



(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) 
1-0021330

(51)⁷ **A61K 47/34, 47/08, 47/10, 9/08, A61P** (13) **B**
27/02

-
- | | |
|---|-------------------------------|
| (21) 1-2013-02363 | (22) 27.12.2011 |
| (86) PCT/JP2011/080163 27.12.2011 | (87) WO2012/090985 05.07.2012 |
| (30) 2010-292441 28.12.2010 JP | |
| (45) 25.07.2019 376 | (43) 25.10.2013 307 |
| (73) Rohto Pharmaceutical Co., Ltd. (JP)
8-1, Tatsuminishi 1-chome, Ikuno-ku, Osaka-shi, Osaka 5448666, Japan. | |
| (72) FURUMIYA, Chinatsu (JP), MIYANO, Takayuki (JP), NAKATA, Atsuko (JP),
MATSUMOTO, Eri (JP) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **CHẾ PHẨM NƯỚC DÙNG CHO MẮT**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit. Theo sáng chế, có thể thu được chế phẩm nước dùng cho mắt có tốc độ biến mất bột được cải thiện.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm nước dùng cho mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong lĩnh vực nhãn khoa, chất hòa tan được bổ sung vào các chế phẩm khác nhau. Cụ thể, các chất hòa tan khác nhau được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt để giúp hòa tan các thành phần có hoạt tính sinh học và các chất phụ gia có độ tan trong nước tương đối thấp, và chất tương tự. Một ví dụ về chất hòa tan sử dụng trong lĩnh vực nhãn khoa là chất hoạt động bề mặt. Chế phẩm hệ nước chứa chất hoạt động bề mặt được biết là dễ tạo bọt, và bọt được tạo ra khi bị rung hoặc bị tác động trong quá trình sản xuất hoặc phân phối.

Nói chung, để sử dụng chế phẩm nước dùng cho mắt theo cách an toàn cho mắt, việc kiểm tra sự hòa tan trong quá trình sản xuất được cho là quan trọng. Trong số các chế phẩm nước dùng cho mắt, dược phẩm như thuốc nhỏ mắt và thuốc rửa mắt cần được phát hiện chất lạ trong các bước sản xuất. Tuy nhiên, nếu bọt được tạo ra trong chế phẩm nước dùng cho mắt trong quá trình sản xuất, và biến mất với tốc độ chậm, bọt này khó phân biệt với các hoạt chất và chất lạ. Do đó, việc kiểm tra sự hòa tan và phát hiện chất lạ cần thời gian dài nên sẽ ngăn cản việc sản xuất hiệu quả.

Đôi khi terpenoit được bổ sung vào chế phẩm dùng cho mắt để tạo ra cảm giác mát lạnh trong khi sử dụng (xem tài liệu sáng chế 1). Đáng tiếc là, nếu chế phẩm dùng cho mắt chứa terpenoit được đựng trong đồ chứa, nồng độ terpenoit được biết là giảm đi theo thời gian. Điều này được cho là do sự hấp thụ terpenoit vào đồ chứa, sự bay hơi terpenoit, hoặc hiện tượng tương tự; tuy nhiên, giải pháp hiệu quả cho vấn đề này chưa được tìm ra.

Tài liệu sáng chế 1: JP2004-315517A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được tạo ra khi xem xét giải pháp đã biết được mô tả ở trên, và mục đích chính là đề xuất chế phẩm nước dùng cho mắt có tốc độ biến mất bọt cao khi bọt được tạo ra do lắc hoặc tác động, cụ thể, chế phẩm nước dùng cho mắt này dễ tạo bọt do sử dụng chất hòa tan như chất hoạt động bề mặt.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa terpenoit.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm nước dùng cho mắt có các hiệu quả khác nhau được cải thiện hơn.

Để giải quyết các vấn đề trên đây, tác giả sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu, và đã bất ngờ phát hiện được rằng việc bổ sung cả dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt làm cải thiện đáng kể tốc độ biến mất bọt khi bọt được tạo ra do lắc hoặc tác động. Theo một nghiên cứu thêm, tác giả sáng chế đã phát hiện ra vấn đề là chế phẩm nước dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt trong đó một lượng lớn bọt được tạo ra có sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong một lần sử dụng. Vấn đề này liên quan đặc biệt đến thuốc nhỏ mắt và dung dịch để đeo kính áp tròng được sử dụng với lượng tương đối nhỏ mỗi lần. Sự thay đổi lớn của lượng nhỏ giọt gây ra các bất lợi như khó kiểm soát lượng trong mỗi lần sử dụng bởi người sử dụng và khó điều chỉnh. Điều này có thể làm giảm mức độ tuân thủ đặc biệt là khi chế phẩm nước dùng cho mắt này được sử dụng dưới dạng sản phẩm thuốc. Tuy nhiên, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, có thể giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt.

Tác giả sáng chế cũng phát hiện được rằng việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể cùng với terpenoit đạt được tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit trong chế phẩm nước dùng cho mắt đựng trong đồ chứa.

Khi nghiên cứu thêm, tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit kết hợp làm tăng hiệu quả bảo quản. Thông thường, chất hoạt động bề mặt không ion được biết là có tác dụng khử hoạt tính thuốc sát trùng, do đó giảm tác dụng sát trùng. Do đó, việc đạt được hiệu quả bảo quản gia tăng nhờ sử dụng kết hợp terpenoit và dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể, là một chất hoạt động bề mặt không ion, là tác dụng hoàn toàn bất ngờ.

Tác giả sáng chế còn phát hiện ra điều sau đây nhờ rất nhiều nghiên cứu. Dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 có độ tan thấp trong nước và dễ tách lớp trong dung dịch nước; tuy nhiên, việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen cùng với terpenoit, chất này cũng có độ tan thấp trong nước, có thể ngăn chặn bất ngờ sự tách lớp các thành phần trong chế phẩm nước dùng cho mắt này, cho phép sử dụng ổn định trong thời gian dài. Cụ thể, trong nghiên cứu này, tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng mặc dù dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit có thể kết tủa hoặc tách lớp trong chế phẩm nước dùng cho mắt khi sử dụng một mình, bất ngờ là việc sử dụng kết hợp các thành phần này có tác dụng ngăn chặn sự tách lớp của cả dầu thầu dầu polyoxyetylen và terpenoit.

Sáng chế được thực hiện nhờ việc nghiên cứu thêm dựa trên các phát hiện này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt theo các phương án sau.

1-1. Chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.

1-2. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1-1, trong đó thành phần (A) ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10.

1-3. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1-1 hoặc 1-2, trong đó lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này.

1-4. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-3, trong đó thành phần (B) ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm menthol, long não, geraniol, borneol, và dầu khuynh diệp.

