong vỏ bọc cả thuốc nhỏ mắt đã được cho vào đồ chứa và chất hấp thụ oxy, oxy được hấp thụ, cho phép các chất có thể oxy hóa trong thuốc nhỏ mắt được ổn định (JP-A H06-40907). Đồng thời, hoạt chất tan trong chất béo như vitamin A là thành phần hữu hiệu quen thuộc để điều trị giác mạc/kết mạc, niêm mạc mũi và họng, mặc dù các hoạt chất này có mùi đặc trưng trở nên mạnh hơn theo thời gian.

Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng khi một chất hấp thụ oxy bao gồm sắt là thành phần chính (còn được gọi sau đây là “chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt”) được đặt trong vỏ bọc và được lưu trữ trong một thời gian dài, một mùi đặc trưng và khó chịu giống như mùi cháy do phản ứng khử oxy phát sinh và dính vào hoặc chứa đầy trong vỏ bọc, do đó cảm nhận thấy có mùi khó chịu khi mở vỏ bọc. Trong khi đó, các hoạt chất tan trong chất béo như vitamin A là thành phần hữu hiệu quen thuộc để điều trị giác mạc/kết mạc, niêm mạc mũi và hầu họng. Tuy nhiên, mùi đặc trưng của hoạt chất này trở nên mạnh hơn theo thời gian. Việc sử dụng các chất hấp thụ oxy trong các sản phẩm sử dụng cho mắt có chứa vitamin A là không đủ về mặt cải thiện mùi khi mở sản phẩm. Do các điều nêu trên, luôn có mong muốn, trong sản phẩm sử dụng cho mắt thu được bằng cách cho chế phẩm sử dụng cho mắt chứa chất có thể oxy hóa như vitamin A trong đồ chứa và sau đó bao bọc và bịt kín đồ chứa, cùng với chất hấp thụ oxy chứa sắt như một thành phần chính, trong vỏ bọc, tìm ra phương pháp che dấu mùi có tác dụng khử, khi vỏ bọc được mở, mùi đặc trưng và khó chịu phát sinh do phản ứng khử oxy.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế 1: JP-A H06-40907

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu mở rộng để đạt được mục đích này. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong sản phẩm sử dụng cho mắt thu được bằng cách đưa chế phẩm sử dụng cho mắt chứa chất có thể oxy hóa như vitamin A vào trong đồ chứa có phần thân đồ chứa và nắp và sau đó bao bọc và bịt kín đồ chứa, cùng với chất hấp thụ oxy có sẵn như là thành phần cấu thành chính, trong vỏ bọc, bằng cách tạo dung tích của phần thân đồ chứa, vận tốc truyền oxy của phần thân đồ chứa và thể tích của khoảng không gian tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa trong các khoảng nhất định, chất làm lạnh bay hơi từ bên trong đồ chứa và mùi khó chịu (có nguồn gốc từ chất hấp thụ oxy và chất có thể oxy hóa) bay hơi từ chế phẩm sử dụng cho mắt và tích tụ trong đồ chứa, sau đó bay hơi từ bên trong đồ chứa và tích tụ ở bên trong vỏ bọc, và cuối cùng xuất hiện khi mở vỏ bọc có thể được che dấu một cách dễ dàng và với chi phí thấp.

Theo đó, sáng chế đề cập đến sản phẩm sử dụng cho mắt và phương pháp che dấu mùi theo các phương án sau.

1. Sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm:

chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm

(A) chất có thể oxy hóa,

(B) chất làm lạnh,

(C) chất hoạt động bề mặt không ion, và

(D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol;

đồ chứa có cả phần thân đồ chứa chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp; và

vỏ bọc bao quanh và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, trong đó phần thân đồ chứa có dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL và vận tốc truyền oxy ít nhất bằng $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$, và khoảng không gian được tạo thành giữa vỏ bọc và đồ chứa có thể tích so với thể tích đồ chứa không quá 200% thể tích/thể tích.

2. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo phương án 1, trong đó thành phần (A) là vitamin A.

3. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo phương án 1 hoặc 2, trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất được chọn từ l-menthol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol, geraniol và dầu khuynh diệp.

4. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của thành phần (B) trong chế phẩm sử dụng cho mắt ít nhất là 0,0001% khối lượng/thể tích.

5. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, trong đó thành phần (C) là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.

6. Phương pháp che dấu mùi khi mở vỏ bọc trong sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm

(A) chất có thể oxy hóa,

(B) chất làm lạnh,

(C) chất hoạt động bề mặt không ion, và

(D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol;

đồ chứa có cả phần thân đồ chứa đựng chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp; và

vỏ bọc bao quanh và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, phương pháp này bao gồm bước tạo phần thân đồ chứa đến dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL, tạo phần thân đồ chứa có vận tốc truyền oxy ít nhất bằng $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$, và tạo khoảng không gian tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa đến thể tích so với thể tích đồ chứa là không quá 200% thể tích/thể tích.

Sáng chế cho phép có thể tạo ra sản phẩm sử dụng cho mắt có chế phẩm sử dụng cho mắt chứa chất có thể oxy hóa mà được đóng gói, cùng với chất hấp thụ oxy chứa sắt là thành phần cấu thành chính, trong vỏ bọc, sản phẩm sử dụng cho mắt này hạn chế được mùi đặc trưng và gây khó chịu khi vỏ bọc được mở ra, và phương pháp che dấu mùi như vậy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết sau đây.

Chế phẩm sử dụng cho mắt

Chế phẩm sử dụng cho mắt theo sáng chế bao gồm (A) chất có thể oxy hóa, (B) chất làm lạnh, (C) chất hoạt động bề mặt không ion, và (D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl phydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol.

Thành phần (A)

Cả chất có thể oxy hóa tan trong nước và các chất có thể oxy hóa kỵ nước đều có thể được sử dụng làm chất có thể oxy hóa (A). Một chất như vậy có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng kết hợp một cách thích hợp. Ví dụ về các chất có thể oxy hóa hòa tan trong nước bao gồm natri azulen sulfonat, vitamin B2 (flavin adenin dinucleotit, v.v.), vitamin B6 (pyridoxin hydroclorua, v.v.), vitamin B12 (xanocobalamin, v.v.) và vitamin C (axit ascorbic, v.v.).

Các chất có thể oxy hóa kỵ nước có thể được sử dụng là các chất được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia), Codex Dược phẩm Nhật Bản (Japanese Pharmaceutical Codex), Danh mục tá dược dược phẩm Nhật Bản (Japanese Pharmaceutical Excipients Directory), tá dược dược phẩm Nhật Bản (Japanese Pharmaceutical Excipients), Tiêu chuẩn thành phần mỹ phẩm Nhật Bản (Japanese Standards of Cosmetic Ingredients), Tiêu chuẩn mỹ phẩm Nhật Bản theo loại mỹ phẩm và Thông số kỹ thuật Nhật Bản và tiêu chuẩn cho phụ gia thực phẩm (Japan's Specifications and Standards for Food Additives) những chất có độ hòa tan trong nước nằm trong khoảng từ tan ít ("sparingly soluble") đến hầu như không tan ("substantially insoluble") và bao gồm tất cả các chất đó làm suy thoái quá trình oxy hóa. Ví dụ về các chất có thể oxy hóa kỵ nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, diphenhydramin, indomethacin, chất kháng sinh macrolit như tacrolimus (FK506) và rifampicin, và forskolin.

