



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

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

(11)



1-0051614

(51)⁸ A61K 31/232; A61P 27/02; A61K (13) B
31/125; A61K 31/355; A61K 47/02;
A61K 47/10; A61K 47/18; A61K 47/20;
A61K 47/22; A61K 47/24; A61K 47/26;
A61K 47/32; A61K 47/36; A61K 47/38;
A61K 31/045; A61K 31/05

(21) 1-2019-00535

(22) 27/06/2017

(86) PCT/JP2017/023572 27/06/2017

(87) WO 2018/003796 04/01/2018

(30) 2016-130614 30/06/2016 JP

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/04/2019 373A

(73) LION CORPORATION (JP)

1-3-28, Kuramae, Taito-ku, Tokyo 111-8644, Japan

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

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

(54) SẢN PHẨM NHÃN KHOA VÀ PHƯƠNG PHÁP KÌM HẪM SỰ GIẢM ĐỘ NHỚT
CỦA CHẾ PHẨM NHÃN KHOA TRONG SẢN PHẨM NÀY

(21) 1-2019-00535

(57) Sáng chế đề cập đến sản phẩm nhãn khoa bao gồm: chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol,

(C) ít nhất một thành phần được chọn từ vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và chất tạo cảm giác mát lạnh và

(D) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm

(D-1) trometamol và propylen glycol và

(D-2) dẫn xuất axit etylendiamin axetic hoặc muối của nó, tetrahydrozolin hydroclorua, axit epsilon-aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic hoặc muối của nó, clophenyramin maleat, pyridoxin hydroclorua, panthenol, chondroitin sulfat hoặc muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic hoặc muối của nó và axit aminoetylsulfonic;

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này; và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm nhãn khoa trong đó sự giảm độ nhớt của các hợp chất polyme tan được trong nước được tìm thấy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong các chế phẩm nhãn khoa, phương pháp đã biết là đưa chất làm ẩm như hợp chất polyme vào để cải thiện hiệu quả và kéo dài cảm giác dễ chịu, và do đó, làm tăng mức độ lưu giữ được chất trên bề mặt của mắt. Việc làm tăng mức độ lưu giữ hoạt chất trên bề mặt của mắt được coi là đặc biệt có lợi trong trường hợp các hoạt chất như vitamin A tác động lên tế bào biểu mô giác mạc trên bề mặt của mắt. Ngoài ra, chất tạo cảm giác mát lạnh như menthol được sử dụng để kéo dài cảm giác dễ chịu. Do vitamin A và các chất tạo cảm giác mát lạnh như menthol là các thành phần có thể hòa tan trong chất béo, nên khi đưa các thành phần này vào thuốc nhỏ mắt dạng nước, chất hoạt động bề mặt cũng thường được bổ sung vào.

Các cách đã biết để tìm thấy sự giảm độ nhớt của các hợp chất polyme gốc xenluloza bao gồm phương pháp bổ sung dầu thực vật như dầu vừng (Tài liệu sáng chế 1: JP-A 2005-206598), phương pháp bổ sung dầu thầu dầu (Tài liệu sáng chế 2: JP-A 2005-206599), và phương pháp bổ sung manitol và glycerin (Tài liệu sáng chế 3: JP-A H11-71478). Tuy nhiên, sự giảm độ nhớt của các chế phẩm nhãn khoa chứa hợp chất polyme vẫn xảy ra do sự ảnh hưởng của các thành phần khác nhau. Khi các chất hoạt động bề mặt được sử dụng cùng với việc chứa các thành phần có thể hòa tan trong chất béo như vitamin A và menthol được bổ sung vào, thì sự giảm độ nhớt xảy ra đặc biệt dễ dàng. Vì vậy, các phương pháp như các phương pháp nêu trên không tạo ra đủ tác dụng tìm thấy sự giảm độ nhớt.

Độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa, cùng với việc góp phần đáng kể vào sự cải thiện hiệu quả của được chất và thời gian cảm giác mát lạnh, còn ảnh hưởng mạnh đến cảm giác khi sử dụng do độ nhớt. Ví dụ, độ nhớt mà quá cao có thể tạo ra tính nhớt hoặc dính và có thể dẫn đến, ví dụ, cảm giác mờ của thị trường sau khi

sử dụng. Việc duy trì độ nhót thiết kế của sản phẩm với sự thay đổi ít nhất là cực kỳ quan trọng để duy trì chất lượng của chế phẩm nhãn khoa, xét về cả mặt hiệu quả lẫn mặt cảm giác khi sử dụng. Vì vậy, làm có được phương pháp làm ổn định độ nhót cao như vậy vẫn là điều mong muốn.

Tài liệu giải pháp kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A 2005-206598

Tài liệu sáng chế 2: JP-A 2005-206599

Tài liệu sáng chế 3: JP-A H11-71478

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Trong các chế phẩm nhãn khoa chứa hợp chất polyme được bào chế với thành phần có thể hòa tan trong chất béo như vitamin A và với chất hoạt động bề mặt, đã phát hiện ra rằng khi hợp chất polyme được đưa vào, có xu hướng giảm độ nhót rõ rệt, xu hướng này là rất mạnh trong trường hợp mà polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhót này.

Giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích nêu trên. Kết quả là, các tác giả đã phát hiện ra rằng, trong chế phẩm nhãn khoa mà chứa hợp chất polyme, chất hoạt động bề mặt và thành phần có thể hòa tan trong chất béo, bằng cách đưa các thành phần cụ thể vào và bằng cách sử dụng các cách bao gói cụ thể, có thể đạt được tác dụng kìm hãm sự giảm độ nhót cao. Ngoài ra, các chế phẩm nhãn khoa được đề xuất trong sáng chế có mức độ lưu giữ cao khi được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt và có tác dụng kéo dài cảm giác làm trơn tuyệt vời.

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

[1] Sản phẩm nhãn khoa bao gồm:

chế phẩm nhãn khoa chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol,

(C) một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh, và

(D) một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và (D-2) dưới đây

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) các dẫn xuất axit etylendiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoetylsulfonic;

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này; và

vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này,

trong đó sản phẩm nhãn khoa này áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy.

[2] Sản phẩm nhãn khoa theo mục [1], trong đó thành phần (D) bao gồm một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm (D-1) và một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm (D-2).

[3] Sản phẩm nhãn khoa theo mục [1] hoặc [2], trong đó thành phần (A) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinylic, polyme carboxyvinyl, và axit hyaluronic và muối của nó.

[4] Sản phẩm nhãn khoa theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó thành phần (C) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm retinyl palmitat, d- α -tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và menthol.

[5] Phương pháp kiểm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa bao gồm chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần có thể hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh,

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này, và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này, phương pháp này bao gồm các bước:

áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy; và

bổ sung vào một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và (D-2) dưới đây chế phẩm nhãn khoa (D)

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) các dẫn xuất axit etylenđiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoethylsulfonic.