1-5. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-4, trong đó lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này.

1-6. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-5, trong đó tổng lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 phần trọng lượng cho 100 phần trọng lượng của tổng lượng thành phần (A).

1-7. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-6, trong đó tổng lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần trọng lượng cho 100 phần trọng lượng của tổng lượng thành phần (A).

1-8. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-7, trong đó chế phẩm này còn chứa dung dịch đệm.

1-9. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-8, trong đó dung dịch đệm là dung dịch đệm axit boric.

1-10. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1-8 hoặc 1-9, trong đó lượng dung dịch đệm nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này.

1-11. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-10, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt không ion không phải thành phần (A).

1-12. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1-11, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion không phải thành phần (A) ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen este axit béo sorbitan, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa, copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, và dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit là lớn hơn hoặc bằng 20.

1-13. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục 1-11 hoặc 1-12, trong đó lượng chất hoạt động bề mặt không ion không phải thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này.

1-14. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-13, trong đó chế phẩm này được đựng trong đồ chứa bằng polyetylen terephthalat.

1-15. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-14, trong đó chế phẩm này được đựng trong đồ chứa trên đó có lắp ống nhỏ giọt bằng polyetylen.

1-16. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-15, trong đó chế phẩm này là thuốc nhỏ mắt.

1-17. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-15, trong đó chế phẩm này là thuốc rửa mắt.

1-18. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-15, trong đó chế phẩm này là dung dịch để đeo kính áp tròng.

1-19. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-15, trong đó chế phẩm này là dung dịch chăm sóc kính áp tròng.

Sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt trong chế phẩm nước dùng cho mắt, và phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng theo các phương án sau.

2. Phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt trong các chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

3. Phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

4. Phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng trong các chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

5. Phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt khác ngoài (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung thành phần (A) và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

6. Phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt khác ngoài (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm

trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung thành phần (A) và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo các phương án sau.

7. Phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản trong các chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

8. Phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (B) terpenoit, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt theo các phương án sau.

9. Phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

10. Phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

11. Phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (B) terpenoit, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian theo các phương án sau.

12. Phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian trong chế phẩm nước dùng cho mắt đựng trong đồ chứa, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

13. Phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian theo mục 12, trong đó đồ chứa chế phẩm nước dùng cho mắt này là đồ chứa bằng polyetylen terephtalat trên đó có lắp ống nhỏ giọt bằng polyetylen.

14. Phương pháp làm cho chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (B) terpenoit và được đựng trong đồ chứa có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian trong chế phẩm nước dùng cho mắt này, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

15. Phương pháp theo mục 14, trong đó đồ chứa chế phẩm nước dùng cho mắt là đồ chứa bằng polyetylen terephtalat trên đó có lắp ống nhỏ giọt bằng polyetylen.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp duy trì cảm giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt theo phương án sau.

16. Phương pháp duy trì cảm giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng theo các phương án sau.

17. Sử dụng (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit, để sản xuất chế phẩm nước dùng cho mắt.

18. Sử dụng theo mục 17, trong đó chế phẩm nước dùng cho mắt là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-19.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng theo các phương án sau.

19. Sử dụng chế phẩm làm chế phẩm nước dùng cho mắt, chế phẩm này chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.

20. Sử dụng theo mục 19, trong đó chế phẩm này là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-19.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm theo các phương án sau.

21. Chế phẩm để dùng làm chế phẩm nước dùng cho mắt, chế phẩm này chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.

22. Chế phẩm theo mục 21, trong đó chế phẩm này là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-19.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt theo các phương án sau.

23. Phương pháp điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chất mang chứa nước.

24. Phương pháp theo mục 23, trong đó chế phẩm nước dùng cho mắt này là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-19.

Sáng chế đạt được các tác dụng khác nhau sau đây.

(1) Theo sáng chế, việc sử dụng kết hợp terpenoit và dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 có thể cải thiện tốc độ biến mất bọt trong chế phẩm nước dùng cho mắt này. Do đó, việc kiểm tra tình trạng hòa tan và phát hiện chất lạ trong quá trình điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt có thể được thực hiện trong thời gian ngắn, do đó cải thiện hiệu quả bào chế.

(2) Do chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có đặc điểm nêu trên, nó làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt do tạo bọt trong quá trình sử dụng. Do đó, sáng chế cho phép dễ dàng kiểm soát lượng sử dụng và dễ điều chỉnh bởi người sử dụng, nhờ đó làm tăng mức độ tuân thủ.

(3) Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có hiệu quả bảo quản tăng. Do đó, ngay cả trong lĩnh vực nhãn khoa, là lĩnh vực cần độ an toàn đặc biệt cao đối với sự nhiễm khuẩn, có thể giảm mức độ nhiễm khuẩn của chế phẩm nước dùng cho mắt này trong quá trình sử dụng và nguy cơ nhiễm vi sinh vật hoặc nguy cơ tương tự do nhiễm khuẩn.

(4) Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian khi chế phẩm này được đựng trong đồ chứa. Điều này cho phép chế phẩm có cảm giác mát lạnh do terpenoit ổn định và tồn tại trong thời gian dài.

(5) Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng ngăn chặn sự tách lớp của các thành phần hòa tan kém như terpenoit và dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12. Điều này cho phép chế phẩm này duy trì ổn định các đặc tính của chế phẩm nước dùng cho mắt.

(6) Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể duy trì cảm giác mát lạnh trong khi sử dụng; do đó, chế phẩm nước dùng cho mắt có cảm giác dễ chịu khi sử dụng và có thể được sử dụng theo cách rất yên tâm.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có các tác dụng tuyệt vời nêu trên và có thể được sử dụng theo cách an toàn hơn và yên tâm hơn trong thời gian dài.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, đơn vị lượng "%" để chỉ % trọng lượng/thể tích và là giống như g/100ml.

Trong bản mô tả này, ký hiệu viết tắt "POE" để chỉ polyoxyetylen nếu không được chỉ rõ theo cách khác.

Trong bản mô tả này, ký hiệu viết tắt "POP" để chỉ polyoxypropylen nếu không được chỉ rõ theo cách khác.

Trong bản mô tả này, kính áp tròng bao gồm các loại kính áp tròng khác nhau như kính áp tròng cứng, kính áp tròng cứng có thể thấm oxy, kính áp tròng mềm (bao gồm kính áp tròng hydrogel silicon), và kính áp tròng màu nếu không được chỉ rõ theo cách khác.

