



(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) 
1-0019526

(51)⁷ **A61K 31/196**, 9/08, 47/14, 47/34, A61P (13) B
27/02, 29/00

-
- | | |
|--|---------------------------------|
| (21) 1-2014-03558 | (22) 28.03.2013 |
| (86) PCT/JP2013/059211 28.03.2013 | (87) WO2013/147000A1 03.10.2013 |
| (30) 2012-073181 28.03.2012 JP | |
| (45) 27.08.2018 365 | (43) 25.12.2014 321 |
| (73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651, Japan | |
| (72) MORIMOTO, Takashi (JP), ASADA, Hiroyuki (JP), TAKAHASHI, Kyohei (JP), OKAMOTO, Tomoyuki (JP) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **CHẾ PHẨM HỆ NƯỚC CHỨA AXIT 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLAXETIC VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo. Bằng cách giới hạn hàm lượng benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong khoảng xác định, có thể thu được chế phẩm mà trong đó độ ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó được duy trì và không bị thay đổi về hình dạng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm này.

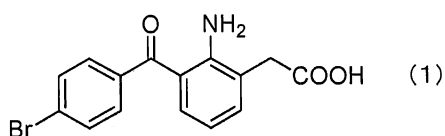
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic là hợp chất được thể hiện bằng công thức (1) được trình bày dưới đây.

Công thức hóa học 1



Tên chung của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic là bromofenac, mà được biết đến là chất kháng viêm không steroidal mà được sử dụng làm dung dịch nhỏ mắt để điều trị viêm vùng mắt ngoài và vùng mắt trước trong lĩnh vực nhãn khoa.

Axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic được biết đến là thiếu tính ổn định trong dung dịch hệ nước, dẫn đến sự hình thành ngoại chất không hòa tan màu đỏ trong quá trình bảo quản. Do đó, trong tài liệu sáng chế 1, axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic được cố gắng làm cho ổn định bằng cách kết hợp polyme tan được trong nước (như polyvinylpyrrolidon) và sunfit (như natri sunfit) trong dung dịch nhỏ mắt chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic.

Tài liệu sáng chế 2 báo cáo việc đề xuất chế phẩm mà duy trì độ ổn định trong quá trình bảo quản bằng cách sử dụng kết hợp hợp chất amoni bậc bốn đại phân tử kháng sinh và axit boric trong chế phẩm nhỏ mắt của thuốc có tính axit

và liệt kê bromofenac làm ví dụ về thuốc có tính axit.

Tài liệu sáng chế 3 báo cáo nỗ lực làm ổn định axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic bằng cách bổ sung polyme rượu polyete alkylaryl hoặc este của axit polyetylen glyxol béo vào chất lỏng hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ chế phẩm bromofenac lỏng hệ nước chứa nồng độ thấp benzalkoni clorua và chứng minh hiệu quả bảo quản và tính ổn định.

Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu hoặc báo cáo nào về tính ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó bằng cách giới hạn hàm lượng của benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong giới hạn cụ thể trong chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó.

Trong khi đó, nguy cơ nhiễm bẩn dung dịch nhỏ mắt trong quá trình sản xuất các dung dịch nhỏ mắt này do các thành phần sắt từ bề sản xuất là đã được cảnh báo từ trước.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Sáng chế Mỹ số 4910225

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO 96/14829

Tài liệu sáng chế 3: Đơn sáng chế Mỹ đã công bố số 2005/0239895

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO 2012/99142

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Như đã đề cập trên đây, chưa có bất kì tác giả sáng chế nào có thể ổn định dung dịch hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic bằng cách giới hạn hàm lượng của benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong khoảng xác định trong các chế phẩm hệ nước thông thường chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic mà chứng minh tính ổn định đầy đủ trong thời gian bảo quản dài bằng cách cải thiện tính ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước này. Ngoài ra, tính ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước này được duy trì đầy đủ ngay cả khi có các thành phần sắt từ bề sản xuất mà có khả năng làm hư hại chế phẩm hệ nước trong quá trình sản xuất chế phẩm hệ nước này.

Cách thức giải quyết vấn đề

Kết quả của việc thực hiện các nghiên cứu sâu rộng nhằm cải thiện tính ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó trong chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong trường hợp hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10,$$

thì độ ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó được cải thiện, tỉ lệ phần còn lại cao được duy trì ngay cả khi được bảo quản trong thời gian dài, và không có sự tạo thành ngoại chất không hòa tan màu đỏ, từ đó dẫn đến việc hoàn thành sáng chế.

Chế phẩm hệ nước của sáng chế có hiệu quả bảo quản vượt trội.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các giải pháp được trình bày dưới đây.