[6] Phương pháp kiểm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa bao gồm chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần có thể hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh,

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này, và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này, và phương pháp này áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy, phương pháp này bao gồm bước bổ sung một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và (D-2) dưới đây vào chế phẩm nhãn khoa (D):

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) các dẫn xuất axit etylendiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoethylsulfonic.

Ưu điểm của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhớt cao trong chế phẩm mà chứa hợp chất polyme, chất hoạt động bề mặt và thành phần có thể hòa tan trong chất béo.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả đầy đủ hơn dưới đây.

[Thành phần (A)]

Các hợp chất polyme tan được trong nước làm ví dụ bao gồm các hợp chất polyme gốc xenluloza như hydroxypropyl metylxenluloza (hypromelloza), metylxenluloza và hydroxyethylxenluloza; các hợp chất polyme gốc polyvinyl như polyvinylpyrrolidon (povidon) và rượu polyvinyl; axit hyaluronic và muối của nó; và các polyme carboxyvinyl. Các chất này có thể được sử dụng một mình hoặc hai

hoặc nhiều hợp chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Bằng cách đưa thành phần này vào chế phẩm, đã tạo ra độ nhớt cho chế phẩm, cải thiện mức độ lưu giữ trên bề mặt của mắt (bề mặt mắt) của các hoạt chất được chứa trong đó và, do mức độ lưu giữ như vậy trên bề mặt mắt, có thể ngăn ngừa chứng khô bề mặt mắt. Trong số các hợp chất này, hydroxypropyl methylxenluloza, methylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, polyme carboxyvinyl, và axit hyaluronic và muối của nó được ưu tiên; hydroxypropyl methylxenluloza được ưu tiên hơn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “hợp chất polyme tan được trong nước” dùng để chỉ hợp chất polyme có thể hòa tan được trong dung dịch nước. Khối lượng phân tử trung bình khối tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5.000 đến 5.000.000, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10.000 đến 2.500.000. Khối lượng phân tử trung bình khối có thể được xác định bằng cách đo bằng sắc ký lỏng có sử dụng cột GPC.

Hàm lượng của thành phần (A) trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% (ở đây và dưới đây, “%” được dùng để chỉ % khối lượng/thể tích, hoặc %W/V, theo đơn vị g/100 ml), và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%. Khi hydroxypropyl methylxenluloza được đưa vào, hàm lượng của nó trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5%. Khi methylxenluloza được đưa vào, tốt hơn là hàm lượng trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%. Khi hydroxyetylxenluloza được đưa vào, tốt hơn là hàm lượng trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%. Khi polyvinylpyrrolidon được đưa vào, tốt hơn là hàm lượng trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%. Khi polyme carboxyvinyl được đưa vào, tốt hơn là hàm lượng trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%, và

tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%. Khi axit hyaluronic hoặc muối của nó được đưa vào, hàm lượng của nó trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1%. Bằng cách thiết lập hàm lượng nằm trong hoặc lớn hơn phạm vi này, thu được tác dụng tạo ra độ nhót. Tuy nhiên, khi đưa vào quá nhiều thành phần này, độ nhót có thể trở nên quá cao, kết quả là khả năng chảy trên bề mặt mắt có thể kém và có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn như mờ và dính.

[Thành phần (B)]

Các ví dụ về polyoxyetylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol, và polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol.

Các chất này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều hợp chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Trong số các chất này, polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol được ưu tiên.

Hàm lượng của thành phần (B) trong chế phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,4 đến 3%. Bằng cách thiết lập hàm lượng nằm trong hoặc lớn hơn phạm vi này, thành phần (C) và các thành phần khác có thể được đưa vào một cách ổn định. Bằng cách thiết lập hàm lượng nằm trong hoặc nhỏ hơn phạm vi này, không có nguy cơ kích ứng do thành phần (B).

[Thành phần (C)]

Thành phần (C) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh. Thành phần có thể hòa tan trong chất béo này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều hợp chất có thể được sử dụng theo tổ hợp thích hợp. Vitamin A có,

ví dụ, tác dụng làm lành tổn thương giác mạc. Ngoài bản thân vitamin A, các ví dụ khác bao gồm các hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, và các dẫn xuất vitamin A như các este axit béo của vitamin A. Các ví dụ cụ thể bao gồm retinyl palmitat, retinyl axetat, retinol, axit retinoic và retinoit. Trong số các chất này, retinyl palmitat được ưu tiên.

Khi vitamin A được đưa vào, hàm lượng của nó trên 100 ml chế phẩm nhãn khoa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5.000 đến 500.000 đơn vị quốc tế (international unit - IU), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10.000 đến 100.000 IU, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10.000 đến 75.000 IU. Khi hàm lượng của nó nằm trong hoặc lớn hơn trị số giới hạn dưới này, có thể kỳ vọng tác dụng làm lành tổn thương giác mạc từ vitamin A; nằm trong hoặc nhỏ hơn trị số giới hạn trên này, có thể thu được độ ổn định của vitamin A tốt hơn.

Các ví dụ về vitamin E bao gồm tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat, d- α -tocopherol axetat (vitamin E)), tocopherol succinat, và các dẫn xuất của chúng. Trong số các chất này, d- α -tocopherol axetat được ưu tiên.

Khi vitamin E được đưa vào, hàm lượng của nó trong chế phẩm nhãn khoa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1%. Trong khoảng này, có thể đạt được tác dụng có lợi và độ ổn định tốt hơn.

Khi dibutylhydroxytoluen được đưa vào, hàm lượng của nó trong chế phẩm nhãn khoa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,01%. Trong khoảng này, có thể đạt được tác dụng có lợi và độ ổn định tốt hơn.

Các chất tạo cảm giác mát lạnh làm ví dụ bao gồm menthol, camphor, dầu bạc hà lạnh, geraniol, dung dịch bạc hà cay, borneol, dầu bạch đàn, dầu thì là, dầu hoa hồng, dầu bergamot, dầu bạc hà cay, dầu bạc hà lục, linalol, anethol, eugenol, xineol và N-etyl-p-mentan carboxamit. Trong số các chất này, menthol được ưu tiên.

Khi chất tạo cảm giác mát lạnh được đưa vào, hàm lượng của nó trong chế phẩm nhãn khoa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3%. Trong khoảng này, các tác dụng có lợi và cảm giác rất dễ chịu khi được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt có thể đạt được tốt hơn.

[Thành phần (D)]

Thành phần (D) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần (D-1) và (D-2) dưới đây. Bằng cách đưa vào thành phần (D), có thể giảm thiểu sự giảm độ nhớt do việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (B) nêu trên.