Trong số này, vì vitamin A thúc đẩy sửa chữa giác mạc/kết mạc, thúc đẩy sản xuất mucin, có tác dụng cải thiện mắt khô và có tác dụng cải thiện chứng mỏi mắt/mờ mắt, và hơn nữa vì nó dễ dàng phân hủy và phát ra mùi đặc trưng, ưu điểm của sáng chế có thể được biểu hiện tốt hơn. Ngoài vitamin A chuẩn, vitamin A có thể được hiểu là ví dụ các

hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A và các dẫn xuất vitamin A như este axit béo vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic, retinoid và β -caroten. Trong số đó, retinyl palmitat và retinyl axetat được ưu tiên, với retinyl palmitat được ưu tiên hơn.

Retinyl palmitat thường được bán dưới dạng sản phẩm có chứa 1,00 đến 1,80 triệu đơn vị quốc tế/g (đôi khi được viết tắt dưới đây là IU/g). Ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat (1,74 IU) có sẵn từ DSM Nutrition Japan KK và retinyl palmitat có sẵn từ Sigma-Aldrich Co.

Ví dụ về vitamin D bao gồm cholecalciferol, $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol, và các dẫn xuất của chúng. Ví dụ về vitamin E bao gồm α -tocopherol, d- α -tocopheryl axetat, và các dẫn xuất của chúng. Ví dụ về vitamin K bao gồm phytylmenadion và các dẫn xuất của chúng. Trong số đó, về mặt hữu ích làm các chất nhỏ mắt, thành phần (A) tốt hơn nếu là vitamin tan trong chất béo như retinyl palmitat hoặc d- α -tocopheryl axetat, chất kháng sinh macrolit như tacrolimus (FK506) hoặc rifampicin, hoặc forskolin.

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm sử dụng cho mắt tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 2% khối lượng/thể tích (% khối lượng/thể tích, theo g/100mL; áp dụng tương tự sau đây), và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng/thể tích. Khi bao gồm vitamin A, tốt hơn nếu hàm lượng của nó nằm trong khoảng từ 5000 đến 300000 IU/100mL, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5000 đến 100000 IU/ml, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5000 đến 50000 IU/100mL. Ở nồng độ vitamin A cao, các tác dụng có lợi cho mắt (thúc đẩy sửa chữa giác mạc/kết mạc, thúc đẩy sản xuất mucin, tác dụng cải thiện khô mắt, tác dụng cải thiện chứng mỏi mắt/mờ mắt) còn tăng hơn nữa.

Thành phần (B)

Ví dụ về chất làm lạnh bao gồm l-menthol, dl-camphor, d-camphor, borneol, dầu khuynh diệp, dầu bergamot, geraniol, linalool, cineol, dầu cây thì là, dầu bạc hà lục, dầu bạc hà cay, dầu hoa hồng, dầu bạc hà cool mint và dầu bạc hà Nhật Japanese mint. Các dầu này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng kết hợp một cách thích hợp. Trong số đó, l-menthol, dlcamphor, c-camphor, d-borneol, geraniol và dầu khuynh diệp được ưu tiên.

Từ quan điểm của tác dụng che dấu, hàm lượng của thành phần (B) trong chế phẩm sử dụng cho mắt tốt hơn nếu ít nhất bằng 0,0001% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% khối lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,00015 đến 0,2% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0002 đến 0,1% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng quá cao, kích ứng khi chế phẩm sử dụng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể mạnh, làm mất cảm giác khi sử dụng.

Khi (B-1) l-menthol được đưa vào làm chất làm lạnh theo sáng chế, hàm lượng của nó tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2% khối lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1% khối lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,1% khối lượng/thể tích, và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,05% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng quá cao, phản ứng tẩy rất khi chế phẩm sử dụng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể là mạnh, làm mất cảm giác khi sử dụng; nếu hàm lượng là quá thấp, tác dụng che dấu có thể không đủ.

Khi (B-2) camphor được đưa vào làm chất làm lạnh theo sáng chế, hàm lượng của nó tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,2% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng quá cao, phản ứng tẩy rất khi chế phẩm sử dụng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể là mạnh, làm mất cảm giác khi sử dụng; nếu hàm lượng là quá thấp, tác dụng che dấu có thể là không đủ.

Khi (B-3) d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm chất làm lạnh theo sáng chế, hàm lượng của nó tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,2% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,1% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng quá cao, phản ứng tẩy rất khi chế phẩm sử dụng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể mạnh, làm mất cảm giác khi sử dụng; nếu hàm lượng là quá thấp, tác dụng che dấu có thể là không đủ.

Khi (B-4) dầu khuynh diệp được đưa vào làm chất làm lạnh theo sáng chế, hàm lượng của nó tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0015 đến 0,1% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng quá cao, phản ứng tẩy rất khi chế phẩm sử dụng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể là mạnh, làm mất cảm giác khi sử dụng; nếu hàm lượng là quá thấp, tác dụng che dấu có thể là không đủ.

Thành phần (C)

Chất hoạt động bề mặt không ion không bị giới hạn đặc biệt, miễn là nó là chất có thể được sử dụng trong các chế phẩm sử dụng cho mắt. Một chất hoạt động bề mặt không ion có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng kết hợp một cách thích hợp. Ví dụ minh họa bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa, các este axit béo của polyoxyetylen sorbitan (các este axit béo POE sorbitan) như polyoxyetylen (20) sorbitan oleat (polysorbat 80), polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (copolyme khối polyoxyetylen polyoxypropylen, POEPOP glycol) như poloxame, và polyoxyetylen glycol monostearat như polyetylen glycol (10) monostearat.

Polyoxyetylen dầu thầu dầu (POE dầu thầu dầu) là các hợp chất thu được bằng cách polyme hóa cộng hợp etylen oxit (EO) với dầu thầu dầu. Một số dạng có số mol trung bình khác nhau của etylen oxit cộng hợp đã được biết đến. Số mol trung bình của etylen oxit cộng hợp trong polyoxyetylen dầu thầu dầu, mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, được ví dụ bằng 3 đến 60 mol. Ví dụ bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu 3 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 3), polyoxyetylen dầu thầu dầu 10 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 10), polyoxyetylen dầu thầu dầu 20 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 20), polyoxyetylen dầu thầu dầu 35 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 35), polyoxyetylen dầu thầu dầu 40 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 40), polyoxyetylen dầu thầu dầu 50 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 50) và polyoxyetylen dầu thầu dầu 60 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 60).

Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa (POE dầu thầu dầu đã hydro hóa) là các hợp chất thu được bằng cách polyme hóa cộng etylen oxit với dầu thầu dầu đã hydro

hóa. Một số dạng có số mol trung bình khác nhau của etylen oxit cộng hợp đã được biết đến. Số mol trung bình của etylen oxit cộng hợp trong polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa, mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, được ví dụ bằng 5 đến 100 mol. Ví dụ bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 5 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 5), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 10 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 10), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 20 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 20), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 30 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 30), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 40), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 50 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 50), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 60), polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 80 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 80) và polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 100 (số mol trung bình của EO cộng hợp = 100).