1. Chế phẩm nước dùng cho mắt

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 (sau đây đôi khi được gọi là thành phần (A)). Bằng cách sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen kết hợp với terpenoit được mô tả dưới đây, có thể đạt được các tác dụng tuyệt vời nêu trên theo sáng chế.

Dầu thầu dầu polyoxyetylen là một hợp chất đã biết thu được bằng cách polyme hóa cộng etylen oxit với dầu thầu dầu, và một số loại dầu thầu dầu

polyoxyetylen có số mol trung bình của etylen oxit khác nhau là đã biết. Số mol trung bình của etylen oxit trong dầu thầu dầu polyoxyetylen sử dụng làm thành phần (A) theo sáng chế nằm trong khoảng từ 2 đến 12. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 3, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10.

Các dầu thầu dầu polyoxyetylen này có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều chất. Lưu ý rằng dầu thầu dầu polyoxyetylen được sử dụng trong sáng chế là hợp chất khác với và có thể phân biệt với dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa thu được bằng cách polyme hóa cộng etylen oxit với dầu thầu dầu hydro hóa.

Lượng thành phần (A) trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được xác định một cách thích hợp theo loại thành phần (A), loại thành phần (B) sử dụng kết hợp với thành phần (A), dạng điều chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, v.v.. Ví dụ, tổng lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,6% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng/thể tích, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4% trọng lượng/thể tích, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,3% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế.

Trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, lượng thành phần (A) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,3% trọng lượng/thể tích để ngăn chặn sự tạo bọt của chế phẩm nước dùng cho mắt này, và tốt hơn nếu lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,025 đến 0,4% trọng lượng/thể tích để đạt được hiệu quả bảo quản chế phẩm nước dùng cho mắt.

Lượng nêu trên của thành phần (A) là được ưu tiên để làm tăng thêm tác dụng cải thiện tốc độ biến mất bọt trong chế phẩm nước dùng cho mắt, tác dụng làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong khi sử dụng, tác dụng cải thiện hiệu quả bảo quản, hoặc tác dụng ngăn chặn sự tách lớp. Lượng nêu trên của thành phần (A) cũng được ưu tiên để làm tăng hơn nữa tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian khi chế phẩm này được đựng trong đồ chứa.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế cần chứa terpenoit (sau đây đôi khi được gọi là thành phần (B)) ngoài thành phần (A). Việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B) sẽ đạt được các tác dụng nêu trên, tức là tác dụng cải thiện tốc độ biến mất bọt, làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong khi sử dụng, ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian, làm tăng hiệu quả bảo quản, ngăn chặn sự tách lớp của các thành phần hòa tan kém, và tác dụng tương tự.

Terpenoit sử dụng làm thành phần (B) là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó được chấp nhận về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về terpenoit bao gồm menthol, long não, borneol, geraniol, xineol, xitronelol, menthon, carvon, anethol, eugenol, limonen, linalool, linalyl axetat, và dẫn xuất của chúng. Các hợp chất này có thể ở dạng d, dạng l, hoặc dạng dl. Tinh dầu chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên có thể được sử dụng làm terpenoit theo sáng chế. Ví dụ về tinh dầu này bao gồm dầu khuynh diệp, dầu bergamot, dầu bạc hà cay, dầu bạc hà mát, dầu bạc hà lục, dầu bạc hà, dầu thì là, dầu quế, dầu hoa hồng, và dầu tương tự. Các terpenoit này có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại.

Trong số các thành phần (B), menthol, long não, geraniol, borneol, và chất tương tự là được ưu tiên để có được tác dụng thích hợp theo sáng chế. Ví dụ về tinh dầu được ưu tiên chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên bao gồm dầu bạc hà mát, dầu bạc hà cay, dầu bạc hà, dầu long não, dầu khuynh diệp, và chất tương tự. Menthol, long não, geraniol, borneol, và dầu khuynh diệp

là các ví dụ được ưu tiên, và l-menthol, d-long não, dl-long não, geraniol, d-borneol, và dầu khuynh diệp là các ví dụ được ưu tiên hơn.

Để có được tác dụng thích hợp theo sáng chế, lượng thành phần (B) trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,06% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,003 đến 0,02% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế. Nếu tinh dầu chứa terpenoit được sử dụng làm thành phần (B), lượng tinh dầu này được xác định sao cho tổng lượng terpenoit trong tinh dầu thỏa mãn lượng nêu trên.

Tỷ lệ thành phần (B) với thành phần (A) trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là thỏa mãn lượng nêu trên. Để hoàn toàn có được các tác dụng theo sáng chế, tức là cải thiện tốc độ biến mất bọt, ngăn chặn sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong khi sử dụng, ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian, tăng hiệu quả bảo quản, ngăn chặn sự tách lớp của các thành phần hòa tan kém, v.v., cần thỏa mãn tỷ lệ sao cho tổng lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 80 phần trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50 phần trọng lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 25 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của tổng lượng thành phần (A). Cụ thể, nếu tỷ lệ này là sao cho tổng lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần trọng lượng cho 100 phần trọng lượng của tổng lượng thành phần (A), sẽ đạt được tác dụng cực kỳ tốt.

Như được mô tả dưới đây, các thành phần có hoạt tính được lý khác nhau, các thành phần có hoạt tính sinh học, v.v., có thể được bổ sung vào chế phẩm

nước dùng cho mắt theo sáng chế theo mục đích sử dụng, và các loại chất phụ gia khác nhau cũng có thể được bổ sung. Trong trường hợp này, để làm tăng độ tan của các thành phần có hoạt tính sinh học, các chất phụ gia, v.v., tốt hơn nếu bổ sung thêm chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) làm chất hòa tan. Thông thường, việc bổ sung chất hoạt động bề mặt này làm tăng sự tạo bọt; tuy nhiên, ngay cả với chế phẩm nước dùng cho mắt có thể tạo bọt do bổ sung chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A), tốc độ biến mất bọt có thể tăng lên nhờ bổ sung thành phần (A) cùng với thành phần (B) dựa trên các tiêu chí nêu trên. Do đó, hiệu quả sản xuất có thể được cải thiện, và sự thay đổi lượng nhỏ giọt có thể giảm đi. Ngoài ra, các tác dụng theo sáng chế, như ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian, có thể tăng hơn nữa.

Chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó là chất hoạt động bề mặt được chấp nhận về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm. Chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, chất hoạt động bề mặt anion, hoặc chất hoạt động bề mặt cation.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt không ion có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm POE (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20), POE (20) sorbitan monopalmitat (polysorbat 40), POE (20) sorbitan monostearat (polysorbat 60), POE (20) sorbitan tristearat (polysorbat 65), POE (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80), và POE este sorbitan axit béo tương tự; dầu thầu dầu hydro hóa POE (60) (dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 60) và các dầu thầu dầu hydro hóa POE tương tự; POE (9) lauryl ete và POE alkyl ete tương tự; POE (20) POP(4) xetyl ete và POE-POP alkyl ete tương tự; POE (196) POP (67) glycol (poloxame 407 và pluronic F127), POE (200) POP (70) glycol, và copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen tương tự; dầu thầu dầu polyoxyetylen 20, dầu thầu dầu polyoxyetylen 35, dầu thầu dầu polyoxyetylen 40, dầu thầu dầu polyoxyetylen

50, dầu thầu dầu polyoxyetylen 60, và dầu thầu dầu polyoxyetylen tương tự trong đó số mol trung bình của etylen oxit là lớn hơn hoặc bằng 20. Trong các hợp chất nêu trên, mỗi số trong dấu ngoặc đơn thể hiện số mol hợp chất được cộng vào.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt lưỡng tính có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm alkyldiaminoethylglyxin hoặc muối của nó (ví dụ, hydroclorua).

Ngoài ra, ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt cation có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, và chất tương tự.

Ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt anion có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm alkylbenzen sulfonat, alkyl sulfat, polyoxyetylen alkyl sulfat, este α -sulfometyl béo, axit α -olefin sulfonic, và chất tương tự.

Chất hoạt động bề mặt không ion là được ưu tiên, và este POE sorbitan axit béo, POE dầu thầu dầu hydro hóa, copolyme khối POE-POP, và dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit là lớn hơn hoặc bằng 20 là được ưu tiên hơn. Polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60, poloxame 407, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 là được đặc biệt ưu tiên.

Trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Nếu chất hoạt động bề mặt được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, lượng chất hoạt động bề mặt được xác định một cách thích hợp theo loại chất hoạt động bề mặt, loại và lượng của các thành phần khác, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt, v.v.. Ví dụ, tổng lượng chất

hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Tốt hơn nếu chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế chứa chất đệm, nhờ đó độ pH của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được điều chỉnh. Chất đệm có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất đệm chấp nhận được về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về chất đệm này bao gồm chất đệm axit boric, chất đệm axit phosphoric, chất đệm axit cacbonic, chất đệm axit xitric, chất đệm axit axetic, axit aspartic, muối của axit aspartic, và chất tương tự. Các chất đệm này có thể được sử dụng kết hợp. Ví dụ về chất đệm axit boric bao gồm axit boric hoặc muối của axit boric như muối kim loại kiềm của axit boric và muối kim loại kiềm thổ của axit boric. Ví dụ về chất đệm axit phosphoric bao gồm axit phosphoric hoặc muối của axit phosphoric như phosphat kim loại kiềm và phosphat kim loại kiềm thổ. Ví dụ về chất đệm axit cacbonic bao gồm axit cacbonic hoặc muối của axit cacbonic như cacbonat kim loại kiềm và cacbonat kim loại kiềm thổ. Ví dụ về chất đệm axit xitric bao gồm axit xitric hoặc xitrat kim loại kiềm, xitrat kim loại kiềm thổ, và chất tương tự. Để làm chất đệm axit boric hoặc chất đệm axit phosphoric, hydrat của muối của axit boric hoặc hydrat của muối của axit phosphoric có thể được sử dụng. Cụ thể hơn, ví dụ về chất đệm axit boric bao gồm axit boric hoặc muối của nó (natri borat, kali tetraborat, kali metaborat, amoni borat, borac, v.v.); ví dụ về chất đệm axit phosphoric bao gồm axit phosphoric hoặc muối của nó (dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali dihydro phosphat, trinatri phosphat, dikali phosphat, canxi monohydro phosphat, canxi dihydro phosphat, v.v.); ví dụ về chất đệm axit cacbonic bao gồm axit cacbonic hoặc muối của nó (natri bicarbonat, natri cacbonat, amoni cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat,

kali bicacbonat, magie cacbonat, v.v.); ví dụ về chất đệm axit xitric bao gồm axit xitric hoặc muối của nó (natri xitrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, dinatri xitrat, v.v.); ví dụ về chất đệm axit axetic bao gồm axit axetic hoặc muối của nó (amoniac axetat, kali axetat, canxi axetat, natri axetat, v.v.), và axit aspartic hoặc muối của nó (natri aspartat, magie aspartat, kali aspartat, v.v.). Trong số các chất đệm này, chất đệm axit boric (đặc biệt là hỗn hợp của axit boric và borac) là được ưu tiên.

Nếu dung dịch đệm được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, lượng dung dịch đệm không thể được xác định giống nhau, và nó thay đổi tùy thuộc vào loại dung dịch đệm được sử dụng, loại và lượng các thành phần khác, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt v.v.. Ví dụ, tổng lượng dung dịch đệm nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể còn bao gồm chất đẳng trương. Chất đẳng trương có thể được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó là chất đẳng trương được chấp nhận về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về chất đẳng trương bao gồm dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali dihydro phosphat, natri hydro sunfit, natri sunfit, kali clorua, canxi clorua, natri clorua, magie clorua, kali axetat, natri axetat, natri bicacbonat, natri cacbonat, natri tiosulfat, magie sulfat, glyxerin, propylen glycol, và chất tương tự. Trong số các chất đẳng trương này, ví dụ được ưu tiên bao gồm glyxerin, propylen glycol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, và magie clorua. Natri clorua và glyxerin là được ưu tiên hơn, và natri clorua là được đặc biệt ưu tiên. Các chất đẳng trương này có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Nếu chất đẳng trương được bổ sung vào chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, lượng chất đẳng trương không thể được xác định giống nhau, và nó thay đổi tùy thuộc vào loại chất đẳng trương được sử dụng. Ví dụ, tổng lượng chất đẳng trương nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt.

Độ pH của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó nằm trong khoảng chấp nhận được về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm. Độ pH của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 9,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,2 đến 8,5, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5.