(D-1) trometamol, propylen glycol

(D-2) các dẫn xuất axit etylenđiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoethylsulfonic

Các ví dụ về dẫn xuất axit etylenđiaminaxetic và muối của chúng bao gồm axit edetic (axit etylenđiamintetraaxetic), axit etylenđiamindiaxetic, axit dietylenetriaminpentaaxetic, axit N-(2-hydroxyetyl)etylenđiamintriaxetic, natri edetat (natri etylenđiamintetraaxetat), dinatri etylenđiamintetraaxetat, và các hydrat của các chất này. Các ví dụ về axit glyxyrizic và muối của nó bao gồm axit glyxyrizic, dikali glyxyrrizinat, dinatri glyxyrrizinat và diamoni glyxyrrizinat. Các ví dụ về axit chondroitin sulfuric và muối của nó bao gồm axit chondroitin sulfuric, chondroitin polysulfat và natri chondroitin sulfat. Các ví dụ về axit aspartic và muối của nó bao gồm natri L-aspartat, kali L-aspartat, magie L-aspartat, canxi L-aspartat và magie kali L-aspartat (hỗn hợp gồm các phần bằng nhau của magie L-aspartat và kali L-aspartat).

Các chất nêu trên có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc hai hoặc nhiều hợp chất có thể được sử dụng trong hỗn hợp thích hợp. Trong số các chất này, trometamol, propylen glycol, alantoin và pantenol được ưu tiên. Khi kết hợp hai hoặc nhiều chất này, ưu tiên sử dụng một hoặc nhiều thành phần từ nhóm (D-1) và một hoặc nhiều thành phần từ nhóm (D-2).

Hàm lượng của thành phần (D) trong chế phẩm nhãn khoa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3%. Trong khoảng này, có thể giảm thiểu sự giảm độ nhớt do việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (B).

Các hàm lượng được ưu tiên hơn của các thành phần khác nhau trong chế phẩm nhãn khoa được chỉ ra dưới đây. Hàm lượng trometamol tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%. Hàm lượng dẫn xuất axit etylendiaminaxetic hoặc muối của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,5%. Hàm lượng tetrahydrozolin hydroclorua tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Hàm lượng axit ϵ -aminocaproic tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%. Hàm lượng alantoin tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Hàm lượng axit glyxyrizic hoặc muối của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Hàm lượng clopheniramin maleat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,1%. Hàm lượng pyridoxin hydroclorua tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Hàm lượng pantenol tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1%. Hàm lượng axit chondroitin sulfuric hoặc muối của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2%. Hàm lượng neostigmin metylsulfat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,05%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,01%. Hàm lượng diphenhydramin hydroclorua

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1%. Hàm lượng xyanocobalamin tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,05%. Hàm lượng natri clorua tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1%. Hàm lượng axit aspartic hoặc muối của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5%. Hàm lượng axit aminoethylsulfonic tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3%.

Các loại thành phần khác nhau được sử dụng trong các chế phẩm nhãn khoa có thể tùy ý được đưa vào trong chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế, với lượng nằm trong các khoảng mà không làm mất các tác dụng có lợi của sáng chế. Các ví dụ về thành phần được ưu tiên bao gồm các dược chất, dung dịch đệm, chất làm ổn định, chất điều chỉnh trương lực, chất chống oxy hóa và chất bảo quản. Các thành phần được sử dụng một mình hoặc trong tổ hợp thích hợp của hai hoặc nhiều thành phần, có thể được đưa vào với lượng thích hợp.

Các dược chất làm ví dụ bao gồm các thành phần chống sung huyết không phải là thành phần (D), các thành phần điều chỉnh cơ mắt, các thành phần chống viêm hoặc làm se, các thành phần kháng histamin hoặc chống dị ứng, các vitamin, các axit amin, các thành phần kháng khuẩn hoặc sát trùng, đường, polysacarit và các dẫn xuất của chúng không phải là thành phần (A), rượu polyhydric, các thành phần gây tê cục bộ, các thành phần steroid, các thành phần trị bệnh glôcôm, các thành phần trị bệnh đục thủy tinh thể và các thành phần làm giãn đồng tử. Các ví dụ cụ thể được nêu dưới đây.

Các ví dụ về thành phần chống sung huyết bao gồm các chất chủ vận α -adrenalin như các dẫn xuất imidazolin (naphazolin, tetrahydrozolin, v.v.), các dẫn xuất β -phenyletylamin (phenylephrin, epinephrin, ephedrin, metylephedrin, v.v.) và các muối được dụng hoặc tương hợp sinh lý của chúng (ví dụ, các muối của axit vô cơ như naphazolin hydroclorua, naphazolin nitrat, tetrahydrozolin nitrat,

phenylephrin hydroclorua, epinephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua và metylephedrin hydroclorua; và muối của axit hữu cơ như epinephrin hydro tartrat).

Các ví dụ về thành phần điều chỉnh cơ mắt bao gồm các chất ức chế cholinesteraza có tâm hoạt động tương tự như axetylcholin, và cả tropicamit và atropin sulfat.

Các ví dụ về thành phần chống viêm hoặc làm se bao gồm pranoprofen, celecoxib, rofecoxib, indometacin, diclofenac, diclofenac natri, piroxicam, meloxicam, aspirin, axit mefenamic, indometacin farnesil, acemetacin, ibuprofen, axit tiaprofenic, loxoprofen natri, tiaramit hydroclorua, muối kẽm (ví dụ, kẽm sulfat, kẽm clorua, kẽm lactat), lysozym, lysozym hydroclorua, metyl salixylat, natri azulen sulfonat, berberin clorua và berberin sulfat.

Các ví dụ về thành phần kháng histamin hoặc chống dị ứng bao gồm ketotifen, acitazanolast, levocabastine, axit cromoglicic, tranilast, ibudilast, amlexanox, pemirolast, và các muối được dùng hoặc tương hợp sinh lý của chúng (ví dụ, ketotifen fumarat, natri cromoglicat).

Các ví dụ về vitamin bao gồm flavin adenin dinucleotit natri (vitamin B₂ hoạt hóa) và axit ascorbic.

Các ví dụ về axit amin bao gồm leuxin, isoleuxin, valin, metionin, threonin, alanin, phenylalanin, tryptophan, lysin, glyxin, serin, prolin, tyrosin, xystein, histidin, ornitin, hydroxyprolin, hydroxylysin, glyxylglyxin, axit γ -aminobutyric, axit glutamic, và muối của chúng (ví dụ, xystein hydroclorua).