Ví dụ về các este axit béo polyoxyetylen sorbitan (các este axit béo POE sorbitan) bao gồm polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurate (polysorbat 20), polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat (polysorbat 40), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (polysorbat 60), polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat (polysorbat 65) và polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80).

Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (POEPOP glycol) là copolyme khối bao gồm mạch polyoxyetylen (POE) và mạch polyoxypropylen (POP). Một số dạng có số mol trung bình khác nhau của etylen oxit cộng hợp (EO) và propylen oxit cộng hợp (PO) đã được biết đến. Số mol trung bình của etylen oxit cộng hợp và propylen oxit cộng hợp trong polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, được ví dụ bằng 5 đến 200 mol. Ví dụ bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 200, số mol trung bình của PO cộng hợp = 70), polyoxyetylen (196) polyoxypropylen (67) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 196, số mol trung bình của PO cộng hợp = 67), polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 160, số mol trung bình của PO cộng hợp = 30), polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 120, số mol trung bình của PO cộng hợp = 40), polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 42, số mol trung

bình của PO cộng hợp= 67), polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 54, số mol trung bình của PO cộng hợp= 39) và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol (số mol trung bình của EO cộng hợp = 20, số mol trung bình của PO cộng hợp= 20).

Trong số các chất này, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được ưu tiên.

Hàm lượng của thành phần (C) trong chế phẩm sử dụng cho mắt, khi có polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5,0% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2,0% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% khối lượng/thể tích. Khi chất hoạt động bề mặt không ion ngoài polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được sử dụng làm thành phần (C), tốt hơn nếu hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,3% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2% khối lượng/thể tích. Nếu hàm lượng thành phần (C) quá cao, chất làm lạnh có thể bị bao trong mixen chất hoạt động bề mặt, ức chế sự bay hơi của nó; nếu hàm lượng quá thấp, chất làm lạnh hoặc chất có thể oxy hóa tan trong chất béo có thể bị tách ra.

Thành phần (D)

Thành phần (D) là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen (BHT), dibutylhydroxyanisol (BHA), propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol. Trong số đó, dibutylhydroxytoluen được ưu tiên. Thành phần (D) có thể là loại được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng kết hợp một cách thích hợp. Vì thành phần (D) có độ hòa tan thấp hơn thành phần (B) và bị bao nang dễ dàng trong mixen chất hoạt động bề mặt, sự bay hơi của chất làm lạnh (B) được thúc đẩy và tác dụng che dấu mùi do chất làm lạnh (B) tăng lên.

Khi dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D) trong chế phẩm sử dụng cho mắt, xét trên khía cạnh tác dụng che dấu, hàm lượng của thành phần (D) trong chế phẩm sử dụng cho mắt tốt hơn nếu ít nhất bằng 0,001% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,002% khối lượng/thể tích, và còn

tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,003% khối lượng/thể tích. Giới hạn trên này không bị giới hạn đặc biệt, nhưng có thể được thiết lập đến 0,01% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Khi có mặt propyl p-hydroxybenzoat hoặc butyl p-hydroxybenzoat, xét trên khía cạnh tác dụng che dấu, hàm lượng của nó tốt hơn nếu ít nhất bằng 0,03% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,05% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 0,1% khối lượng/thể tích. Giới hạn trên này không bị giới hạn đặc biệt, nhưng có thể được thiết lập đến 1% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Khi có mặt clobutanol, xét trên khía cạnh tác dụng che dấu, hàm lượng của nó tốt hơn nếu ít nhất bằng 0,03% khối lượng/thể tích, tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,05% khối lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,1% khối lượng/thể tích. Giới hạn trên này không bị giới hạn đặc biệt, nhưng có thể được thiết lập đến 3% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn.

Các khoảng được ưu tiên trong tỷ lệ hỗn hợp (tỷ lệ khối lượng) được thể hiện là (B)/(D) được đưa ra sau đây. Tỷ lệ này là tỷ lệ % khối lượng/thể tích, và là giống như tỷ lệ khối lượng (áp dụng tương tự sau đây). Khoảng tỷ lệ hỗn hợp này được giải thích riêng rẽ sau đây cho khi thành phần (D) là (D-I) dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol, khi nó là (D-II) propyl p-hydroxybenzoat hoặc butyl p-hydroxybenzoat, và khi nó là (D-III) clobutanol.

(I) Khi thành phần (D) là dibutylhydroxytoluen (BHT) hoặc dibutylhydroxyanisol (BHA), tỷ lệ hỗn hợp nêu trên tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 500, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100.

Khi l-menthol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 200, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 100, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3,0 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 4,0 đến 50.

Khi camphor (dl-camphor, d-camphor) được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,4 đến 200, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 100, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 50.

Khi d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,4 đến 200, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,6 đến 100, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50.

Khi dầu khuynh diệp được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 100, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 50.

(II) Khi thành phần (D) là propyl p-hydroxybenzoat hoặc butyl phydroxybenzoat, tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,003 đến 100, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50.

Khi l-menthol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,4 đến 10.

Khi camphor (dl-camphor, d-camphor) được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,15 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10.

Khi d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,15 đến 10.

Khi dầu khuynh diệp được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10.

(III) Khi thành phần (D) là clobutanol, tỷ lệ này tốt hơn nếu là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0003 đến 50, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 20.

Khi l-menthol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 20, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,04 đến 10.

Khi camphor (dl-camphor, d-camphor) được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 50, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,15 đến 20, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10.

Khi d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 50, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 20, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,0015 đến 10.

Khi dầu khuynh diệp được đưa vào làm thành phần (B), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 50, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,002 đến 20, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10.

Các khoảng được ưu tiên trong tỷ lệ hỗn hợp (tỷ lệ khối lượng) được thể hiện là $((B)+(D))/(C)$ được đưa ra sau đây. Trong các trường hợp trong đó thành phần (A) là vitamin A, phạm vi tỷ lệ hỗn hợp được giải thích riêng rẽ sau đây cho khi thành phần (C) là (C-I) polyoxyetylen dầu thầu dầu, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa hoặc este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và khi nó là (C-II) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.

Trong các trường hợp trong đó thành phần (A) là vitamin A, tỷ lệ hỗn hợp (tỷ lệ khối lượng) được thể hiện là $((B)+(D))/(C)$ tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 10. Khi $((B)+(D))/(C)$ quá nhỏ, chất làm lạnh có thể bị bao trong mixen, ức chế sự bay hơi; khi nó quá lớn, chất làm lạnh hoặc chất có thể oxy hóa tan trong chất béo có thể bị tách ra.

Trong các trường hợp trong đó thành phần (C) là (C-I) polyoxyetylen dầu thầu dầu, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo:

Khi l-menthol được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ hỗn hợp nêu trên tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 15, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,15 đến 5.

Khi camphor (d-camphor, dl-camphor) được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ

này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,04 đến 5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 4, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,08 đến 3.

Khi d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,03 đến 5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,04 đến 4, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,06 đến 3.

Khi dầu khuynh diệp được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,03 đến 3, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,04 đến 3, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,045 đến 3.

Trong các trường hợp trong đó thành phần (C) là (C-II) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol:

Khi l-menthol được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,015 đến 1,0, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,025 đến 0,5.

Khi camphor (d-camphor, dl-camphor) được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,4, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,3.

Khi d-borneol hoặc geraniol được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,008 đến 0,4, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,3.