Áp suất thẩm thấu của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó nằm trong khoảng chấp nhận được đối với cơ thể người. Tốt hơn nếu tỷ lệ áp suất thẩm thấu của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,6 đến 3,0, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 2,0. Áp suất thẩm thấu có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng muối vô cơ, rượu polyhydric, rượu đường, đường, v.v., theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Tỷ lệ áp suất thẩm thấu là tỷ lệ áp suất thẩm thấu của mẫu với 286 mOsm (áp suất thẩm thấu của dung dịch natri clorua 0,9% trọng lượng/thể tích) theo Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15. Áp suất thẩm thấu có thể được xác định dựa vào phương pháp đo áp suất thẩm thấu (phương pháp hạ điểm đông đặc) được mô tả trong Dược điển Nhật. Để điều chế dung dịch chuẩn (dung dịch natri clorua 0,9% trọng lượng/thể tích) để xác định tỷ lệ áp suất thẩm thấu, natri clorua (chất phản ứng chuẩn theo Dược điển Nhật) được sấy trong thời gian từ 40 đến 50 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 500 đến 650°C, và

sau đó để nguội trong bình làm khô (silicagel). 0,900g chất thu được được cân chính xác, và sau đó hòa tan trong nước tinh khiết, để thu được chính xác 100ml dung dịch. Theo cách khác, dung dịch chuẩn có bán trên thị trường (dung dịch natri clorua 0,9% trọng lượng/thể tích trong nước) để xác định tỷ lệ áp suất thẩm thấu có thể được sử dụng.

Miễn là đạt được các tác dụng theo sáng chế, ngoài các thành phần nêu trên, chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể bao gồm lượng thích hợp của các thành phần có hoạt tính dược khác nhau và/hoặc các thành phần có hoạt tính sinh học ở dạng một mình hoặc kết hợp. Các thành phần này là không có giới hạn cụ thể, và bao gồm thành phần hữu hiệu trong thuốc dùng cho mắt được mô tả trong, ví dụ, “Standards for Approval for the Manufacture (Import) of Non-prescription Drugs 2000 (Ippanyou Iyakuhin Seizou (yunyuu) syounin Kizyun 2000)”, được biên soạn dưới sự giám sát của Hội đồng dược khoa. Ví dụ cụ thể về thành phần được sử dụng trong thuốc dùng cho mắt bao gồm các thành phần sau.

Chất kháng histamin như iproheptin, diphenhydramin hydroclorua, clophenylamin maleat, ketotifen fumarat, và pemirolast kali.

Chất gây co mạch như tetrahydrozolin hydroclorua, naphazolin hydroclorua, naphazolin sulfat, epinephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua, và metylephedrin hydroclorua.

Chất khử trùng như xetyl pyridini, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, clohexidin hydroclorua, clohexidin gluconat, và polyhexanit hydroclorua.

Vitamin như flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, retinol axetat, retinol palmitat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, canxi pantothenat, và tocopherol axetat.

Axit amin như kali aspartat và magie aspartat.

Chất chống viêm như dikali glyxyrhizinat, pranoprofen, alantoin, azulen, natri azulen sulfonat, guaiazulen, berberin clorua, berberin sulfat, lysozym clorua, và cam thảo.

Các chất khác như natri cromoglicat, natri chondroitin sulfat, natri hyaluronat, sulfametoxazol, và natri sulfametoxazol.

Ngoài ra, miễn là đạt được các tác dụng của sáng chế, các chất phụ gia khác nhau có thể được chọn và bổ sung một cách thích hợp vào chế phẩm nước dùng cho mắt này bằng phương pháp đã biết theo ứng dụng, dạng bào chế, v.v.. Các chất phụ gia có thể được bổ sung một mình hoặc ở dạng hỗn hợp với lượng thích hợp. Ví dụ về các chất phụ gia bao gồm các chất được mô tả trong tài liệu: "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2007" (chủ biên International Pharmaceutical Excipients Council Japan). Thành phần thông thường bao gồm các chất phụ gia sau đây.

Chất mang như nước, etanol chứa nước, và chất mang chứa nước tương tự.

Đường như xyclodextrin.

Rượu đường như xylitol, sorbitol, và manitol, trong đó các hợp chất này có thể ở dạng d, dạng l, hoặc dạng dl.

Thuốc sát trùng, chất khử trùng, và chất kháng khuẩn như alkylidiaminoethylglyxin hydroclorua, natri benzoat, etanol, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, clohexidin gluconat, clo butanol, axit sorbic, kali sorbat, natri dehydroaxetat, metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, butyl parahydroxybenzoat, oxyquinolin sulfat, rượu phenetylic, rượu benzylic, và Glokill (tên thương mại, Rhodia Co., Ltd.).

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách bổ sung lượng mong muốn của mỗi thành phần (A) và thành phần (B), và

các thành phần khác, nếu cần, vào chất mang theo cách sao cho chế phẩm nước dùng cho mắt này có nồng độ mong muốn. Ví dụ, thuốc nhỏ mắt, dung dịch để đeo kính áp tròng, thuốc rửa mắt, hoặc dung dịch chăm sóc kính áp tròng được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch các thành phần nêu trên trong nước tinh khiết, điều chỉnh độ pH và áp suất thẩm thấu tới giá trị định trước, và tiệt trùng bằng cách lọc tiệt trùng, v.v.. Liên quan đến việc hòa tan các thành phần (A) và (B), và hòa tan thành phần có tính kỵ nước cao, thành phần có tác dụng trợ hòa tan như chất hoạt động bề mặt có thể được bổ sung trước, tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy, sau đó, nước tinh khiết được bổ sung vào, sau đó hòa tan hoặc tạo hỗn dịch.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chất mang chứa nước.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế để chỉ chế phẩm dùng cho mắt trong đó lượng nước lớn hơn 85% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn nửa tính theo tổng lượng của chế phẩm nước dùng cho mắt này. Tốt hơn nếu lượng nước trong chế phẩm nước dùng cho mắt là lớn hơn hoặc bằng 90% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 92% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 95% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 97% trọng lượng/thể tích. Nước chấp nhận được về mặt dược lý (dược học) hoặc sinh lý trong lĩnh vực dược phẩm có thể được sử dụng làm nước sử dụng trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế. Ví dụ về nước bao gồm nước cất, nước, nước tinh khiết, nước tinh khiết vô trùng, nước để tiêm, nước chung cất để tiêm, và nước tương tự. Dạng liều của chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó có thể dùng trong lĩnh vực nhãn khoa. Tốt hơn nếu dạng liều là chất lỏng. Các định nghĩa này là theo Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15.