(1) Chế phẩm hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý

benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo; trong đó, hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10.$$

(2) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (1) nêu trên, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 26A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$2 \leq B \leq 30 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 30 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 30 \text{ khi } 3 \leq A \leq 5.$$

(3) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (1) nêu trên, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$1 < A < 3, \text{ và}$$

$$5 < B \leq 30.$$

(4) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (1) nêu trên, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$1,2 \leq A \leq 2,5, \text{ và}$$

$$7 \leq B \leq 20.$$

(5) Chế phẩm hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo; trong đó, nồng độ X (% trọng lượng/thể tích) của benzalkoni clorua và nồng độ Y (% trọng lượng/thể tích) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 96X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$$0,001 < Y \leq 0,1 \text{ khi } X = 0,001,$$

$$0,005 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,02 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,003 \leq X \leq 0,01.$$

(6) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (5) nêu trên, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 26X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$$0,002 \leq Y \leq 0,03 \text{ khi } X = 0,001,$$

$$0,005 < Y \leq 0,03 \text{ khi } 0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,02 < Y \leq 0,03 \text{ khi } 0,003 \leq X \leq 0,005.$$

(7) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (5) nêu trên, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,005 < Y \leq 0,03.$$

(8) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (5) nêu trên, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0,0012 \leq X \leq 0,0025, \text{ và}$$

$$0,008 \leq Y \leq 0,02.$$

(9) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm

từ (1) đến (8) nêu trên, trong đó este của axit polyoxyetylen sorbitan béo là polysorbat 80.

(10) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (9) nêu trên, trong đó nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 1,0% (trọng lượng/thể tích).

(11) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (10) nêu trên, còn chứa natri clorua với lượng từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 3,0% (trọng lượng/thể tích).

(12) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (8) nêu trên, trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước cao hơn từ 7,0 đến 9,5.

(13) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) nêu trên, trong đó chế phẩm hệ nước này là chế phẩm tiêm, dịch truyền, thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai hoặc dung dịch nhỏ mắt.

(14) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (13) nêu trên, mà là chế phẩm tiêm mắt.

(15) Chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm (13) nêu trên, mà là dung dịch nhỏ mắt.

(16) Phương pháp sản xuất chế phẩm hệ nước được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (15) nêu trên, bao gồm bước: hòa tan axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic, muối của nó hoặc hydrat của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong dung môi hệ nước.

Ngoài ra, có thể lựa chọn và kết hợp tùy ý hai hoặc nhiều chế phẩm trong số các chế phẩm của điểm (1) đến (16) nêu trên.

Sáng chế còn đề cập đến các giải pháp trình bày dưới đây.

(17) Phương pháp làm ổn định axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó trong chế phẩm hệ

nước, bao gồm bước: bổ sung từ 0 phần khối lượng đến 10 phần khối lượng benzalkoni clorua (hàm lượng A (phần khối lượng)) và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo được thể hiện bằng hàm lượng B (phần khối lượng) vào môi trường hệ nước trong khoảng sau đây, tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10.$$

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, vì axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó trong chế phẩm hệ nước được làm ổn định trong khoảng thời gian dài, chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó được đề xuất là có thể được bảo quản một cách ổn định trong 2 năm hoặc lâu hơn. Ngoài ra, chế phẩm hệ nước của sáng chế duy trì đầy đủ sự ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó ngay cả khi có mặt của thành phần sắt từ bề sản xuất mà có khả năng làm hư hỏng chế phẩm hệ nước trong quá trình sản xuất chế phẩm hệ nước này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây sáng chế được mô tả chi tiết.

Theo sáng chế, “dung môi hệ nước” chỉ nước hoặc dung môi mà có chứa nước (như hỗn hợp chứa dung môi tan được trong nước như rượu và nước). Mặc dù không có hạn chế về dung môi hệ nước miễn là nước hoặc dung môi mà có chứa nước, dung môi tốt hơn là nước cất.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, sáng chế là chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, trong đó chế phẩm hệ nước có chứa từ 0 phần khối lượng đến 10 phần khối lượng benzalkoni clorua (hàm lượng A (phần khối lượng)) và este của axit

polyoxyetylen sorbitan béo được thể hiện bởi hàm lượng B (phần khối lượng) trong khoảng sau đây, tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10.$$

Trong chế phẩm hệ nước, axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó được trình bày ở dạng hòa tan đồng nhất trong dung môi hệ nước.

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic có thể được trình bày ở dạng hòa tan làm chính axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic không ion, muối của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic, dạng ion lưỡng tính (mà trong đó nhóm carboxyl tạo thành ion carboxylat và nhóm amino tạo thành ion amoni), dạng cation (mà trong đó chỉ nhóm amino tạo thành ion amoni) hoặc dạng anion (mà trong đó nhóm carboxyl tạo thành ion carboxylat).

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, không có hạn chế cụ thể về muối của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic miễn là muối được dụng, và các ví dụ về các muối gồm có các muối của các axit vô cơ, các muối của các axit hữu cơ, các muối amoni bậc bốn, các muối của các ion halogen, các muối của các kim loại kiềm, các muối của các kim loại kiềm thổ, các muối kim loại và các muối của các amin hữu cơ. Các ví dụ về các muối của các axit vô cơ gồm có các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric. Các ví dụ về các muối của các axit hữu cơ gồm có các muối của axit axetic, axit oxalic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit tartaric, axit adipic, axit gluconic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit terephthalic, axit metansulfonic, axit lactic, axit hippuric, axit 1,2-etandisulfonic, axit isethionic, axit lactobionic, axit oleic, axit pamoic, axit polygalacturonic,

axit stearic, axit tannic, axit triflometansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit lauryl sulfat, methyl sulfat, axit naphthalensulfonic và axit sulfosalixylic. Các ví dụ về các muối amoni bậc bốn gồm có các muối của methyl bromua và methyl iodua. Các ví dụ về các muối của các ion halogen gồm có các muối của các ion clorua, các ion bromua, các ion iodua, các ví dụ về các muối của các kim loại kiềm gồm có các muối của liti, natri và kali, các ví dụ về các muối của các kim loại kiềm thổ gồm có các muối của canxi và magiê, và các ví dụ về các muối kim loại gồm có các muối của sắt và kẽm. Các ví dụ về các muối của các amin hữu cơ gồm có các muối của trietylendiamin, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-deoxy-1-(metylamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, proxain và N,N-bis(phenylmetyl)-1,2-etandiamin. Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, muối được ưu tiên của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic là muối natri.