Khi dầu khuynh diệp được đưa vào làm thành phần (B) và dibutylhydroxytoluen hoặc dibutylhydroxyanisol được đưa vào làm thành phần (D), tỷ lệ này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,006 đến 0,4, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,3.

Trong các tỷ lệ hỗn hợp được biểu thị trên đây là $(B)/(D)$ và $((B)+(D))/(C)$, khi bao gồm nhiều thành phần (B), tổng lượng thành phần (B) được xử lý là nồng độ tập thể của các chất này. Tác dụng che dấu của chúng tăng lên theo thứ tự sau: dầu khuynh diệp, geraniol, d-borneol, camphor (d-camphor, dl-camphor), l-menthol, và vì thế nên các tỷ lệ nêu trên tuân theo khoảng đối với chất có tác dụng che dấu cao nhất của các chất trong đó. Khi bao gồm nhiều thành phần (C) hoặc nhiều thành phần (D), tổng lượng thành phần (C) hoặc tổng lượng thành phần (D) được coi là nồng độ chung của các chất tương ứng trong đó. Các tỷ lệ trên tuân theo khoảng cho chất của thành phần (C) hoặc chất của thành phần (D) có hàm lượng cao nhất.

Chất tùy ý

Các loại chất khác nhau được sử dụng trong chế phẩm sử dụng cho mắt có thể được đưa vào tùy ý trong chế phẩm sử dụng cho mắt theo sáng chế, trong khoảng không làm mất tác dụng của sáng chế của sáng chế. Ví dụ về các chất trong hỗn hợp được ưu tiên bao gồm các dược chất, chất đệm, chất ổn định, chất làm đặc, chất tạo độ đẳng trương, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất điều chỉnh độ pH và rượu đa chức.

Các dược chất cụ thể bao gồm các chất thông mũi, chất điều tiết cơ mắt, các chất kháng viêm hoặc làm se, các chất kháng histamin hoặc chống dị ứng, axit amin, các chất kháng khuẩn hoặc diệt khuẩn, các đường, polysaccharit và các dẫn xuất của chúng, các chất gây tê cục bộ, các chất steroid, các chất điều trị bệnh tăng nhãn áp, các chất điều trị đục thủy tinh thể và các chất giãn đồng tử. Ví dụ cụ thể được đề cập sau đây.

Ví dụ về các chất thông mũi bao gồm chất chủ vận α -adrenalin như các dẫn xuất imidazolin (naphazolin, tetrahydrozolin, v.v.), các dẫn xuất β -phenylethylamin (phenylephrin, epinephrin, ephedrin, methylephedrin, v.v.) và các muối dược dụng hoặc sinh lý dụng của chúng (ví dụ, các muối của axit vô cơ như naphazolin hydroclorua, naphazolin nitrat, tetrahydrozolin hydroclorua, tetrahydrozolin nitrat, phenylephrin hydroclorua, epinephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua và methylephedrin hydroclorua; và các muối của axit hữu cơ như epinephrine hydro tartrat).

Ví dụ về chất điều tiết cơ mắt bao gồm chất ức chế cholinesterase có tâm hoạt tính tương tự axetylcholin (ví dụ, neostigmin metylsulfat), và cả tropicamid và atropine sulfat.

Ví dụ về các chất kháng viêm hoặc làm se bao gồm pranoprofen, celecoxib, rofecoxib, indometacin, diclofenac, diclofenac natri, piroxicam, meloxicam, aspirin, axit mefenamic, indometacin farnesil, acetamin, ibuprofen, axit tiaprofenic, loxoprofen natri, tiaramit hydroclorua, các muối kẽm (ví dụ, kẽm sulfat, kẽm lactat), lysozym, lysozyme hydroclorua, metyl salicylat, allantoin, axit ϵ -aminocaproic, berberin clorua, berberin sulfat, axit glycyrrhizic và các muối được dùng của chúng (ví dụ, dikali glycyrrhizat, amoni glycyrrhizate).

Ví dụ về các chất kháng histamin hoặc chống dị ứng bao gồm ketotifen, acitazanolast, chlorpheniramin, diphenhydramin, levocabastin, axit cromoglicic, tranilast, ibudilast, amlexanox, pemirolast, và các muối được dùng hoặc sinh lý dùng của chúng (ví dụ, diphenhydramine hydroclorua, ketotifen fumarat, natri cromoglicat).

Ví dụ về các axit amin bao gồm leuxin, isoleuxin, valin, methionin, threonin, alanin, phenylalanin, tryptophan, lysin, glyxin, serin, prolin, tyrosin, xystein, histidin, ornithin, hydroxyprolin, hydroxylysin, glyxylglyxin, axit γ -aminobutyric, axit glutamic, natri aspartat, kali aspartat, magie aspartat, axit aminoethylsulfonic (taurin), và các muối của chúng (ví dụ, xystein hydroclorua).

Ví dụ về các chất kháng khuẩn hoặc diệt khuẩn bao gồm các sulfonamit (ví dụ, sulfamethoxazol, sulfisoxazol, sulfisomidin, và các muối được dùng của chúng (ví dụ, sulfamethoxazol natri, sulfisomidin natri)), acrinol, alkyl poly(aminoethyl)glyxin, quinolon mới (ví dụ, lomefloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin hydroclorua), chất kháng khuẩn β -lactam (ví dụ, sulbenicillin, cefmenoxime), chất kháng khuẩn aminoglycosit (ví dụ, kanamycin, gentamicin, tobramycin, sisomicin, dibekacin, bekanamycin, micronomicin), chất kháng khuẩn tetracyclin (ví dụ, oxytetracyclin), các chất kháng khuẩn macrolit (ví dụ, erythromycin), chất kháng khuẩn chloramphenicol (ví dụ, chloramphenicol), và chất kháng khuẩn polypeptit (ví dụ, colistin). Ví dụ bổ sung bao gồm các chất kháng virus (ví dụ, idoxuridin, axyclovir, adenin arabinoside, ganciclovir, foscarnet, valacyclovir, trifluorothymidin, cidofovir, carbocyclic oxetanocin G), và các chất kháng nấm (ví dụ, pimarinic, fluconazol, itraconazol, miconazol, flucytosin, amphotericin B).

Ví dụ về các đường bao gồm lactuloza, rafinoza, pullulan, glucoza, maltoza, trehaloza, sucroza, xyclodextrin, xylitol, manitol và sorbitol.

Ví dụ về các polysacarit và các dẫn xuất của chúng bao gồm gôm arabic, gôm karaya, gôm xanthan, gôm carob, gôm guar, nhựa guaiac, hạt mộc qua, gôm dammar, traganth, gôm benzoin, gôm locust bean, casein, thạch, axit alginic, dextrin, đextran, carrageenan, gelatin, collagen, pectin, tinh bột, axit polygalacturonic (axit alginic), chitin và các dẫn xuất của chúng, chitosan và các dẫn xuất của chúng, elastin, axit hyaluronic, chondroitin sulfat, và các muối của chúng (ví dụ, natri alginat, natri chondroitin sulfat).

Ví dụ về các chất gây tê cục bộ bao gồm lidocain, oxybuprocain, dibucain, procain, etyl aminobenzoat, meprylcain, mepivacain, bupivacain, cocain, và các muối của chúng (ví dụ, lidocain hydroclorua, oxybuprocaine hydroclorua).