Các ví dụ về thành phần kháng khuẩn hoặc sát trùng bao gồm các sulfonamit (ví dụ, sulfamethoxazol, sulfisoxazol, sulfisomidin, và các muối được dùng hoặc tương hợp sinh lý của chúng (ví dụ, sulfamethoxazol natri, sulfisomidin natri), acrinol, alkyl poly(aminoetyl)glyxin, các quinolon mới (ví dụ, lomefloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin hydroclorua), berberin và muối của nó (ví dụ, berberin clorua, berberin sulfat), 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 tetracycline (ví dụ, oxytetracycline), chất kháng khuẩn macrolide (ví dụ, erythromycin), chất kháng khuẩn cloamphenicol (ví dụ, cloamphenicol), và các chất kháng khuẩn polypeptit (ví dụ, colistin). Các ví dụ bổ sung bao gồm các chất chống virus (ví dụ, idoxuridine, acyclovir, adenin arabinosit, ganciclovir, foscarnet, valacyclovir, triflothymidin, cidofovir, oxetanocin G vòng cacbon), và các chất kháng nấm (ví dụ, pimarinic, fluconazole, itraconazole, miconazole, flucytosine, amphotericin B).

Các ví dụ về đường bao gồm lactuloza, raffinosa, pullulan, glucoza, maltoza, trehaloza, sucroza, xyclodextrin, xylitol, manitol, sorbitol, v.v..

Các ví dụ về polysacarit và các dẫn xuất của chúng bao gồm gôm arabic, gôm karaya, gôm xanthan, gôm carob, gôm guar, nhựa guaiac, hạt quince, gôm dammar, traganth, gôm benzoin, gôm đậu locust, casein, thạch, axit alginic, dextrin, dextran, carrageenan, gelatin, collagen, pectin, tinh bột, axit polygalacturonic (axit alginic), kitin và các dẫn xuất của nó, chitosan và các dẫn xuất của nó, elastin, v.v..

Các ví dụ về rượu polyhydric bao gồm glyxerin, butylen glycol, polyetylen glycol, v.v..

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

Các ví dụ về thành phần steroid bao gồm hydrocortison, prednisolon, cortisol, metylprednisolon, triamcinolon, paramethason, betamethason, và muối của chúng.

Các ví dụ về thành phần trị bệnh glôcôm bao gồm distigmine bromua, timolol maleat, carteolol hydroclorua, betaxolol hydroclorua, latanoprost, isopropyl unoprostone, dipivefrine hydroclorua, apraclonidine hydroclorua, pilocarpin hydroclorua, carbachol, dorzolamit hydroclorua, acetazolamit và methazolamit.

Các ví dụ về thành phần trị bệnh đục thủy tinh thể bao gồm pirenixin, glutathion, parotin, tiopronin, và dihydro azapentaxen disulfonat và muối của chúng (ví dụ, natri 5,12-dihydro azapentaxen disulfonat).

Các ví dụ về thành phần làm giãn đồng tử bao gồm xyclopentolat hydroclorua và tropicamit.

Khi được chất được đưa vào, các lượng thích hợp và có hiệu quả của được chất này có thể được chọn làm hàm lượng của nó. Xem xét sự cân nhắc về mặt như kích ứng với mắt và độ ổn định của chế phẩm, hàm lượng được chất nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% chế phẩm nhãn khoa là được ưu tiên.

Các dung dịch đệm mà có thể được ưu tiên sử dụng bao gồm axit xitric, natri xitrat, axit boric, borac, axit phosphoric, natri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, axit axetic băng và natri bicarbonat. Khi dung dịch đệm được đưa vào, hàm lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 4% chế phẩm.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm α -xyclodextrin, β -xyclodextrin và γ -xyclodextrin. Khi chất làm ổn định được đưa vào, hàm lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 2% chế phẩm.

Các ví dụ về chất điều chỉnh trương lực bao gồm kali clorua, canxi clorua, magie clorua, kali axetat, natri axetat, natri cacbonat, magie sulfat, dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat và natri bisulfit. Khi chất điều chỉnh trương lực được đưa vào, hàm lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% chế phẩm.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm butyl hydroxylanisol (BHA), hydroquinon, propyl galat và natri bisulfit. Khi chất chống oxy hóa được đưa vào, hàm lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% chế phẩm.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, clohexidin gluconat, axit sorbic, kali sorbat, clobutanol, các paraben như p-oxybenzoat, polidroni clorua, alkyl(diaminoetyl)glyxin hydroclorua, natri benzoat và polyhexametylen diguanua. Khi chất bảo quản được đưa vào, hàm

lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5%, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%, chế phẩm.

Chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế, phần còn lại của nó là nước, có thể được bào chế bằng phương pháp bào chế đã biết. Ví dụ, chế phẩm này có thể thu được bằng cách hòa tan các thành phần khác nhau nêu trên trong nước như nước tinh khiết, vô trùng hoặc nước đã khử ion, hoặc trong hỗn hợp dung môi với nước. Tốt hơn là, các thành phần có thể hòa tan trong chất béo như thành phần (C) được hòa tan trong polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (B), sau đó, dung dịch này được rót vào trong dung dịch nước có nhiệt độ cao (70 đến 95°C) trong đó các thành phần khác, tan được trong nước, đã được hòa tan. Sau đó, chất điều chỉnh độ pH và chất điều chỉnh trương lực được sử dụng để điều chỉnh một cách thích hợp độ pH và, tùy ý, áp suất thẩm thấu.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, natri hydroxit, kali hydroxit, magie hydroxit và canxi hydroxit. Độ pH (20°C) của chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3,5 đến 8,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,7, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5. Ở độ pH mà quá thấp hoặc quá cao, có khả năng là cảm giác kích ứng có thể trở nên mạnh hơn. Việc đo độ pH được thực hiện ở nhiệt độ 20°C bằng cách sử dụng thăm áp kế độ pH (HSMO-1, từ DKK-Toa Corporation). Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH được ưu tiên bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit và axit clohydric.

Chế phẩm nhãn khoa theo sáng chế tốt hơn là ở dạng lỏng và có độ nhớt ở 20°C tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 400 mPa·giây, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mPa·giây, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 60 mPa·giây, còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mPa·giây, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mPa·giây. Độ nhớt này được đo bằng cách sử dụng nhớt kế Brookfield.

[Sản phẩm nhãn khoa]

Sáng chế đề xuất sản phẩm nhãn khoa, bao gồm chế phẩm nhãn khoa, đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này, và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này.

Sản phẩm nhãn khoa này áp dụng cách bảo quản ở trạng thái trong đó nồng độ oxy trong chế phẩm nhãn khoa được làm giảm, làm cho sự giảm độ nhớt do việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (B) nêu trên được kìm hãm hơn nữa. Các ví dụ về cách như vậy bao gồm: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, và (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy. Với các cách này, có thể kìm hãm sự giảm độ nhớt do việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (B) hơn nữa. Tốt hơn nếu vỏ bao này là vỏ mà có thể bịt kín đồ chứa.