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, mặc dù không có giới hạn cụ thể về nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic miễn là lượng đủ để chứng minh hiệu quả mong muốn, nồng độ này tốt hơn là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 1,0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,03% (trọng lượng/thể tích) đến 0,5% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,05% (trọng lượng/thể tích) đến 0,2% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 0,08% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích). Ngoài ra, các nồng độ này được tính toán bằng trọng lượng như axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong trường hợp sử dụng muối hoặc hydrat của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic.

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, benzalkoni clorua (được gọi là BAK) có cấu trúc hóa học được thể hiện bằng công thức $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, trong đó R là C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$ hoặc hỗn hợp của nó. Các ví dụ được ưu tiên của nó gồm có N-benzyl-N,N-dimetyl lauryl amoni clorua trong đó R là $C_{12}H_{25}$ (còn được gọi là BAK C12), N-benzyl-N,N-dimetyl myristyl amoni clorua trong đó R là $C_{14}H_{29}$ (còn được gọi là BAK C14), N-benzyl-N-xetyl dimetyl amoni clorua trong đó R là $C_{16}H_{35}$ (còn được gọi là BAK C16), và các hỗn hợp của nó. Theo

sáng chế, benzalkoni clorua tốt hơn là BAK C12.

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, không có hạn chế cụ thể về este của axit polyoxyetylen sorbitan béo, các ví dụ về các este của axit polyoxyetylen sorbitan béo gồm có polysorbat 80, polysorbat 65, polysorbat 60, polysorbat 40, polyoxyetylen sorbitan monolaurat và polyoxyetylen sorbitan trioleat, và polysorbat 80 là được ưu tiên.

Trong chế phẩm hệ nước của sáng chế, các hàm lượng của benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo là các hàm lượng để hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo, tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10,$$

tốt hơn là trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 26A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$2 \leq B \leq 30 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 30 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 30 \text{ khi } 3 \leq A \leq 5,$$

tốt hơn nữa là trong khoảng sau đây:

$$1 < A < 3, \text{ và}$$

$$5 < B \leq 30, \text{ và}$$

tốt hơn nữa là trong khoảng sau đây:

$$1,2 \leq A \leq 2,5, \text{ và}$$

$$7 \leq B \leq 20.$$

Giới hạn trên của hàm lượng benzalkoni clorua trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tốt hơn là 10 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 6 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 5 phần khối lượng, vẫn tốt hơn nữa là 4 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là 3 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là 2,5 phần khối lượng, và tốt nhất là 2 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic. Mặt khác, giới hạn dưới của hàm lượng benzalkoni clorua tốt hơn là 0 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,2 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,8 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là 1 phần khối lượng và tốt nhất là 1,2 phần khối lượng. Khoảng hàm lượng benzalkoni clorua tốt hơn là từ 0 phần khối lượng đến 10 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 phần khối lượng đến 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 phần khối lượng đến 3 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là từ 1 phần khối lượng đến 2,5 phần khối lượng và tốt nhất là từ 1,2 phần khối lượng đến 2 phần khối lượng.

Giới hạn trên của hàm lượng este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tốt hơn là 100 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 50 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 40 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 30 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là 25 phần khối lượng và tốt nhất là 20 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic. Mặt khác, giới hạn dưới của hàm lượng của nó tốt hơn là 0 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 2 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 6 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là 7 phần khối lượng và tốt nhất là 9 phần khối lượng. Khoảng hàm lượng este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tốt hơn là từ 0 phần khối lượng đến 100 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0 phần khối lượng đến 50 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 2 phần khối lượng đến 40 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 5 phần khối lượng đến 30 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là từ 7 phần khối lượng đến 25 phần khối lượng, và tốt nhất là từ 9 phần khối lượng đến 20 phần khối lượng.

Nồng độ benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong chế phẩm hệ nước của sáng chế là các nồng độ mà nồng độ X (% trọng

lượng/thể tích) của benzalkoni clorua và nồng độ Y (% trọng lượng/thể tích) este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tốt hơn là nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 96X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$$0,001 < Y \leq 0,1 \text{ khi } X = 0,001,$$

$$0,005 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,02 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,003 \leq X \leq 0,01,$$

tốt hơn nữa là trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 26X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$$0,002 \leq Y \leq 0,03 \text{ khi } X = 0,001,$$

$$0,005 < Y \leq 0,03 \text{ khi } 0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,02 < Y \leq 0,03 \text{ khi } 0,003 \leq X \leq 0,005,$$

tốt hơn nữa là trong khoảng sau đây:

$$0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,005 < Y \leq 0,03, \text{ và}$$

tốt nhất là trong khoảng sau đây:

$$0,0012 \leq X \leq 0,0025, \text{ và}$$

$$0,008 \leq Y \leq 0,02.$$

Giới hạn trên của nồng độ benzalkoni clorua trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tốt hơn là 0,01% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,006% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là 0,004% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là 0,003% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là 0,0025% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,002% (trọng lượng/thể tích). Mặt khác, giới hạn dưới của nồng độ của nó tốt hơn là 0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,0002% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,0005% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là 0,0008% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là 0,001% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là 0,0012% (trọng lượng/thể tích). Khoảng nồng độ của nó tốt hơn là từ

0% (trọng lượng/thể tích) đến 0,01% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,0002% (trọng lượng/thể tích) đến 0,005% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là từ 0,0005% (trọng lượng/thể tích) đến 0,003% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là từ 0,001% (trọng lượng/thể tích) đến 0,0025% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là từ 0,0012% (trọng lượng/thể tích) đến 0,002% (trọng lượng/thể tích).