Ví dụ về các chất steroid bao gồm hydrocortison, prednisolon, cortisol, methylprednisolon, triamcinolon, paramethason, betamethason, và các muối của chúng.

Ví dụ về các chất điều trị bệnh tăng nhãn áp bao gồm distigmine bromua, timolol maleat, carteolol hydroclorua, betaxolol hydroclorua, latanoprost, isopropyl unoproston, dipivefrin hydroclorua, apraclonidin hydroclorua, pilocarpin hydroclorua, carbachol, dorzolamit hydroclorua, axetazolamit, methazolamit, và các muối của chúng.

Ví dụ về các chất điều trị đục thủy tinh thể bao gồm pirenoxin, glutathion, parotin, tiopronin, dihydroazapentacen disulfonat, và các muối của chúng (ví dụ, natri 5,12-đihydroazapentaxen disulfonat).

Ví dụ về các chất giãn đồng tử bao gồm xyclopentolat hydroclorua và tropicamit.

Khi có dược chất, lượng thích hợp và hữu hiệu của dược chất có thể được chọn làm hàm lượng của thành phần. Xét trên khía cạnh các xem xét như sự tẩy rất cho mắt và độ ổn định của chế phẩm, hàm lượng dược chất trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt được ưu tiên.

Ví dụ về các chất đệm bao gồm axit xitric, natri xitrat, axit boric, borax, axit phosphoric, natri hydro phosphat, natri đihydro phosphat, natri đihydro phosphat, axit

axetic, natri axetat, axit axetic băng, trometamol, natri carbonat và natri bicarbonat. Khi có chất đệm, tốt hơn nếu hàm lượng của nó nằm trong khoảng từ 0,003 đến 4% khối lượng/thể tích của chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về các chất ổn định bao gồm các dẫn xuất của axit etylenđiaminaxetic hoặc các muối của chúng (ví dụ, axit edetic (axit etylenđiamintetraaxetic, v.v.), natri edetat (natri etylenđiamintetraaxetat)), α -xyclodextrin, β -xyclodextrin và γ -xyclodextrin. Khi chất ổn định được đưa vào, tốt hơn nếu hàm lượng của nó nằm trong khoảng từ 0,003 đến 2% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về các chất làm đặc bao gồm các hợp chất polyme trên cơ sở xenluloza như metyl xenluloza, hypromelloza và hydroxyetyl xenluloza, các hợp chất polyme trên cơ sở polyvinyl như povidon và rượu polyvinyl, và parafin lỏng, polyme carboxyvinyl và polyetylen glycol. Khi chất làm đặc được đưa vào, tốt hơn nếu hàm lượng của nó là nằm trong khoảng 0,003 đến 3% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về các chất tạo độ đẳng trương bao gồm kali clorua, natri clorua, canxi clorua, magie clorua, kali axetat, natri axetat, natri carbonat, magie sulfat, dinatri hydrophosphat, natri dihydrophosphat và natri bisulfit. Khi chất tạo độ đẳng trương được đưa vào, tốt hơn nếu hàm lượng của nó nằm trong khoảng 0,001 đến 3% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm hydroquinon, propyl gallat và natri bisulfit. Khi chất chống oxy hóa được đưa vào, tốt hơn nếu hàm lượng của nó là nằm trong khoảng 0,001 đến 1% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về các chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, chlorhexidin gluconat, axit sorbic, kali sorbat, polidroni clorua, alkyl(diaminoetyl)glyxin hydroclorua và polyhexametylen biguanit. Khi chất bảo quản được đưa vào, tốt hơn nếu hàm lượng của nó nằm trong khoảng 0,001 đến 0,5% khối lượng/thể tích chế phẩm sử dụng cho mắt.

Ví dụ về các chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit hydrocloric, axit sulfuric, axit phosphoric, natri hydroxit, kali hydroxit, magie hydroxit và canxi hydroxit. Độ pH (20°C) của chế phẩm sử dụng cho mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 3,5 đến 8,0, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5,0 đến 7,5, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 6,0

đến 7,3. Ở độ pH quá thấp hoặc quá cao, có khả năng cảm giác tẩy rất trở nên mạnh hơn. Phép đo độ pH được thực hiện ở 20°C bằng cách sử dụng thăm thấu kế pH (HSMO-1, từ DKK-Toa Corporation). Ví dụ về các chất điều chỉnh độ pH được ưu tiên bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit và axit hydrochloric.

Ví dụ về các rượu đa chức bao gồm glycerin, propylen glycol, butylen glycol và polyetylen glycol.

Phương pháp điều chế

Chế phẩm sử dụng cho mắt theo sáng chế bao gồm, ví dụ, nước để đủ cân bằng và có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Ví dụ, chế phẩm có thể thu được bằng cách hòa tan các thành phần trên, ví dụ, trong dung môi hỗn hợp với nước, chẳng hạn như nước khử trùng và nước tinh khiết hoặc nước khử ion, và sau đó điều chỉnh độ pH và nếu cần, áp suất thẩm thấu, v.v. với một chất điều chỉnh độ pH và chất tạo độ đẳng trương.

Sản phẩm sử dụng cho mắt

Sản phẩm sử dụng cho mắt theo sáng chế bao gồm chế phẩm sử dụng cho mắt đã được cho vào đồ chứa có cả phần thân đồ chứa đựng chế phẩm và nắp, đồ chứa này được bao kín, cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, trong vỏ bọc. Với sản phẩm sử dụng cho mắt này, phần thân đồ chứa có dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL và vận tốc truyền oxy ít nhất bằng $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$, và khoảng không gian được tạo thành giữa vỏ bọc và đồ chứa có thể tích so với thể tích đồ chứa không quá 200% thể tích/thể tích.

Đồ chứa có cả phần thân đồ chứa đựng chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp. Cụ thể hơn, phần thân đồ chứa có vòi nhỏ giọt mắt, và đồ chứa có nắp, như nắp kiểu xoáy hoặc nắp mở bằng một lần chạm, để đẩy phần thân đồ chứa. Nút đẩy bên trong có vòi nhỏ giọt mắt có thể được bố trí trên phần thân đồ chứa, vòi nhỏ giọt mắt có thể được bố trí trên nắp, hoặc nắp có thể được thiết kế để gắn trực tiếp và có khả năng đóng đồ chứa. Tốt hơn nếu nút đẩy bên trong có vòi nhỏ giọt mắt được bố trí trên phần thân đồ chứa. Theo sáng chế, thuật ngữ “đồ chứa” chỉ trạng thái mà trong đó nắp được gắn vào phần thân đồ chứa.

Phần thân đồ chứa

Để cho phép chất làm lạnh trong chế phẩm sử dụng cho mắt bay hơi trong vỏ bọc, phần thân đựng chế phẩm sử dụng cho mắt có vận tốc truyền oxy ít nhất $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$. Không có giới hạn trên cụ thể, mặc dù vận tốc truyền oxy có thể được thiết lập đến $200 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$ hoặc nhỏ hơn. Ví dụ cụ thể về các phần thân có vận tốc truyền oxy như vậy bao gồm các phần thân được làm bằng vật liệu như polyetylen, polyetylen terephthalat, polypropylen, polybutylen, polycarbonat, polyarylat hoặc polyvinyl clorua. Cụ thể hơn, đồ chứa thuốc nhỏ mắt đa liều và các loại tương tự làm bằng polyetylen terephthalat có độ ổn định cao và được ưu tiên hơn. Vận tốc truyền oxy có thể được đo bằng phương pháp nói chung phù hợp với Phương pháp B (Phụ lục B) trong JIS-K7126-2: : “Method for Testing Gas Transmission Rates of Plastic Films and Sheets”.