Tốt hơn nếu đồ chứa này là đồ chứa được làm từ chất dẻo. Có thể sử dụng đồ chứa làm từ nguyên liệu như polyetylen, polyetylen terephthalat, polypropylen, polybutylen, polycacbonat, polyarylat hoặc polyvinyl clorua, hoặc làm từ hỗn hợp chứa các vật liệu này. Polyetylen terephthalat là được đặc biệt ưu tiên. Tốt hơn nếu độ thấm oxy của đồ chứa này ít nhất là $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$.

Vỏ bao được nêu làm ví dụ bao gồm các màng polyetylen, polyetylen terephthalat, polypropylen, polybutylen, polycacbonat, polyeste, nilông, xenlophan và polyvinyl clorua, lá nhôm, màng rệu polyvinylid-polyamit trên đó nhôm đã được lắng phủ bằng hơi, màng được phủ polyvinyliden clorua hoặc màng dát mỏng, và composit hoặc màng đa lớp của chúng. Tốt hơn nếu vỏ bao là vỏ bao không thấm oxy có độ thấm oxy là $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ hoặc nhỏ hơn (tức là nằm trong khoảng từ 0 đến $10 \text{ cc}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$).

(1) Bơm khí trơ vào trong vỏ bao

Các ví dụ về khí trơ bao gồm nitơ, heli, neon và argon. Trong số đó, khí nitơ là được ưu tiên. Nồng độ khí trơ tốt hơn là ít nhất 50% thể tích, tốt hơn nữa là ít nhất 80% thể tích, và tốt hơn nữa nếu ít nhất là 90% thể tích, của thể tích khoảng trống được tạo ra giữa vỏ bao và đồ chứa được làm từ chất dẻo. Nồng độ khí trơ không có giới hạn trên cụ thể, và có thể lên đến 100% thể tích. Nồng độ như vậy có thể thu được bằng cách thổi khí trơ vào khoảng trống được tạo ra giữa vỏ bao và đồ chứa được làm từ chất dẻo.

(2) Đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao

Các ví dụ cụ thể về các chất hấp thụ oxy mà có thể được sử dụng bao gồm Ageless® (FX, SP, SS, SPE, ZP, Z-PT, Z-PKC, GLS, GL-M, Z-2OPK ya) và Pharmakeep từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc., Vitalon từ Tokiwa Sangyo, Sansoless từ Hakuyo, Inc., WonderKeep từ Powdertech, và Sansocut từ Iris Fine Products Co, Ltd.

(3) Dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy

Có thể sử dụng, ví dụ, Oxyblock từ Toyo Seikan Co., Ltd. hoặc OxyVanish từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.

(4) Dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy

Có thể sử dụng, ví dụ, OxyCatch® ICA từ Kyodo Printing Co., Ltd., màng Cryovac® OS từ Sealed Air, High-Star O2 từ Star Plastic Industry Inc., Ageless Omac từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Ltd, và Oxydec hoặc Toyo Seikan Co., Ltd.

Các cách trên đây có thể được kết hợp một cách thích hợp, với việc sử dụng (2) được ưu tiên, và việc sử dụng (1) + (2) hoặc (1) + (4) được ưu tiên hơn.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa bao gồm chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần có thể hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh;

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này; và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này. Phương pháp này bao gồm các bước:

áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy; và

bổ sung một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và (D-2) dưới đây vào chế phẩm nhãn khoa (D)

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) các dẫn xuất axit etylendiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua, xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoethylsulfonic. Tốt hơn nếu hàm lượng và các chất này như được nêu trên đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa bao gồm chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hợp chất polyme tan được trong nước,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần có thể hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và các chất tạo cảm giác mát lạnh;

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa; và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này, và phương pháp này áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao, (3) dùng đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) dùng vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy. Phương pháp này bao gồm bước bổ sung một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và (D-2) dưới đây vào chế phẩm nhãn khoa (D):

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) các dẫn xuất axit etylendiaminaxetic và muối của chúng, tetrahydrozolin hydroclorua, axit ϵ -aminocaproic, alantoin, axit glyxyrizic và muối của nó, clopheniramin maleat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, axit chondroitin sulfuric và muối của nó, neostigmin metylsulfat, diphenhydramin hydroclorua,

xyanocobalamin, natri clorua, axit aspartic và muối của nó, và axit aminoethylsulfonic. Tốt hơn nếu hàm lượng và các chất này như được nêu trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

[Các ví dụ, ví dụ so sánh]

Các chế phẩm nhãn khoa được bào chế như được thể hiện trong các bảng dưới đây, mỗi chế phẩm được tạo ra bằng cách hòa tan các thành phần có thể hòa tan trong chất béo trong polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và sau đó, rót dung dịch thu được vào trong dung dịch nước có nhiệt độ cao (70 đến 95°C) trong đó đã hòa tan các thành phần khác mà hòa tan được trong nước. Nạp chế phẩm nhãn khoa thu được vào trong đồ chứa thuốc nhỏ mắt được làm từ polyetylen terephthalat, sau đó nó được bao gói bằng màng cùng với chất hấp thụ oxy (Ageless Z-20 PK ya, từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Ltd.). Độ nhớt (20°C) trước khi bảo quản được đo bằng nhớt kế Brookfield (Digital Viscometer DV2T, từ EKO Instruments), và sản phẩm này được bảo quản trong hai tháng trong môi trường 50°C/độ ẩm tương đối 75%. Sau khi bảo quản, thuốc nhỏ mắt được đưa trở lại nhiệt độ bình thường (20°C), và độ nhớt được đo theo cách giống như trước khi bảo quản. Dựa vào các công thức sau, mức độ duy trì độ nhớt (%) trong mỗi ví dụ được xác định từ độ nhớt thu được, và được tính hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%) so với ví dụ so sánh 1.

Mức độ duy trì độ nhớt (%) = $\left[\frac{\text{độ nhớt sau khi bảo quản}}{\text{độ nhớt trước khi bảo quản}} \right] \times 100$

Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%) =

$\left[\frac{\text{mức độ duy trì độ nhớt (\%)} \text{ của ví dụ}}{\text{mức độ duy trì độ nhớt (\%)} \text{ của ví dụ so sánh được thể hiện trong bảng - 1}} \right] \times 100$

Ở đây, “ví dụ so sánh được thể hiện trong bảng” trong mỗi trường hợp được dùng để chỉ ví dụ so sánh không có thành phần (D) mà tương ứng với ví dụ đó.