Giới hạn trên của nồng độ của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tốt hơn là 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,05% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,04% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là 0,03% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là 0,025% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là 0,02% (trọng lượng/thể tích). Mặt khác, giới hạn dưới của nồng độ của nó tốt hơn là 0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,002% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,005% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là 0,008% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là 0,009% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là 0,01% (trọng lượng/thể tích). Khoảng nồng độ của nó tốt hơn là từ 0% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0% (trọng lượng/thể tích) đến 0,05% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,002% (trọng lượng/thể tích) đến 0,04% (trọng lượng/thể tích), vẫn tốt hơn nữa là từ 0,005% (trọng lượng/thể tích) đến 0,03% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là từ 0,008% (trọng lượng/thể tích) đến 0,025% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 0,02% (trọng lượng/thể tích).

Chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó mà không chứa cả benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo là cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Chất phụ gia như chất đệm, chất làm trương, chất điều chỉnh độ pH, chất ổn định, chất bảo quản, chất hòa tan hoặc chất làm đặc có thể được thêm vào chế phẩm hệ nước của sáng chế.

Chất đệm mà được sử dụng làm chất phụ gia của dược phẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế. Các ví dụ về các chất đệm gồm

có axit phosphoric hoặc các muối của nó, axit boric hoặc các muối của nó, axit xitric hoặc các muối của nó, axit axetic hoặc các muối của nó, axit carbonic hoặc các muối của nó, axit tartaric hoặc các muối của nó, axit ϵ -aminocaproic và trometamol. Các ví dụ về các phosphat gồm có natri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, kali phosphat, kali dihydro phosphat và dikali hydro phosphat, các ví dụ về các borat gồm có borax, natri borat và kali borat, các ví dụ về các xitrat gồm có natri xitrat và dinatri xitrat, các ví dụ về các axetat gồm có natri axetat và kali axetat, các ví dụ về các carbonat gồm có natri carbonat và natri bicarbonat, và các ví dụ về các tartrat gồm có natri tartrat và kali tartrat. Theo sáng chế, chất đệm tốt hơn là axit boric hoặc muối của nó, các ví dụ về chúng gồm có axit boric và borax.

Mặc dù được điều chỉnh một cách phù hợp xét theo hiệu quả của thuốc, các chất phụ gia khác và/hoặc tỉ lệ áp suất thẩm thấu, nồng độ chất đệm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tính theo tổng lượng của nó tốt hơn là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 15% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,05% (trọng lượng/thể tích) đến 10% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,1% (trọng lượng/thể tích) đến 5% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là từ 0,25% (trọng lượng/thể tích) đến 4% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là từ 0,5% (trọng lượng/thể tích) đến 3% (trọng lượng/thể tích).

Chất làm trương mà được sử dụng làm chất phụ gia của dược phẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế. Các ví dụ về các chất làm trương gồm có các chất làm trương ion và các chất làm trương không ion. Các ví dụ về các chất làm trương ion gồm có natri clorua, kali clorua, canxi clorua và ma giê clorua, trong khi các ví dụ về các chất làm trương không ion gồm có glyxerin, propylen glycol, sorbitol và mannitol. Chất làm trương tốt hơn là natri clorua vì độ ổn định của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó được duy trì và có thể thu được chế phẩm không bị thay đổi về hình dạng.

Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng làm chất phụ gia của dược phẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế. Các ví dụ về

các chất điều chỉnh độ pH gồm có axit clohydric, axit phosphoric, axit xitric, axit axetic, natrihydroxit, kali hydroxit, natricarbonat và natri bicarbonat. Theo sáng chế, chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là axit clohydric hoặc natri hydroxit.

Độ pH của chế phẩm hệ nước của sáng chế tốt hơn là từ 7,0 đến 9,5, tốt hơn nữa là từ 7,5 đến 9,0, tốt hơn nữa là từ 8,0 đến 8,6 và tốt nhất là từ 8,2 đến 8,4.

Chất làm ổn định mà được sử dụng làm chất phụ gia của dược phẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế. Các ví dụ về các chất làm ổn định gồm có axit edetic, natri edetat, các sunfit và các polyme tan được trong nước. Các ví dụ về các sunfit gồm có natri sunfit, kali sunfit, ma giêsunfit và canxi sunfit. Các ví dụ về các polyme tan được trong nước gồm có polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, carboxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza và natri polyacrylat.

Nồng độ của tất cả chất làm ổn định trong chế phẩm hệ nước của sáng chế có thể được điều chỉnh phù hợp xét theo hiệu quả của thuốc, các chất phụ gia khác và/hoặc tỉ lệ áp suất thẩm thấu.

Chất bảo quản mà được sử dụng làm chất phụ gia trong các dược phẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm hệ nước của sáng chế. Các ví dụ về các chất bảo quản gồm có benzetoni hydroclorua, axit sorbic, kali sorbat, methyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat và clobutanol.