Dung tích của phần thân đồ chứa (thể tích khi phần thân đồ chứa khi được đổ đầy chế phẩm sử dụng cho mắt) nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 20mL. Lượng chế phẩm sử dụng cho mắt để trong phần thân đồ chứa có thể được lựa chọn thích hợp tùy theo sản phẩm và phương pháp sử dụng nó. Ví dụ, trong trường hợp thuốc nhỏ mắt đa liều, lượng này thường nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 20mL, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 20mL. Khi lượng chế phẩm sử dụng cho mắt là quá nhỏ, lượng chất làm lạnh sự bay hơi trong đồ chứa nhỏ giọt mắt có thể là không đủ và tác dụng che dấu mùi có thể là không đủ.

Nắp, nút đậy bên trong

Với nút đậy bên trong và nắp, nắp có vật liệu được sử dụng trong các đồ chứa sản phẩm sử dụng cho mắt có thể được sử dụng. Tốt hơn nếu nút đậy bên trong có vật liệu là polyetylen hoặc polypropylen có tốc độ dòng nóng chảy tốt hơn nếu bằng 2,0 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,2 đến 1,8. Tốt hơn nếu vật liệu của nắp là polyetylen hoặc polypropylen.

Tốt hơn nếu độ thấm oxy của đồ chứa là ít nhất 0,01%, tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,1%, và còn tốt hơn nữa nếu ít nhất 0,2%. Không có giới hạn trên cụ thể, tuy nhiên độ thấm oxy có thể được thiết lập đến, ví dụ, 5% hoặc nhỏ hơn. Phương pháp được sử dụng để đo độ thấm oxy là phương pháp được mô tả trong phần “Ví dụ thực hiện sáng chế” sau

đây. Với độ thấm oxy cao, chất làm lạnh bay hơi dễ dàng, cho phép đạt được tác dụng che dấu mùi tốt hơn.

Tỷ lệ đổ đầy của chế phẩm sử dụng cho mất so với thể tích đồ chứa (trong đồ chứa có gắn nắp và nút đậy bên trong, đây là tỷ lệ thể tích để đổ đầy hoàn toàn khoảng trống phần thân đồ chứa) tốt hơn nếu ít nhất bằng 50%, tốt hơn nữa nếu ít nhất 70%, và còn tốt hơn nữa nếu ít nhất 80%. Khi tỷ lệ đổ đầy quá thấp, chất làm lạnh thấm vào khoảng trống và do đó tác dụng che dấu mùi trong vỏ bọc có thể là không đủ.

Chất hấp thụ oxy

Chất hấp thụ oxy theo sáng chế là chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt. Ví dụ, Ageless (FX, SA, Z-PT, GL, G) từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc., và Vitalon từ Tokiwa Sangyo có sẵn trên thị trường. Chất hấp thụ oxy với các thông số kỹ thuật sao cho nó hấp thụ hoàn toàn oxy trong vỏ được sử dụng. Nói chung, vì hấp thụ oxy được sử dụng rộng rãi trong ngành công nghiệp dược phẩm và thực phẩm, chúng có thể được sử dụng với chi phí thấp. Chất hấp thụ oxy được sử dụng là loại có khả năng hấp thụ hoàn toàn oxy có trong bao bì kiểu bộ phận đỡ. Dưới khả năng này, chất hấp thụ oxy không thể hấp thụ hoàn toàn oxy, do đó chất có thể oxy hóa có thể bị phân hủy oxy hóa. Trên khả năng này, bộ phận đỡ có thể co lại và đồ chứa có thể sụp xuống bên trong.

Vỏ bọc

Chế phẩm sử dụng cho mất được bao kín và được bịt kín cùng với chất hấp thụ oxy trong vỏ bọc. Vật liệu vỏ bọc được ví dụ là polyetylen, polyetylen terephthalat, polypropylen, polybutylen, polycarbonat, polyeste, nylon, giấy bóng kính và màng polyvinyl clorua, giấy nhôm hoặc nhôm được phủ trên màng rệu polyvinyllic hoặc màng polyamit, oxit nhôm được phủ trên polyetylen terephthalat, oxit silic được phủ trên polyetylen terephthalat, màng được phủ polyvinyliden clorua hoặc màng cán mỏng, và màng composit hoặc đa lớp của chúng. Trong số đó, các màng đa lớp polyetylen terephthalat/polyetylen và oxit nhôm được phủ trên các màng đa lớp polyetylen terephthalat/polyetylen được ưu tiên. Tốt hơn nếu vận tốc truyền oxy là $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$ hoặc nhỏ hơn (tức nằm trong khoảng từ 0 đến $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$). Điều mong muốn là vận tốc truyền oxy của vỏ bọc là thấp hơn vận tốc truyền oxy của phần thân đồ chứa, giá trị này tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$, theo thứ tự tăng

ưu tiên từ nằm trong khoảng từ 0 đến 3 cc/(m²·24 giờ·atm), nằm trong khoảng từ 0 đến 1 cc/(m²·24 giờ·atm) hoặc nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,3 cc/(m²·24 giờ·atm), còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 cc/(m²·24 giờ·atm), và tốt nhất nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,02 cc/(m²·24 giờ·atm).

Thể tích của khoảng không gian bên trong tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa (ở trạng thái nắp được đóng vào phần thân đồ chứa), so với thể tích của đồ chứa, là không cao hơn 200% thể tích/thể tích, tốt hơn nếu không cao hơn 150% thể tích/thể tích, và tốt hơn nữa nếu không cao hơn 120% thể tích/thể tích. Ở mức hơn 200% thể tích/thể tích, không thu được tác dụng che dấu mùi đủ trong vỏ bọc. Giới hạn dưới không bị giới hạn đặc biệt, mặc dù giới hạn này được thiết lập đến 20% thể tích/thể tích hoặc cao hơn.

Phương pháp che dấu mùi

Sáng chế đề cập đến phương pháp che dấu mùi khi mở vỏ bọc trong sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm

(A) chất có thể oxy hóa,

(B) chất làm lạnh,

(C) chất hoạt động bề mặt không ion, và

(D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol; đồ chứa có cả phần thân đồ chứa đựng chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp; và vỏ bọc bao quanh và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, phương pháp này bao gồm bước tạo phần thân đồ chứa đến dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL, tạo phần thân đồ chứa có vận tốc truyền oxy ít nhất 10 cc/(m²·24 giờ·atm), và tạo khoảng không gian tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa so với thể tích so với thể tích đồ chứa không quá 200% thể tích/thể tích. Các chất, khoảng và các giá trị chất được ưu tiên là giống như được mô tả trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa đầy đủ hơn sau đây bằng các ví dụ và ví dụ so sánh, tuy nhiên sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Trong các ví dụ sau, trừ khi có quy

định khác, tất cả các tham chiếu đến “%” của một chế phẩm là viết tắt của % khối lượng/thể tích (g/100mL) và tỷ lệ biểu thị tỷ lệ khối lượng.