[Bảng 1]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ đối chiếu so sánh	Ví dụ						
			1	1	2	3	4	5	6
(A)	Hydroxypropyl metylxenuloza	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	-	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	-	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	-	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	-	0,5	-	-	-	-	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	0,1	-	-	-	-
	Tetrahydrozolin hydroclorua	-	-	-	-	0,05	-	-	-
	Axit ϵ -aminocaproic	-	-	-	-	-	1	-	-
	Alantoin	-	-	-	-	-	-	0,3	-
	Dikali glyxyrrizinat	-	-	-	-	-	-	-	0,25
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		9,16	9,02	8,15	8,29	8,28	8,59	8,18	8,39
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		1,72	6,31	7,73	6,56	5,91	6,33	7,36	6,64
Mức độ duy trì độ nhớt (%)			70,0	94,8	79,1	71,4	73,7	90,0	79,1
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)				35,4	13,0	2,0	5,3	28,6	13,0

[Bảng 2]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ					
		1	7	8	9	10	11	12
(A)	Hydroxypropyl metylxenuloza	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	-	-	-	-	-	0,5
	Propylen glycol	-	-	-	-	-	1	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	-	-	-	0,05
	Clopheniramin maleat	-	0,03	-	-	-	-	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	0,1	-	-	-	-
	Pantenol	-	-	-	0,1	-	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	-	0,5	-	-
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		9,02	8,15	8,4	8,16	11,17	8,44	8,24
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		6,31	6,58	6,5	6,91	8,26	8,02	7,88
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		70,0	80,7	77,4	84,7	73,9	95,0	95,6
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			15,3	10,6	21,0	5,6	35,7	36,6

[Bảng 3]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ					
		2	13	14	15	16	17	18
(A)	Hydroxypropyl metylxenuloza	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	l-Menthol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
(D)	Trometamol	-	0,1	1	-	-	-	0,1
	Propylen glycol	-	0,5	-	-	-	-	-
	Natri edetat hydrat	-	0,05	-	-	0,01	-	0,1
	Tetrahydrozolin hydroclorua	-	-	-	0,005	-	-	0,005
	Axit ϵ -aminocaproic	-	-	-	1	-	-	-
	Alantoin	-	-	-	-	-	-	0,2
	Dikali glyxyrrizinat	-	-	-	-	-	0,25	-
	Clopheniramin maleat	-	-	-	0,03	-	-	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	0,05	-	0,1	-
	Pantenol	-	-	-	-	0,1	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	-	0,5	-	0,1
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		8,99	8,38	8,07	8,54	10,82	8,45	8,37
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		6,29	7,93	7,92	7,31	9,57	7,12	7,98
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		70,0	94,6	98,1	85,6	88,4	84,3	95,3
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			35,1	40,1	22,3	26,3	20,4	36,1

[Bảng 4]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ					
		1	19	20	21	22	23	24
(A)	Hydroxypropyl metylxenuloza	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	-	-	-	0,5	0,2	-
	Propylen glycol	-	-	-	-	-	-	1
	Natri edetat hydrat	-	-	-	0,05	-	-	-
	Tetrahydrozolin hydroclorua	-	-	0,05	-	-	-	0,05
	Axit ϵ -aminocaproic	-	1	-	-	-	-	-
	Alantoin	-	0,3	-	-	-	-	-
	Dikali glyxyrrizinat	-	0,25	-	-	-	-	0,25
	Clopheniramin maleat	-	0,03	0,03	-	-	-	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	0,05	-	-	-
	Pantenol	-	-	-	-	0,1	0,1	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	0,3	-	-	-
	Neostigmin metylsulfat	-	-	0,005	-	-	-	-
	Axit aminoetylsulfonic	-	-	-	-	-	-	0,5
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		9,02	8,57	8,21	9,87	8,21	8,41	8,56
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·s)		6,31	8,29	6,74	7,86	8,03	7,58	8,36
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		70,0	96,7	82,1	79,6	97,8	90,1	97,7
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			38,1	17,3	13,7	39,7	28,7	39,6

[Bảng 5]

Thành phần (% W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ				Ví dụ so sánh	Ví dụ	
		3	25	26	27	28	4	29	30
(A)	Polyvinylpyrrolidon	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Hydroxypropyl metylxenuloza	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	l-Menthol	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02
(D)	Trometamol	-	-	0,5	-	0,5	-	-	0,5
	Propylen glycol	-	1	-	-	1	-	0,5	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	0,1	0,1	-	-	-
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		10,16	10,76	9,66	10,40	10,52	10,28	10,48	10,02
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		8,49	9,83	9,00	9,10	10,29	7,83	9,56	9,61
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		83,6	91,4	93,2	87,5	97,8	76,2	91,2	95,9
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			9,3	11,5	4,7	17,0		19,7	25,9

[Bảng 6]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ						
		5	31	32	33	34	35	36	37
(A)	Hydroxyetylxenuloza	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	-	0,5	-	-	-	-	-
	Propylen glycol	-	1	-	-	-	-	-	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	-	0,1	-	-	-
	Alantoin	-	-	-	-	-	-	0,3	-
	Dikali glyxyrrizinat	-	-	-	-	-	-	-	0,25
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	-	-	0,005	-	-
	Natri clorua	-	-	-	0,5	-	-	-	-
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		11,44	11,96	8,80	11,88	11,50	11,68	11,60	11,08
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		4,77	8,91	8,11	6,13	8,20	5,34	8,50	6,65
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		41,7	74,5	92,2	51,6	71,3	45,7	73,3	60,0
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			78,7	121,1	23,7	71,0	9,6	75,8	43,9

[Bảng 7]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ							
		5	38	39	40	41	42	43	44	45
(A)	Hydroxyetylxenuloza	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU	50.000IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,1
	Dikali glyxyrrizinat	-	-	-	-	-	-	0,25	-	-
	Clopheniramin maleat	-	0,03	-	-	-	0,03	-	0,03	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,05
	Pantenol	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	-	0,5	-	-	0,5	0,5
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	-	-	0,005	0,005	-	-
	Axit aminoetylsulfonic	-	-	-	-	-	-	-	0,5	1
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		11,44	11,08	11,42	11,72	14,28	8,93	11,37	14,17	14,33
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		4,77	5,62	5,33	6,60	7,73	8,79	7,86	8,21	10,85
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		41,7	50,7	46,6	56,3	54,1	98,4	69,1	57,9	75,5
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			21,6	11,8	35,0	29,7	136,0	65,7	38,8	81,1

[Bảng 8]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ			
		6	46	47	48	49
(A)	Hydroxyetylxenuloza	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	l-Menthol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
(D)	Trometamol	-	-	0,5	-	-
	Propylen glycol	-	0,5	-	0,5	-
	Clopheniramin maleat	-	-	-	0,03	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	0,1	-
	Pantenol	-	-	-	-	0,1
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	-	0,5
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	0,005	-
	Axit aminoetylsulfonic	-	-	-	-	0,5
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		11,08	11,60	9,34	11,57	14,11
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		5,38	8,23	8,80	9,01	10,62
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		48,6	70,9	94,2	77,9	75,3
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			45,9	93,8	60,3	54,9