Ví dụ về chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm thuốc nhỏ mắt (còn được gọi là dung dịch dùng cho mắt hoặc thuốc dùng cho mắt) [lưu ý rằng ví dụ về thuốc nhỏ mắt còn bao gồm thuốc nhỏ mắt có thể được nhỏ vào mắt trong quá trình sử dụng kính áp tròng], thuốc rửa mắt (còn được gọi là thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc rửa mắt) [lưu ý rằng ví dụ về thuốc rửa mắt còn bao gồm thuốc rửa mắt có thể rửa mắt trong quá trình sử dụng kính áp tròng], dung dịch để đeo kính áp tròng, sản phẩm chăm sóc kính áp tròng, (dung dịch khử trùng kính áp tròng, dung dịch bảo quản kính áp tròng, dung dịch làm sạch kính áp tròng, dung dịch làm sạch-bảo quản kính áp tròng, và dung dịch khử trùng-bảo quản-làm sạch kính áp tròng (dung dịch đa năng dùng cho kính áp tròng)), v.v.. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế đảm bảo tốc độ biến mất bọt được cải thiện và giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong khi sử dụng. Do đó, cụ thể, tốt hơn nếu chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được sử dụng trong thuốc nhỏ mắt và dung dịch để đeo kính áp tròng, chúng được sử dụng với lượng đặc biệt nhỏ trong mỗi lần, và đặc biệt tốt hơn là được sử dụng trong thuốc nhỏ mắt.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng khử trùng rất tốt do hiệu quả bảo quản được cải thiện, và nó có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian rất tốt. Do đó, tốt hơn nếu sáng chế được sử dụng dưới dạng chế phẩm nước dùng cho mắt nhiều liều, tức là chế phẩm nước dùng cho mắt được sử dụng nhiều hơn một lần sau khi mở sản phẩm. Chế phẩm nước dùng cho mắt này có thể được bảo quản ổn định trong thời gian vài ngày, vài tuần, hoặc lâu hơn.

Để làm đồ chứa để đựng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, đồ chứa có thể thường được sử dụng để đựng chế phẩm nước dùng cho mắt có thể được sử dụng. Đồ chứa này có thể được làm bằng thủy tinh hoặc chất dẻo. Nếu đồ chứa bằng chất dẻo được sử dụng để đựng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, mặc dù vật liệu để làm đồ chứa bằng chất dẻo là không có giới hạn cụ thể, polyetylenaphtalat, polyarylat, polyetylen terephtalat, polypropylen,

polyetylen, và polyimit có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất, hoặc dưới dạng copolyme của nó. Ví dụ về copolyme bao gồm copolyme chứa các đơn vị polyeste khác hoặc các đơn vị imit, ngoài đơn vị bất kỳ trong số các đơn vị etylen-2,6-naphtalat, arylat, etylen terephtalat, propylen, etylen, và imit làm thành phần chính. Theo sáng chế, đồ chứa bằng polyetylen terephtalat để chỉ đồ chứa trong đó polyetylen terephtalat chiếm lượng lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của vật liệu cấu thành đồ chứa.

Trong số các đồ chứa này, mặc dù đồ chứa bằng polyetylen terephtalat là tốt hơn xét về độ bền và chi phí, đôi khi sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian có thể được quan sát nếu chế phẩm được đựng trong đồ chứa bằng polyetylen terephtalat. Ngay cả khi chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế được đựng trong đồ chứa bằng polyetylen terephtalat, việc sử dụng kết hợp dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian; do đó, đồ chứa bằng polyetylen terephtalat có thể được sử dụng hiệu quả. Cụ thể, ngay cả trong đồ chứa có lượng polyetylen terephtalat lớn hơn hoặc bằng 75%, và cụ thể là lớn hơn hoặc bằng 95% tính theo tổng trọng lượng của vật liệu cấu thành đồ chứa, đồ chứa này có thể được sử dụng hiệu quả mà không làm giảm đáng kể nồng độ cūterpenoit theo thời gian.

Cấu trúc, vật liệu cấu thành, v.v., của miệng phun như ống nhỏ giọt lắp trên đồ chứa chứa chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế là không có giới hạn cụ thể. Cấu trúc của miệng phun như ống nhỏ giọt có thể là cấu trúc thông thường như miệng phun (ví dụ, ống nhỏ giọt) của đồ chứa chế phẩm dùng cho mắt (ví dụ, lọ chứa thuốc nhỏ mắt), và ống nhỏ giọt có thể được tạo liền khối hoặc riêng rẽ với đồ chứa. Ví dụ về vật liệu cấu thành miệng phun (ví dụ, ống nhỏ giọt) bao gồm các vật liệu nêu trong phần vật liệu cấu thành của đồ chứa bằng chất dẻo.

Cụ thể, để đạt được độ mềm dẻo được cải thiện hơn nữa, chi phí hợp lý, và/hoặc tác dụng làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt, ống nhỏ giọt chứa polyetylen hoặc polypropylen làm vật liệu cấu thành là được ưu tiên. Tuy nhiên, các vật liệu được sử dụng để làm ống nhỏ giọt này có thể gây giảm nồng độ terpenoit theo thời gian. Điều này có thể là do terpenoit có thể hấp thụ vào các vật liệu này. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian bằng cách sử dụng kết hợp dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit, ngay cả khi chế phẩm này được đựng trong đồ chứa có ống nhỏ giọt chứa polyetylen hoặc polypropylen làm vật liệu cấu thành. Do đó, đồ chứa có ống nhỏ giọt chứa polyetylen hoặc polypropylen làm vật liệu cấu thành có thể được sử dụng hiệu quả.

Ví dụ về polyetylen bao gồm polyetylen tỷ trọng cao, polyetylen tỷ trọng thấp, và chất tương tự. Trong số này, ống nhỏ giọt chứa polyetylen tỷ trọng thấp làm vật liệu cấu thành là được ưu tiên. Ống nhỏ giọt được sử dụng trong lọ chứa thuốc nhỏ mắt là được ưu tiên.

Để làm phương án kết hợp được ưu tiên của đồ chứa để đựng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế và ống nhỏ giọt, có thể sử dụng kết hợp đồ chứa bằng polyetylen terephtalat và ống nhỏ giọt bằng polyetylen, tốt hơn nữa là kết hợp lọ chứa thuốc nhỏ mắt bằng polyetylen terephtalat và ống nhỏ giọt bằng polyetylen, và đặc biệt tốt hơn là kết hợp lọ chứa thuốc nhỏ mắt bằng polyetylen terephtalat và ống nhỏ giọt bằng polyetylen tỷ trọng thấp. Sự kết hợp này có thể có tác dụng làm giảm đáng kể sự thay đổi lượng nhỏ giọt theo sáng chế.

Chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian. Do đó, ngay cả khi đồ chứa bao gồm phần thân và miệng phun làm bằng các vật liệu nêu trên được sử dụng, cảm giác mát lạnh do terpenoit có thể được duy trì ổn định trong thời gian dài, và chế phẩm theo sáng chế có thể đạt được tác dụng ổn định bằng cách sử dụng kết hợp dầu thầu dầu polyoxyetylen cụ thể và terpenoit trong thời gian dài.