Ví dụ, ví dụ so sánh

Trong mỗi ví dụ, chế phẩm sử dụng cho mắt có công thức như trong các bảng sau đây được bào chế theo cách thông thường và được đặt trong đồ chứa được mô tả sau đây, sau đó nó được đóng gói bằng màng cùng với một chất hấp thụ oxy (Agless ZPT15, từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Ltd.) trong vỏ bọc được mô tả sau đây, do đó tạo ra sản phẩm sử dụng cho mắt. Sản phẩm sử dụng cho mắt được bảo quản trong một tháng trong môi trường 40°C/75% RH. Sau khi bảo quản, gói màng được mở ra, và bước đánh giá cảm quan dưới đây được mô tả về mùi được thực hiện.

Các đồ chứa và vỏ bọc sau đây được sử dụng, ngoại trừ trong ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 3, 4 và 5.

Đồ chứa

- Phần thân đồ chứa

Vật liệu: Polyetylen terephthalat; vận tốc truyền oxy, 10 cc/(m²·24 giờ·atm)

Dung tích phần thân đồ chứa: 17mL

- Nắp

Loại vít

- phích cắm bên trong

Vỏ bọc

Vật liệu: Nhôm được phủ trên màng đa lớp polyetylen terephthalat/polyetylen (vận tốc truyền oxy, 0,2 cc/(m²·24 giờ·atm))

Kích cỡ: 9,0 cm (W) × 6,5 cm (L)

Các điều kiện khi sử dụng đồ chứa và vỏ bọc trên đây là như sau.

- Lượng chế phẩm sử dụng cho mắt: 15mL

- Độ thấm oxy của đồ chứa: 0,7%

- Tỷ lệ đồ đầy chế phẩm sử dụng cho mắt so với thể tích đồ chứa: 88%

- Thể tích đồ chứa: 22mL
- Khoảng không gian bên trong được tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa: 23mL
- Tỷ lệ khoảng không gian bên trong so với thể tích đồ chứa: 105%

Trong ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 4, kích cỡ của vỏ bọc được thay đổi theo tỷ lệ khoảng không gian bên trong so với thể tích đồ chứa như được thể hiện trong bảng. Trong ví dụ so sánh 3, lượng chế phẩm (mL)/dung tích phần thân đồ chứa (mL) và tỷ lệ khoảng không gian được thiết lập như được thể hiện trong bảng. Trong ví dụ so sánh 5, phần thân đồ chứa không thấm oxy được sử dụng.

Phương pháp đo độ thấm oxy của đồ chứa

(1) Đồ chứa rỗng được đặt trong vỏ bọc ở nhiệt độ trong phòng (20 đến 30°C). Nút đẩy bên trong và nắp được gắn vào đồ chứa. Đối với độ thấm oxy của vỏ bọc, vỏ bọc có độ thấm oxy thấp sao cho vận tốc truyền oxy là $0,2 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$ hoặc nhỏ hơn được sử dụng. Kích cỡ của vỏ bọc được tạo ra là $150 \times 65 \text{ mm}$ (kích cỡ bên trong).

(2) Khoảng không gian giữa đồ chứa và vỏ bọc chứa đầy khí nitơ và vỏ bọc được bịt kín. Mức thay thế nitơ tại thời điểm này được thiết lập ở mức ít nhất 90% thể tích (nồng độ oxy là 2% thể tích hoặc nhỏ hơn).

(3) Vỏ bọc được hàn kín bằng nhiệt và chia thành hai khoảng trống sao cho kích cỡ của vỏ bọc trở thành $85 \times 65 \text{ mm}$ (kích cỡ bên trong). Nồng độ oxy của khoảng không gian vỏ bọc bên cạnh không có đồ chứa được đo và coi là giá trị ban đầu. Máy đo oxy dư (Iijima Electronics Corporation) được sử dụng để đo nồng độ oxy.

(4) Vỏ bọc được bịt kín được bảo quản trong ba ngày ở nhiệt độ bằng 40°C/độ ẩm tương đối bằng 75%, sau đó được tháo ra và để ở nhiệt độ phòng, sau đó đo nồng độ oxy bên trong vỏ bọc.

Công thức tính độ thấm oxy là như sau.

Độ thấm oxy (%) = nồng độ oxy bên trong vỏ bọc sau khi bảo quản (%) - nồng độ oxy ban đầu bên trong vỏ bọc (%)

Đánh giá mùi

Đánh giá cảm quan của mùi được thực hiện bởi Hội đồng chuyên gia (n = 6) theo thang điểm từ 0 đến 5.

0: Cảm nhận được mùi rất khó chịu

1: Cảm nhận được mùi khó chịu

2: Cảm nhận được mùi hơi khó chịu

3: Thực chất không cảm nhận được mùi khó chịu

4: Không cảm nhận được mùi khó chịu nào.

5: Không có mùi khó chịu, nhưng cảm nhận được mùi của chất làm lạnh

Các kết quả thu được (điểm số trung bình) và tiêu chí xếp hạng sau đây dựa trên các điểm đánh giá được trình bày trong các bảng. Xếp hạng ●, ○ và ◎ được chấp nhận.

Tiêu chí xếp hạng

×: nhỏ hơn 1,5

●: ít nhất bằng 1,5 nhưng nhỏ hơn 2,0

○: ít nhất bằng 2,0 nhưng nhỏ hơn 3,0

◎: 3,0 hoặc cao hơn

Bảng 1

Công thức (% khối lượng/thể tích, g/100 mL)		Ví dụ		Ví dụ so sánh				
(A)	Retinyl palmitat (IU)	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU
(B)	l-Menthol	0,01	0,01	-	0,01	0,01	0,01	0,01
(C)	Polyoxyetylen đầu thầu dầu đã hydro hóa 60	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
(D)	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	-	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng số		100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
(B)/(D)		2,0	2,0	-	-	2,0	2,0	2,0
(B)+(D)		0,015	0,015	0,005	0,010	0,015	0,015	0,015
((B)+(D))/(C)		0,075	0,15	0,025	0,050	0,075	0,075	0,15
Đồ chứa	Lượng chế phẩm(mL)/Dung tích phần thân đồ chứa (mL)	15/17	15/17	15/17	15/17	0,3/0,4	15/17	15/17
	Tỷ lệ khoảng không gian bên trong so với thể tích đồ chứa (% thể tích/thể tích)	105	200	105	105	105	500	200

(A)	Retinyl palmitat (IU)	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	50000 IU	30000 IU
(B)	l-Menthol	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01	-
	d-Borneol	-	-	0,003	-	0,005	0,005	0,005
	Geraniol	0,005	0,01	-	0,005	0,005	0,005	0,005
(C)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
(D)	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
	Tổng số	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
	(B)/(D)	1,0	2,0	2,6	3,0	4,0	4,0	2,0
	(B)+(D)	0,010	0,015	0,018	0,020	0,025	0,025	0,015
	((B)+(D))/(C)	0,067	0,10	0,12	0,13	0,17	0,17	0,10
	Đánh giá mùi (điểm số trung bình)	3,3	4,8	2,8	3,7	4,0	3,8	3,5
	Xếp hạng mùi	◎	◎	○	◎	◎	◎	◎