[Bảng 9]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ				Ví dụ so sánh	Ví dụ	
		7	50	51	52	53	8	54	55
(A)	Metylxenluloza	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	l-Menthol	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02
(D)	Trometamol	-	-	0,5	-	-	-	-	0,5
	Propylen glycol	-	1	-	-	-	-	0,5	-
	Alantoin	-	-	-	0,3	-	-	-	-
	Pantenol	-	-	-	-	0,1	-	-	-
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		9,42	9,53	8,98	9,23	9,26	9,40	9,46	9,22
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		8,19	9,29	9,17	8,91	8,81	8,55	9,05	9,06
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		86,9	97,5	102,1	96,5	95,1	91,0	95,7	98,3
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			12,2	17,5	11,0	9,4		5,2	8,0

[Bảng 10]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ		Ví dụ so sánh	Ví dụ
		9	56	57	10	58
(A)	Natri hyaluronat	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	l-Menthol	-	-	-	0,02	0,02
(D)	Propylen glycol	-	1	-	-	0,5
	Pantenol	-	-	0,1	-	-
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		464,40	444,60	489,60	407,40	420,60
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		42,06	56,46	83,58	31,08	67,50
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		9,1	12,7	17,1	7,6	16,0
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			39,6	87,9		110,5

[Bảng 11]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ			
		11	59	60	61	62
(A)	Natri hyaluronat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
(D)	Propylen glycol	-	1	-	-	-
	Pantenol	-	-	0,1	-	0,1
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	0,005	0,005
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		42,72	46,68	42,84	41,76	43,07
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		6,07	10,72	16,18	6,55	17,02
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		14,2	23,0	37,8	15,7	39,5
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			62,0	166,2	10,6	178,2

[Bảng 12]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ	Ví dụ so sánh	Ví dụ		
		12	63	13	64	65	66
(A)	Natri hyaluronat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	-	-	0,005	0,005	0,005	0,005
	1-Menthol	0,1	0,1	-	-	-	-
(D)	Propylen glycol	-	1	-	1	-	-
	Pantenol	-	-	-	-	0,1	0,1
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	-	-	0,005
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		43,80	45,72	42,36	45,24	42,78	43,81
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		6,42	10,53	6,08	7,90	10,94	11,64
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		14,7	23,0	14,4	17,5	25,6	26,6
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			56,5		21,5	77,8	84,7

[Bảng 13]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ so sánh	Ví dụ				
		14	67	68	69	70	71
(A)	Polyme carboxyvinyl	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Natri edetat hydrat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Axit ϵ -aminocaproic	-	-	-	-	-	1
	Clopheniramin maleat	-	-	0,03	-	-	-
	Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	0,1	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	-	-	-	0,5	-
	Diphenhydramin hydroclorua	-	0,05	-	-	-	-
Axit boric		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Chất điều chỉnh độ pH (pH 7)		lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		6,31	5,80	5,82	5,86	5,26	6,56
Độ nhớt sau 2 tháng bảo quản ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (mPa·giây)		5,95	5,68	5,95	5,94	5,41	6,45
Mức độ duy trì độ nhớt (%)		94,3	97,9	102,2	101,4	102,9	98,3
Hiệu suất tăng mức độ duy trì độ nhớt (%)			3,8	8,4	7,5	9,1	4,2

[Bảng 14]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ										
		72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82
(A)	Polyvinylpyrrolidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(D)	Trometamol	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Propylen glycol	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Natri edetat hydrat	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-
	Alantoin	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-
	Dikali glyxyrrizinat	-	-	-	-	-	-	0,25	-	-	-	-
	Pantenol	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-
	Neostigmin metylsulfat	-	-	-	-	0,005	-	-	-	-	-	-
	Xyanocobalamin	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-
	Natri clorua	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kali L-aspartat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	Axit aminoetylsulfonic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ nhớt trước khi bảo quản (mPa·giây)		9,20	9,38	9,02	8,98	8,84	8,78	9,08	9,05	9,04	9,06	8,84

[Bảng 15]

Thành phần (%W/V)		Ví dụ										
		83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
(A)	Hydroxypropyl metylxenluloza	0,2	-	0,3	0,2	-	-	0,1	-	-	0,2	-
	Hydroxyetyl Xenluloza	-	0,2	-	-	-	0,1	0,2	0,4	-	-	0,2
	Polyvinylpyrrolidon	-	-	0,05	0,05	-	-	-	-	-	-	0,05
	Natri hyaluronat	0,02	0,1	0,02	0,1	0,1	0,05	-	-	0,1	-	0,02
	Polyme carboxyvinyl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6
(C)	Retinyl palmitat	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	50.000 IU	40.000 IU
	d- α -Tocopherol axetat	0,04	0,05	0,025	0,05	0,05	0,04	0,025	0,04	0,03	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	-	0,005	0,005	-	-	-	-	-	0,005	-	0,003
	l-Menthol	0,03	0,005	0,008	-	0,02	0,008	0,005	0,005	0,005	-	0,008
	dl-Camphor	0,002	-	-	-	-	0,003	-	0,003	-	-	-
	d-Borneol	0,005	0,001	0,002	-	0,005	0,005	-	-	-	-	-
	Geraniol	-	-	-	-	-	-	-	0,001	-	-	0,001
(D)	Trometamol	0,2	0,2	0,7	0,7	-	-	0,5	-	-	0,7	0,1
	Propylen glycol	0,3	0,3	0,3	-	0,5	-	-	-	0,5	-	0,2
	Natri edetat hydrat	0,05	0,05	0,05	0,01	0,1	0,05	0,05	0,05	-	0,03	0,05
	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,03	0,05	-	-	0,01	0,05	0,03	-	0,05	0,03	-
	Axit ϵ -aminocaproic	1	1	-	-	1	1	1	-	1	-	-
	Alantoin	0,1	0,1	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-
	Dikali glyxyrrizinat	-	0,25	-	-	-	0,25	0,1	0,1	0,25	0,1	0,25
	Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	-	0,01	0,03	0,03	-	0,03	0,03	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	0,02	0,02	-	-	-	-	-	0,02	-	-	0,02
	Pantenol	-	-	-	-	-	0,02	-	-	0,04	-	-
	Natri chondroitin	0,5	0,25	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	-
	Neostigmin metylsulfat	0,005	0,005	0,005	-	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Diphenhydramin hydroclorua	-	-	-	-	-	-	-	0,005	-	-	-
	Xyanocobalamin	-	-	0,01	-	-	-	0,01	-	-	-	-
	Natri clorua	-	-	0,05	-	-	-	-	-	0,1	-	0,05
	Kali L-aspartat	0,5	1	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	-	-
	Axit aminoetylsulfonic	0,1	0,5	1	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	-	0,5	-
Khác	Kẽm sulfat	0,05	-	-	-	0,05	-	0,05	-	-	0,05	-
	Axit boric	1,2	1,2	1,5	1,5	1	1,5	1,2	1	0,2	0,3	1,5
	Borac	0,1	0,1	-	-	-	-	-	0,15	0,2	-	-
	Ciobutanol	0,1	-	-	-	0,15	-	-	-	-	-	-
	Polyoxyetylen (60) dầu thầu dầu đã hydro hóa	-	-	-	-	-	-	0,05	-	-	-	0,05
	Polysorbat 80	-	0,03	-	-	-	-	0,01	0,05	0,01	-	-
	Dung dịch benzalkoni clorua 10%	-	-	-	-	-	0,005	0,005	-	0,01	-	-
	Natri bisulfít	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-
	Dầu vừng	-	-	-	-	-	-	-	-	0,001	-	-
	Chất điều chỉnh độ pH	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp	lượng thích hợp
Nước tinh khiết		còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ pH		5,5	5,5	6,5	7,1	7,1	6,5	7,1	5,5	6,5	7,1	7,1