Mặc dù được điều chỉnh một cách phù hợp xét theo hiệu quả của thuốc, các chất phụ gia khác và/hoặc tỉ lệ áp suất thẩm thấu, nồng độ của chất bảo quản trong chế phẩm hệ nước của sáng chế tính theo tổng lượng của nó tốt hơn là từ 0,00005% (trọng lượng/thể tích) đến 0,01% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,0001% (trọng lượng/thể tích) đến 0,005% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 0,0002% (trọng lượng/thể tích) đến 0,004% (trọng lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn nữa là từ 0,0005% (trọng lượng/thể tích) đến 0,003% (trọng lượng/thể tích) và tốt nhất là từ 0,001% (trọng lượng/thể tích) đến 0,002% (trọng lượng/thể tích).

Không có hạn chế cụ thể về dạng thuốc của chế phẩm hệ nước của sáng

chế miễn là dạng có thể được sử dụng làm dược phẩm. Các ví dụ về dạng thuốc gồm có các chế phẩm tiêm, các dịch truyền, các thuốc nhỏ mũi, các thuốc nhỏ tai và các dung dịch nhỏ mắt. Dạng thuốc tốt hơn là chế phẩm tiêm mắt hoặc dung dịch nhỏ mắt, và đặc biệt tốt hơn nữa là dung dịch nhỏ mắt.

Chế phẩm hệ nước của sáng chế có thể được điều chế bằng cách hòa tan axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic, muối của nó hoặc hydrat của nó, benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong dung môi hệ nước.

Khi điều chế chế phẩm hệ nước của sáng chế, axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic, muối của nó hoặc hydrat của nó có thể được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về các hydrat gồm có natri 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetat hemihydrat, natri 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetat monohydrat và natri 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetat sesquihydrat, và ví dụ được ưu tiên về hydrat là natri 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetat sesquihydrat.

Dung môi được mô tả ở trên làm ví dụ về dung môi hệ nước có thể được sử dụng cho dung môi hệ nước.

Theo đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm hệ nước chứa axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo, trong đó hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tính theo 100 phần khối lượng natri axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10; \text{ bao gồm:}$$

hòa tan axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó hoặc

hydrat của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo, trong dung môi hệ nước.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó trong chế phẩm hệ nước, bao gồm bước: bổ sung từ 0 phần khối lượng đến 10 phần khối lượng benzalkoni clorua (hàm lượng A (phần khối lượng)) và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo được thể hiện bởi hàm lượng B (phần khối lượng) vào môi trường hệ nước trong khoảng sau đây tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10.$$

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sau đây các ví dụ điều chế và các kết quả thử nghiệm được trình bày, những ví dụ điều chế và các kết quả thử nghiệm này nhằm giúp hiểu thêm về sáng chế và không có mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

1. Thử nghiệm đánh giá độ ổn định (1)

Độ ổn định của chế phẩm hệ nước của sáng chế được kiểm tra.

1-1. Điều chế chế phẩm thử nghiệm

Ví dụ 1

0,1g natri 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetat sesquihydrat (còn được gọi là hợp chất sáng chế) 1,25g axit boric, 1,0g borax, 0,02g edetat dinatri hydrat, 0,005g polysorbat 80 và 0,001g benzalkoni clorua được thêm vào 90ml nước cất và được khuấy mạnh. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 8,3 theo lý thuyết bằng cách bổ sung dung dịch hệ nước natri hydroxit 1N và axit clohydric (10%) đã pha loãng, sufficient lượng tử (lượng tử) của nước cất được thêm vào để có được tổng dung tích 100ml.

Chế phẩm của ví dụ so sánh 1 được trình bày trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp bào chế của ví dụ 1.

1-2. Phương pháp thử nghiệm

Hàm lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic sau khi bảo quản chế phẩm thử nghiệm đến 6 tháng ở nhiệt độ 25⁰C và 40⁰C được phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) sau đó tính tỉ lệ phần còn lại (%) của nó. Ngoài ra, các thay đổi về hình dạng được quan sát một cách trực quan.

1-3. Các kết quả thử nghiệm và bàn luận

Các kết quả thử nghiệm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1

			Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 1	
Hợp chất sáng chế			0,1g		0,1g	
Axit boric			1,25g		1,25g	
Borax			1,0g		1,0g	
Natri sunfit khô			-		0,1g	
Edetat dinatri hydrat			0,02g		0,02g	
Polyvinylpyrrolidon			-		2g	
Polysorbat 80			0,005g		0,15g	
BAK			0,001g		0,005g	
HCl/NaOH			lượng vừa đủ		lượng vừa đủ	
pH			8,3		8,3	
Tổng dung tích			100ml		100ml	
Vật chứa			PE	PP	PE	PP
Tỉ lệ phần còn lại(%) / hình dạng	25°C	3 tháng	99,2/-	99,5/-	96,5/-	96,4/-
		6 tháng	99,7/-	98,9/-	95,2/-	94,8/-
	40°C	1 tháng	98,9/-	98,8/-	96,9/-	97,2/-
		3 tháng	100,3/-	99,9/-	94,9/-	94,6/-
		6 tháng	101,6/-	100,1/-	92,9/-	91,3/-

PE: Polyetylen, PP: Polypropylen

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Như được thể hiện rõ ràng trong bảng 1, trong trường hợp chế phẩm của ví dụ 1, tỉ lệ cao phần còn lại được duy trì trong 6 tháng ở 25°C và 40°C khi so sánh với chế phẩm của ví dụ so sánh 1, và chế phẩm vẫn sáng, vàng và không có cặn. Trên cơ sở này, chế phẩm hệ nước của sáng chế ở dạng chế phẩm của ví dụ 1 được xác nhận là có độ ổn định vượt trội.