Do chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế có thể làm tăng tốc độ biến mất bọt, giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong khi sử dụng, và có thể được nhỏ vào mắt với lượng không đổi trong mỗi lần sử dụng, đặc biệt tốt hơn nếu sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt chứa thành phần có hoạt tính dược lý và/hoặc thành phần có hoạt tính sinh học. Thuốc nhỏ mắt này có thể được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt để giảm nhẹ chứng ngứa mắt, thuốc nhỏ mắt để giảm nhẹ chứng nhức mắt, và thuốc tương tự.

Theo một quan điểm khác, sáng chế còn mô tả việc sử dụng (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit, để sản xuất chế phẩm nước dùng cho mắt.

Theo một quan điểm khác nữa, sáng chế còn mô tả việc sử dụng chế phẩm dưới dạng chế phẩm nước dùng cho mắt, chế phẩm này chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.

Theo một quan điểm khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm để dùng làm chế phẩm nước dùng cho mắt, chế phẩm này chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.

2. Phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt và phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt

Như nêu trên, trong chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế, bằng cách sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B), tốc độ biến mất bọt có thể được cải thiện trong chế phẩm nước dùng cho mắt và sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng có thể giảm đi.

Do đó, theo một quan điểm khác, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bọt trong các chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung

bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bột trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 mol và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp cải thiện tốc độ biến mất bột trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A), và phương pháp làm giảm sự thay đổi lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng chế phẩm nước dùng cho mắt này, mỗi phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt.

Trong các phương pháp này, loại thành phần (A) và thành phần (B) được sử dụng, lượng (hoặc lượng được bổ sung) và tỷ lệ của chúng, loại và lượng (lượng được bổ sung) của thành phần bổ sung không phải các thành phần nêu trên, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, loại và cách kết hợp đồ chứa, cách thể hiện, và yếu tố tương tự, là giống như trong phần "1. Chế phẩm nước dùng cho mắt" nêu trên.

Cụ thể, các phương pháp được mô tả ở trên được sử dụng thích hợp nếu chế phẩm nước dùng cho mắt được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch để đeo kính áp tròng.

3. Phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản

Như được mô tả ở trên, hiệu quả bảo quản trong chế phẩm nước dùng cho mắt có thể tăng lên bằng cách sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B).

Do đó, theo một quan điểm khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản trong các chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm tăng hiệu quả bảo quản trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa terpenoit (B), phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Trong các phương pháp này, loại thành phần (A) và (B) được sử dụng, lượng (lượng được bổ sung) và tỷ lệ của chúng, loại và lượng (lượng được bổ sung) của thành phần được bổ sung không phải các thành phần nêu trên, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, loại và cách kết hợp đồ chứa, cách thể hiện, và yếu tố tương tự, là giống như trong phần "1. Chế phẩm nước dùng cho mắt" nêu trên.

Cụ thể, tốt hơn nếu các phương pháp này được sử dụng nếu chế phẩm nước dùng cho mắt là chế phẩm nước dùng cho mắt nhiều liều, tức là chế phẩm nước dùng cho mắt được sử dụng nhiều hơn một lần sau khi mở sản phẩm. Ví dụ về chế phẩm nước dùng cho mắt này bao gồm thuốc nhỏ mắt nhiều liều, thuốc rửa mắt nhiều liều, dung dịch để đeo kính áp tròng nhiều liều, và sản phẩm chăm sóc kính áp tròng nhiều liều.

4. Phương pháp ngăn chặn sự tách lớp

Như được mô tả ở trên, việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B) có thể ngăn chặn sự tách lớp của thành phần hòa tan kém như thành phần (A) và (B) ra khỏi chế phẩm nước dùng cho mắt, và có thể ổn định các đặc tính của chế phẩm.

Do đó, theo một quan điểm khác, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này. Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này. Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn chặn sự tách lớp của chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (B) terpenoit, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Trong các phương pháp nêu trên, loại, lượng (lượng được bổ sung), và tỷ lệ thành phần (A) và (B), loại và lượng (lượng được bổ sung) của thành phần bổ sung không phải các thành phần nêu trên, và dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, loại và cách kết hợp đồ chứa, cách thể hiện, và yếu tố tương tự là giống như trong phần “1. Chế phẩm nước dùng cho mắt” nêu trên.

5. Phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian

Như được mô tả ở trên, việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và (B) có thể ngăn chặn sự giảm nồng độ thành phần (B) theo thời gian nếu chế phẩm nước dùng cho mắt chứa các thành phần này được đựng trong đồ chứa. Điều này có thể là do việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và (B) có thể ngăn chặn sự hấp thụ thành phần (B) trong chế phẩm nước dùng cho mắt vào đồ chứa, sự bay hơi thành phần (B) từ đồ chứa, và hiện tượng tương tự. Do đó, có thể duy trì cảm

giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt và tác dụng này theo sáng chế trong thời gian dài.

Do đó, theo một quan điểm khác, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian trong chế phẩm nước dùng cho mắt đựng trong đồ chứa, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian được mô tả ở trên, trong đó đồ chứa chế phẩm nước dùng cho mắt này là đồ chứa polyetylen terephtalat trên đó có lắp ống nhỏ giọt bằng polyetylen.

Theo một quan điểm khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (B) terpenoit và được đựng trong đồ chứa, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo ra tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian cho chế phẩm nước dùng cho mắt, trong đó đồ chứa chế phẩm nước dùng cho mắt này là đồ chứa bằng polyetylen terephtalat trên đó có lắp ống nhỏ giọt bằng polyetylen.

Trong các phương pháp này, loại, lượng (lượng được bổ sung), và tỷ lệ thành phần (A) và (B) được sử dụng, loại và lượng (lượng được bổ sung) của thành phần bổ sung không phải các thành phần nêu trên, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, loại và cách kết hợp đồ chứa, cách thể hiện, v.v., là giống như trong phần “1. Chế phẩm nước dùng cho mắt” nêu trên.

Cụ thể, tốt hơn nếu các phương pháp này được sử dụng trong thuốc nhỏ mắt và dung dịch để đeo kính áp tròng.

6. Phương pháp duy trì cảm giác mát lạnh

Như được mô tả ở trên, việc sử dụng kết hợp thành phần (A) và (B) trong chế phẩm nước dùng cho mắt có thể duy trì cảm giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt này. Do đó, cảm giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt khi chế phẩm này được nhỏ vào mắt có thể được duy trì.

Do đó, theo một quan điểm khác, sáng chế đề xuất phương pháp duy trì cảm giác mát lạnh của chế phẩm nước dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm bước bổ sung (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit vào chế phẩm nước dùng cho mắt này.