Các sản phẩm nhãn khoa trong các bảng 14 và 15 được sản xuất, được nạp và bảo quản theo cách giống như trong các ví dụ trước đó, kết quả là sự giảm độ nhớt được tìm thấy trong mỗi trường hợp.

Trong các ví dụ trên đây trong đó 60% thể tích của khoảng trống được tạo ra giữa màng bao gói và đồ chứa được thay thế bằng khí nitơ, và cũng trong các ví dụ đó trong đó màng bao gói được sử dụng là Ageless Omac từ Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc., độ ổn định của độ nhớt của chế phẩm là tuyệt vời. Trong các sản phẩm nhãn khoa có các ưu điểm này, độ ổn định của độ nhớt của chế phẩm là tuyệt vời, cho phép hoạt chất, chất tạo cảm giác mát lạnh và các tác dụng giữ thành phần khác trên bề mặt của mắt được duy trì.

Như đã thấy từ các kết quả trên, trong các sản phẩm nhãn khoa này, sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa do chứa các thành phần (A) và (B) được tìm thấy bằng các cách được mô tả trên đây và thêm thành phần (D), hoặc bằng cách bổ sung thành phần (D), cho phép hoạt chất, chất tạo cảm giác mát lạnh và các tác dụng giữ thành phần khác trên bề mặt của mắt được duy trì.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong các ví dụ trên được chỉ ra dưới đây. Trừ khi được lưu ý khác, các lượng của các thành phần tương ứng trong bảng được biểu thị theo lượng của hợp chất tinh khiết.

Hydroxypropyl methylxenluloza:

Hypromellose (60SH-4000), Metolose 60SH-4000,
Dược điển Nhật Bản, từ Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.;
khối lượng phân tử trung bình khối, 300.000 (g/mol)

Polyvinylpyrrolidon: Kollidon 90F, Dược điển Nhật Bản, từ BASF Japan;
khối lượng phân tử trung bình khối, 1.000.000 (g/mol)

Hydroxyethylxenluloza: HEC CF-V, Tá dược dược phẩm Nhật Bản,
từ Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd.;
khối lượng phân tử trung bình khối, 900.000 (g/mol)

Methylxenluloza: Metolose SM-400, Dược điển Nhật Bản,
từ Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

- Natri hyaluronat: Natri Bio-hyaluronat, từ Shiseido Co., Ltd.
- Polyme carboxyvinyl: Carbopol® 971PNF, Tá dược được phẩm Nhật Bản,
từ The Lubrizol Corporation
- Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol:
Unilub 70-DP-950B, Tá dược được phẩm Nhật Bản,
từ NOF Corporation; hoặc
Lutrol F127, Tá dược được phẩm Nhật Bản,
từ BASF Japan
- Retinyl palmitat: tiêu chuẩn Dược điển Nhật Bản
(Retinyl Palmitat, từ DSM Nutrition Japan K. K.)
- d- α -Tocopherol axetat: tiêu chuẩn Dược điển Nhật Bản
(Riken E Axetat α , từ Riken Vitamin Co., Ltd.)
- Dibutylhydroxytoluen: tiêu chuẩn Tá dược được phẩm Nhật Bản
(Dibutylhydroxytoluen,
từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

Các nguyên liệu ban đầu khác nhau mà đáp ứng các tiêu chuẩn trong các tài liệu chính thức (Dược điển Nhật Bản, Dược điển Nhật Bản, Tá dược được phẩm Nhật Bản, v.v.) được sử dụng làm thành phần (D).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm nhãn khoa chứa:

chế phẩm nhãn khoa mà chứa

(A) hydroxypropyl metylxenluloza,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol,

(C) một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và chất tạo cảm giác mát lạnh, và

(D) một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và

hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-2) dưới đây

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) tetrahydrozolin hydroclorua, alantoin, clopheniramin maleat,

đều chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này; và

vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này,

trong đó sản phẩm nhãn khoa này được sử dụng theo cách bất kỳ trong số các cách sau:

(1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao này, (3) đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy.

2. Sản phẩm nhãn khoa theo điểm 1, trong đó thành phần (D-1) là trometamol.

3. Sản phẩm nhãn khoa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (C) là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm retinyl palmitat, d- α -tocopherol axetat, dibutylhydroxytoluen và menthol.

4. Phương pháp kiểm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa chứa chế phẩm nhãn khoa mà bao gồm

(A) hydroxypropyl metylxenluloza,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và chất tạo cảm giác mát lạnh, đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này, và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao này, (3) đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy; và

bổ sung vào chế phẩm nhãn khoa (D)

một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và

hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-2) dưới đây

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) tetrahydrozolin hydroclorua, alantoin, clopheniramin maleat.

5. Phương pháp kìm hãm sự giảm độ nhớt của chế phẩm nhãn khoa trong sản phẩm nhãn khoa chứa chế phẩm nhãn khoa mà bao gồm

(A) hydroxypropyl metylxenluloza,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và

(C) một hoặc nhiều thành phần hòa tan trong chất béo được chọn từ nhóm bao gồm vitamin A, vitamin E, dibutylhydroxytoluen và chất tạo cảm giác mát lạnh,

đồ chứa được nạp chế phẩm nhãn khoa này, và vỏ bao dùng để bao gói đồ chứa này, và áp dụng cách bất kỳ trong số các cách sau: (1) bơm khí trơ vào trong vỏ bao, (2) đưa chất hấp thụ oxy vào trong vỏ bao này, (3) đồ chứa có khả năng hấp thụ oxy, hoặc (4) vỏ bao có khả năng hấp thụ oxy, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung chế phẩm nhãn khoa này vào chế phẩm nhãn khoa (D)

một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-1) và

hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (D-2) dưới đây

(D-1) trometamol, propylen glycol,

(D-2) tetrahydrozolin hydroclorua, alantoin, clopheniramin maleat.