2. Thử nghiệm đánh giá độ ổn định (2)

Độ ổn định của chế phẩm hệ nước của sáng chế được kiểm tra khi thay đổi hàm lượng benzalkoni clorua và este của axit polyoxyetylen sorbitan béo.

2-1. Điều chế chế phẩm thử nghiệm

Các chế phẩm của các ví dụ từ 2 đến 15 và các ví dụ so sánh từ 2 đến 8

được trình bày trong các bảng từ 2 đến 4 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp bào chế của ví dụ 1.

2-2. Phương pháp thử nghiệm

Hàm lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic sau khi bảo quản các chế phẩm thử nghiệm đến 6 tháng ở nhiệt độ 40⁰C hoặc đến 1 tháng ở nhiệt độ 60⁰C được định lượng bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) sau đó tính tỉ lệ phần còn lại (%) của nó. Ngoài ra, những thay đổi về hình dạng được quan sát một cách trực quan.

2-3. Kết quả thử nghiệm và bàn luận

Các kết quả thử nghiệm được trình bày trong các bảng từ 2 đến 4.

Bảng 2

		Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Hợp chất sáng chế		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
Axit boric		1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g
Borax		1,0g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
Edetate dinatri hydrat		0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g
Polysorbat 80		0,005g	0,03g	0,01g	0,01g	0,02g	0,02g	0,03g
BAK		0,001g	0,003g	0,0012g	0,002g	0,0012g	0,002g	0,001g
Natri clorua		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
HCl/NaOH		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH		8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
Tổng dung tích		100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Tỉ lệ phần còn lại(%) / hình dạng	40°C, 6 tháng	101,7/-	100,1/-	NA	NA	NA	NA	103/-
	60°C, 1 tháng	101,6/-	100,4/-	102,6/-	102,4/-	101,1/-	102/-	NA/-

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Bảng 3

		Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Hợp chất sáng chế		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,108g	0,108g
Axit boric		1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	0,85g	0,85g
Borax		1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
Edetate natri hydrat		0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g
Polysorbat 80		0,01g	0,02g	0,03g	0,01g	-	0,01g	0,008g
BAK		0,0015g	0,0025g	0,0015g	0,0025g	-	0,0015g	0,0015g
Natri clorua		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,23g	0,23g
HCl/NaOH		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	-	-
pH		8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
Tổng dung tích		100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Tỉ lệ phần còn lại(%) / hình dạng	40°C, 6 tháng	104,2/-	101,1/-	NA	NA	NA	NA	NA
	60°C, 1 tháng	102,5/-	101,6/-	100,4/-	95,5/-	100,6/-	103,8/-	NA/-

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Bảng 4

		Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8
Hợp chất sáng chế		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,108g
Axit boric		1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	0,85g
Borax		1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
Edetate dinatri hydrat		0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g	0,02g
Polysorbat 80		0,005g	0,005g	0,005g	0,02g	0,005g	0,005g	0,15g
BAK		0,003g	0,0012g	0,002g	0,003g	-	0,0015g	0,0015g
Natri clorua		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,23g
HCl/NaOH		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	-
pH		8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
Tổng dung tích		100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Tỉ lệ phần còn lại (%)/ hình dạng	40°C, 6 tháng	101,5/+	NA	NA	NA	101,7/+	NA	NA
	60°C, 1 tháng	100,4/+	102,4/+	101,9/+	101,5/+	104/-	100,4/+	NA/+

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

"+" biểu thị quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Như thấy rõ trong các bảng từ 2 đến 4, trong trường hợp các chế phẩm của các ví dụ từ 2 đến 15, các tỉ lệ cao phần còn lại được duy trì trong 6 tháng ở nhiệt độ 40°C hoặc trong 1 tháng ở nhiệt độ 60°C, và các chế phẩm vẫn sạch, màu vàng và không có cặn. Dựa trên kết quả này, các chế phẩm hệ nước của sáng chế ở dạng chế phẩm của các ví dụ từ 2 đến 15 được xác nhận là có tính ổn định vượt trội.

3. Thử nghiệm đánh giá độ ổn định (3)

Độ ổn định của chế phẩm hệ nước của sáng chế được kiểm tra khi thay đổi độ pH của nó.

3-1. Điều chế các chế phẩm thử nghiệm

Các chế phẩm của các ví dụ từ 16 đến 19 được trình bày trong bảng 5

được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp bào chế của ví dụ 1.

3-2. Phương pháp thử nghiệm

Sự thay đổi về hình dạng của các chế phẩm thử nghiệm sau khi bảo quản đến 1 tháng ở nhiệt độ 60⁰C được quan sát trực quan.