Bảng 6

Công thức (% khối lượng/thể tích, g/100 mL)		Ví dụ							
		31	32	33	34	35	36	37	38
(A)	Retinyl palmitat (IU)	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	30000 IU	50000 IU
(B)	l-Menthol	-	-	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01
	d-Borneol	-	-	-	-	-	0,005	0,005	0,005
	Dầu khuynh diệp	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001
	Geraniol	-	-	-	-	-	-	0,005	0,005
(C)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
(D)	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
	Tổng số	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
	(B)/(D)	0,1	0,2	0,4	1,0	2,2	3,2	4,2	4,2
	(B)+(D)	0,0055	0,006	0,007	0,010	0,016	0,021	0,026	0,026
	((B)+(D))/(C)	0,037	0,040	0,047	0,067	0,11	0,14	0,17	0,17
	Đánh giá mùi (điểm số trung bình)	1,5	2,3	4,0	5,0	3,2	3,7	4,3	4,0
	Xếp hạng mùi	●	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎

Bảng 7

Công thức (% khối lượng/thể tích, g/100 mL)		Ví dụ		
		39	40	41
(A)	Retinyl palmitat (IU)	30000 IU	30000 IU	30000 IU
(B)	l-Menthol	0,01	0,01	0,04
(C)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60	0,1	0,1	0,1
(D)	Propyl p-hydroxybenzoat	0,03	-	-
	Butyl p-hydroxybenzoat	-	0,03	-
	Clobutanol	-	-	0,3
	Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
	Tổng số	100 mL	100 mL	100 mL
	(B)/(D)	0,33	0,33	0,13
	(B)+(D)	0,04	0,04	0,34
	((B)+(D))/(C)	0,40	0,40	3,4
	Đánh giá mùi (điểm số trung bình)	2,3	2,5	3,8
	Xếp hạng mùi	○	○	◎

Bảng 8

Công thức (% khối lượng/thể tích, g/100 mL)	Ví dụ							
	42	43	44	45	46	47	48	49

(A)	Retinyl palmitat (IU)	30000 IU	50000 IU	30000 IU	50000 IU	30000 IU	50000 IU	30000 IU	50000 IU
(B)	l-Menthol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
(C)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
	Polyoxyetylen (20) sorbitan oleat	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-
	Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
	Polyetylen glycol monostearat	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5
(D)	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
	Tổng số	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
	(B)/(D)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	(B)+(D)	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
	((B)+(D))/(C)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,030	0,03	0,030	0,03
	Đánh giá mùi (điểm số trung bình)	2,5	2,4	2,2	2,0	2,3	2,2	2,3	2,2
	Xếp hạng mùi	○	○	○	○	○	○	○	○

Khi vỏ bọc vật liệu được thay bằng polyetylen (vận tốc truyền oxy, 3 cc/(m²·24 giờ·atm)), thu được kết quả tương tự với các kết quả được thể hiện.

Các chất được sử dụng trong các Ví dụ trên được thể hiện sau đây. Trừ khi có quy định khác, lượng các chất trong tương ứng trong các bảng được thể hiện dưới dạng lượng thành phần nguyên chất.

Retinyl palmitat: có sẵn dưới tên thương mại Retinyl Palmitat từ DSM Nutrition Japan K.K.; 1,74 triệu IU/g

l-Menthol: có sẵn dưới tên thương mại l-Menthol từ The Suzuki Menthol Co., Ltd.

dl-Camphor: có sẵn dưới tên thương mại Japanese Pharmacopoeia dl-Camphor từ Nippon Fine Chemical Co., Ltd.

d-Camphor: có sẵn dưới tên thương mại Japanese Pharmacopoeia d-Camphor từ Nippon Fine Chemical Co., Ltd.

d-Borneol: có sẵn dưới tên thương mại d-Borneol từ Yanagisawa Masami Shoten

Dầu khuynh diệp: có sẵn dưới tên thương mại Japanese Pharmacopoeia Eucalyptus Oil từ Ogawa & Co., Ltd.

Geraniol: có sẵn dưới tên thương mại Geraniol EX MIX từ Takasago International Corporation

Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60: có sẵn dưới tên thương mại HCO-60 (sử dụng trong y tế) từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.

Polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40: có sẵn dưới tên thương mại HCO-40 (sử dụng trong y tế) từ Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.

Polyoxyetylen (20) sorbitan oleat (Polysorbat 80): có sẵn dưới tên thương mại Rheodol TW-O120V từ Kao Corporation

Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (polyoxyetylen (196) polyoxypropylen (67) glycol): có sẵn dưới tên thương mại Kolliphor P407 từ BASF Japan

Polyetylen glycol monostearat (polyoxyl 40 stearat): có sẵn dưới tên thương mại NIKKOL MYS-40MV từ Nippon Surfactant Industries Co. Ltd.

Dibutylhydroxytoluen: có sẵn dưới tên thương mại dibutylhydroxytoluen từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Propyl p-hydroxybenzoat: có sẵn dưới tên thương mại Mekkins-P từ Ueno Fine Chemical Industry, Ltd.

Butyl p-hydroxybenzoat: có sẵn dưới tên thương mại Mekkins-B từ Ueno Fine Chemical Industry, Ltd.

Clobutanol: có sẵn dưới tên thương mại Clobutanol từ JSC Olainfarm

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm:

chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm

(A) chất có thể oxy hóa,

(B) chất làm lạnh,

(C) chất hoạt động bề mặt không ion, và

(D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol;

đồ chứa có cả phần thân đựng chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp; và vỏ bọc bao quanh và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, trong đó phần thân đồ chứa có dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL và vận tốc truyền oxy ít nhất bằng 10 cc/(m²·24 giờ·atm), và khoảng không gian được tạo thành giữa vỏ bọc và đồ chứa có thể tích so với thể tích đồ chứa không quá 200% thể tích/thể tích.

2. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo điểm 1, trong đó thành phần (A) là vitamin A.

3. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (B) là một hoặc nhiều chất được chọn từ l-menthol, dl-camphor, d-camphor, d-borneol, geraniol và dầu khuynh diệp.

4. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của thành phần (B) trong chế phẩm sử dụng cho mắt ít nhất là 0,0001% khối lượng/thể tích.

5. Sản phẩm sử dụng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thành phần (C) là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 60, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã hydro hóa 40, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.

6. Phương pháp che dấu mùi khi mở vỏ bọc của sản phẩm sử dụng cho mắt bao gồm chế phẩm sử dụng cho mắt bao gồm

(A) chất có thể oxy hóa,

(B) chất làm lạnh,

(C) chất hoạt động bề mặt không ion, và

(D) một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dibutylhydroxytoluen, dibutylhydroxyanisol, propyl p-hydroxybenzoat, butyl p-hydroxybenzoat và clobutanol;

đồ chứa có cả phần thân đựng chế phẩm sử dụng cho mắt và nắp; và vỏ bọc bao quanh và bịt kín đồ chứa cùng với chất hấp thụ oxy trên cơ sở sắt, phương pháp này bao gồm bước tạo phần thân đồ chứa có dung tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25mL, tạo phần thân đồ chứa có vận tốc truyền oxy ít nhất bằng $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ giờ} \cdot \text{atm})$, và tạo khoảng không gian tạo ra giữa vỏ bọc và đồ chứa đến thể tích so với thể tích đồ chứa không quá 200% thể tích/thể tích.