3-3. Kết quả thử nghiệm và bàn luận

Các kết quả thử nghiệm được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5

		Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19
Hợp chất sáng chế		0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
Axit boric		0,85g	0,85g	0,85g	0,85g
Borax		1g	1g	1g	1g
Edetate dinatri hydrat		0,02g	0,02g	0,02g	0,02g
Polysorbat 80		0,01g	0,01g	0,01g	0,01g
BAK		0,0015g	0,0015g	0,0015g	0,0015g
Natri clorua		0,23g	0,23g	0,23g	0,23g
pH		7,5	8,0	8,6	9,0
Tổng dung tích		100ml	100ml	100ml	100ml
Hình dạng	60 ⁰ C/1 tháng	-	-	-	-

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Như thấy rõ trong bảng 5, các chế phẩm của các ví dụ từ 16 đến 19 vẫn sạch, sáng và không có cặn sau khi bảo quản đến 1 tháng ở nhiệt độ 60⁰C. Dựa trên các kết quả trên, các chế phẩm hệ nước của sáng chế ở dạng các chế phẩm của các ví dụ từ 16 đến 19 được xác nhận là có tính ổn định vượt trội.

4. Thử nghiệm đánh giá độ ổn định (4)

Độ ổn định của chế phẩm hệ nước của sáng chế được kiểm tra trong sự có mặt của sắt.

4-1. Điều chế các chế phẩm thử nghiệm

Các chế phẩm của các ví dụ từ 20 đến 23 và ví dụ so sánh 9 được trình bày trong bảng 6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp bào chế của ví dụ 1.

4-2. Phương pháp thử nghiệm

5µg phân ước sắt (III) clorua được thêm vào mỗi chế phẩm thử nghiệm. Hàm lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic sau khi bảo quản các chế phẩm thử nghiệm đến 2 tuần ở nhiệt độ 60⁰C được định lượng bằng cách sử dụng phép sắc ký khi hiệu năng cao (HPLC) sau đó tính tỉ lệ phần còn lại (%) của nó sau khi điều chỉnh lượng hơi ẩm bay hơi từ vật chứa. Ngoài ra, các thay đổi về hình dạng được quan sát một cách trực quan.

4-3. Kết quả thử nghiệm và bàn luận

Các kết quả thử nghiệm được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6

			Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ so sánh 9
Hợp chất sáng chế			0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
Axit boric			1,25g	1,25g	1,25g	1,25g	1,25g
Borax			1g	1g	1g	1g	1g
Natri sunfit khô			0,1g	0,1g	0,1g	-	0,1g
Edetate dinatri hydrat			0,02g	0,02g	-	0,02g	0,02g
Polyvinylpyrrolidone			2g	-	-	-	2g
Polysorbat 80			0,03g	0,03g	0,03g	0,03g	0,15g
BAK			0,005g	0,005g	0,005g	0,005g	0,005g
HCl/NaOH			lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
pH			8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
Tổng dung tích			100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Tỉ lệ phần còn lại(%) / hình dạng	60° C	1 tuần	93,2/-	97,9/-	98,2/-	99,8/-	90,0/-
		2 tuần	90,1/-	97,8/-	100,2/-	99,0/-	82,5/-

"-" biểu thị không quan sát thấy sự thay đổi về hình dạng.

Như thấy rõ ràng ở bảng 6, các chế phẩm của các ví dụ từ 20 đến 23 là

ổn định trong 2 tuần ở nhiệt độ 60⁰C và vẫn sạch, vàng và không có cặn. Dựa trên kết quả trên, các chế phẩm hệ nước của sáng chế ở dạng các chế phẩm của các ví dụ 20 đến 23 được xác nhận là có tính ổn định vượt trội.

5. Các ví dụ bào chế

Các ví dụ bào chế điển hình được bào chế bằng cách sử dụng hợp chất sáng chế được trình bày sau đây. Ngoài ra, lượng mỗi chế phẩm được bao gồm trong các ví dụ chế phẩm sau đây biểu thị hàm lượng của nó trong 100ml.

Ví dụ bào chế 1

Hợp chất sáng chế	0,1g
Polysorbat 80	0,005g
Axit boric	1,25g
Borax	1,0g
Natri edetat	0,02g
Benzalkoni clorua	0,001g
Axit clohydric	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước cất	lượng vừa đủ
Độ pH	8,3

Ví dụ bào chế 2

Hợp chất sáng chế	0,1g
Polysorbat 80	0,03g
Axit boric	1,25g
Borax	1,0g
Natri edetat	0,02g
Benzalkoni clorua	0,01g
Axit clohydric	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước cất	lượng vừa đủ

Độ pH	8,3
-------	-----

Ví dụ bào chế 3

Hợp chất sáng chế	0,01g
Polysorbat 80	0,005g
Natri edetat	0,05g
Benzalkoni clorua	0,001g
Axit clohydric	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ
Nước cất	lượng vừa đủ
Độ pH	8,3

Ngoài ra, tỉ lệ bào chế và lượng được bao gồm của mỗi chế phẩm trong các ví dụ bào chế từ 1 đến 3 nêu trên, cụ thể là hợp chất sáng chế, polysorbat 80, benzalkoni clorua và các chất phụ gia khác, có thể được điều chỉnh một cách phù hợp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo;

trong đó, hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$$1 < B \leq 100 \text{ khi } A = 1,$$

$$5 < B \leq 100 \text{ khi } 1 < A < 3, \text{ và}$$

$$20 < B \leq 100 \text{ khi } 3 \leq A \leq 10,$$

trong đó nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước là từ 0,08% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và

trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước là từ 8,0 đến 8,6,

với điều kiện là chế phẩm này không chứa gentamicin sulfat hoặc tobramycin.

2. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính duy nhất, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo;

trong đó, hàm lượng A (phần khối lượng) của benzalkoni clorua và hàm lượng B (phần khối lượng) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo tính theo 100 phần khối lượng axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq B < 96A + 5 \text{ khi } 0 \leq A < 1,$$

$1 < B \leq 100$ khi $A = 1$,

$5 < B \leq 100$ khi $1 < A < 3$, và

$20 < B \leq 100$ khi $3 \leq A \leq 10$,

trong đó nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước là từ 0,08% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và

trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước là từ 8,0 đến 8,6.

3. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$0 \leq B < 26A + 5$ khi $0 \leq A < 1$,

$2 \leq B \leq 30$ khi $A = 1$,

$5 < B \leq 30$ khi $1 < A < 3$, và

$20 < B \leq 30$ khi $3 \leq A \leq 5$.

4. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$1 < A < 3$, và

$5 < B \leq 30$.

5. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$1,2 \leq A \leq 2,5$, và

$7 \leq B \leq 20$.

6. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng A của benzalkoni clorua và hàm lượng B của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo

nằm trong khoảng sau đây:

$A=0$, và

$B=0$.

7. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo;

trong đó, nồng độ X (% trọng lượng/thể tích) của benzalkoni clorua và nồng độ Y (% trọng lượng/thể tích) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 96X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$$0,001 < Y \leq 0,1 \text{ khi } X = 0,001,$$

$$0,005 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,001 < X < 0,003, \text{ và}$$

$$0,02 < Y \leq 0,1 \text{ khi } 0,003 \leq X \leq 0,01,$$

trong đó nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước là từ 0,08% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và

trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước là từ 8,0 đến 8,6,

với điều kiện là chế phẩm này không chứa gentamicin sulfat hoặc tobramycin.

8. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước chứa axit

2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính duy nhất, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo;

trong đó, nồng độ X (% trọng lượng/thể tích) của benzalkoni clorua và nồng độ Y (% trọng lượng/thể tích) của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$$0 \leq Y < 96X + 0,005 \text{ khi } 0 \leq X < 0,001,$$

$0,001 < Y \leq 0,1$ khi $X = 0,001$,

$0,005 < Y \leq 0,1$ khi $0,001 < X < 0,003$, và

$0,02 < Y \leq 0,1$ khi $0,003 \leq X \leq 0,01$,

trong đó nồng độ của axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic trong chế phẩm hệ nước là từ 0,08% (trọng lượng/thể tích) đến 0,1% (trọng lượng/thể tích), và

trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước là từ 8,0 đến 8,6.

9. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 7 hoặc 8, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$0 \leq Y < 26X + 0,005$ khi $0 \leq X < 0,001$,

$0,002 \leq Y \leq 0,03$ khi $X = 0,001$,

$0,005 < Y \leq 0,03$ khi $0,001 < X < 0,003$, và

$0,02 < Y \leq 0,03$ khi $0,003 \leq X \leq 0,005$.

10. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 7 hoặc 8, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$0,001 < X < 0,003$, và

$0,005 < Y \leq 0,03$.

11. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 7 hoặc 8, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo nằm trong khoảng sau đây:

$0,0012 \leq X \leq 0,0025$, và

$0,008 \leq Y \leq 0,02$.

12. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 7 hoặc 8, trong đó nồng độ X của benzalkoni clorua và nồng độ Y của este của axit polyoxyetylen sorbitan béo

nằm trong khoảng sau đây:

$X=0$, và

$Y=0$.

13. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó este của axit polyoxyetylen sorbitan béo là polysorbat 80.
14. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, chế phẩm này còn chứa natri clorua với lượng là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 3,0% (trọng lượng/thể tích).
15. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, chế phẩm này còn chứa axit boric và/hoặc borax.
16. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, chế phẩm này còn chứa axit boric và/hoặc borax với lượng là từ 0,01% (trọng lượng/thể tích) đến 15% (trọng lượng/thể tích).
17. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó độ pH của chế phẩm hệ nước là từ 8,2 đến 8,4.
18. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó không có sự thay đổi về hình dạng được quan sát thấy ở chế phẩm này và ổn định về mặt dược lý sau khi bảo quản trong khoảng thời gian được chấp nhận về mặt dược lý.
19. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó không có sự thay đổi về hình dạng được quan sát thấy ở chế phẩm này và ổn định về mặt dược lý sau khi bảo quản trong 3 tháng ở 25°C.
20. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó không có sự thay đổi về hình dạng được quan sát thấy ở chế phẩm này và ổn định về mặt dược lý sau khi bảo quản trong 1 tháng ở 40°C.
21. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20,

trong đó không có sự thay đổi về hình dạng được quan sát thấy ở chế phẩm này và ổn định về mặt dược lý sau khi bảo quản trong 1 tháng ở 60°C.

22. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, mà chế phẩm này sáng, vàng và không có cặn, và ổn định về mặt dược lý.

23. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó chế phẩm hệ nước là chế phẩm tiêm, dịch truyền hoặc dung dịch nhỏ mắt.

24. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 23, mà là chế phẩm tiêm mắt.

25. Chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm 23, mà là dung dịch nhỏ mắt.

26. Phương pháp bào chế chế phẩm nhỏ mắt hệ nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, bao gồm bước hòa tan axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylactic, muối của nó hoặc hydrat của nó, và tùy ý benzalkoni clorua và/hoặc este của axit polyoxyetylen sorbitan béo trong dung môi hệ nước.