Trong các phương pháp này, loại, lượng (lượng được bổ sung), và tỷ lệ thành phần (A) và (B) được sử dụng, loại và lượng (lượng được bổ sung) của thành phần bổ sung không phải các thành phần nêu trên, dạng bào chế của chế phẩm nước dùng cho mắt này, loại và cách kết hợp đồ chứa, cách thể hiện, v.v., là giống như trong phần “1. Chế phẩm nước dùng cho mắt” nêu trên.

Cụ thể, tốt hơn nếu các phương pháp này được sử dụng với thuốc nhỏ mắt và dung dịch để đeo kính áp tròng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây dựa vào các ví dụ thử nghiệm và ví dụ. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bọt (1)

Chế phẩm nước dùng cho mắt có thành phần được thể hiện trong bảng 1 sau đây (ví dụ 1-1 và ví dụ so sánh 1-1) được điều chế bằng phương pháp chuẩn, và tốc độ biến mất bọt được đánh giá bằng cách sử dụng các chế phẩm này. Cụ thể, sự tạo bọt khi lắc và tốc độ biến mất bọt sau một khoảng thời gian nhất định được đánh giá trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt và chế phẩm nước dùng cho mắt này chứa terpenoit ngoài chất hoạt động bề mặt.

Trước hết, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt thể hiện trong bảng 1 (ví dụ so sánh 1-1 và ví dụ 1-1) được điều chế. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: "Japanese Pharmaceutical Excipients 2003" và trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10.

Sau đó, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt với lượng 30ml được cho vào các lọ ly tâm riêng biệt bằng thủy tinh dung tích 50ml, và các ống này được lắc 1500 lần bằng cách sử dụng máy lắc Recipad SR-2w (TAITEC). Ngay sau khi lắc, phần bọt và phần dung dịch nước được khẳng định bằng cách quan sát bằng mắt, và thể tích của phần bọt được xác định. Sau đó, các ống được để yên, thể tích của phần bọt được xác định theo thời gian, và tốc độ biến mất bọt được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để bọt biến mất hoàn toàn. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ 1-1
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,3	0,3
l-menthol	-	0,03
Axit boric	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02
Glyxerin	2,5	2,5
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7
Thời gian cần thiết để bột biến mất hoàn toàn (phút)	165	15

Thể tích của phần bột của ví dụ 1-1 được xác định ngay sau khi lắc là giống với thể tích phần bột của ví dụ so sánh 1-1. Tuy nhiên, sau thời gian 1 phút, thể tích của phần bột của ví dụ 1-1 giảm còn khoảng 1/8 thể tích phần bột của ví dụ so sánh 1-1. Ngoài ra, như được thể hiện trong bảng 1, thời gian cần thiết để bột biến mất hoàn toàn là 165 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 nhưng không chứa terpenoit (menthol) (ví dụ so sánh 1-1), trong khi bột biến mất hoàn toàn chỉ trong thời gian 15 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và terpenoit (menthol) (ví dụ 1-1).

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột (2)

Như được thể hiện trong bảng 2, chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) (polysorbat 80) (ví dụ 1-2 và ví dụ

so sánh 1-2 đến 1-4) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol và polysorbat 80 phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 10 và 35.

Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, thử nghiệm về tốc độ biến mất bột được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Tốc độ biến mất bột được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để lượng bột ban đầu giảm một nửa. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3	Ví dụ so sánh 1-4	Ví dụ 1-2
l-menthol	-	0,03	0,03	0,03
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,3	-	-	0,3
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	-	-	0,3	-
Polysorbat 80	0,3	0,3	0,3	0,3
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	120	450	380	50

Liên quan đến thể tích phần bột được xác định ngay sau khi lắc trong ví dụ 1-2 và ví dụ so sánh 1-2 đến 1-4, thể tích của phần bột của ví dụ so sánh 1-3 và 1-4 và ví dụ 1-2 là giống nhau, mặc dù thể tích của phần bột của ví dụ so sánh 1-2 lớn hơn khoảng 30% so với thể tích của phần bột của ba chế phẩm còn lại. Tuy nhiên, như được thể hiện trong bảng 2, thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa là 120 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và polysorbat 80 (ví dụ so sánh 1-2), và 450 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa menthol và polysorbat 80 (ví dụ so sánh 1-3).

Ngược lại, lượng bột giảm một nửa chỉ trong thời gian 50 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10, menthol, và polysorbat 80 (ví dụ 1-2). Trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 thay vì dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 (ví dụ so sánh 1-4), thời gian này là 380 phút.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng việc sử dụng kết hợp dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và terpenoit cũng cải thiện đáng kể tốc độ biến mất của bột tạo ra khi có mặt chất hoạt động bề mặt khác (ví dụ, polysorbat 80). Tác dụng này là rất nhỏ nếu dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 được sử dụng thay cho dầu thầu dầu polyoxyetylen 10.

Ví dụ thử nghiệm 3

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột (3)

Như được thể hiện trong các bảng từ 3 đến 5 sau đây, chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) (polysorbat 80) (ví dụ từ 1-3 đến 1-12 và ví dụ so sánh 1-5 và 1-6) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol, dầu khuynh diệp, và polysorbat 80 phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và geraniol phù hợp với tiêu chuẩn của “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit bằng 3.

Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, thử nghiệm về tốc độ biến mất bột được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Tốc độ biến mất bột được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để lượng bột ban đầu giảm một nửa. Kết quả này cũng được thể hiện trong các bảng từ 3 đến 5.

Bảng 3

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-5	Ví dụ 1-3	Ví dụ 1-4	Ví dụ 1-5
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	0,05	0,05	0,05	0,05
l-menthol	-	0,005	-	-
Geraniol	-	-	0,005	-
Dầu khuynh diệp	-	-	-	0,005
Polysorbat 80	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	120	30	60	70

Bảng 4

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ 1-6	Ví dụ 1-7	Ví dụ 1-8	Ví dụ 1-9	Ví dụ 1-10
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
l-menthol	0,005	0,005	0,015	-	-
Geraniol	0,005	-	-	0,03	-
Dầu khuynh diệp	-	0,05	-	-	0,03
Polysorbat 80	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	60	60	70	100	90

Bảng 5

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-6	Ví dụ 1-11	Ví dụ 1-12
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,05	0,05	0,05
l-menthol	-	0,005	-
Geraniol	-	-	0,005
Polysorbat 80	0,05	0,05	0,05
Axit boric	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	70	30	30

Như thấy rõ từ các bảng 3 và 4, thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa được rút ngắn đáng kể trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và chứa l-menthol, geraniol, hoặc dầu khuynh diệp, so với chế phẩm nước dùng cho mắt chỉ chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 (ví dụ so sánh 1-5 và ví dụ từ 1-3 đến 1-10).

Tương tự, như thấy rõ từ bảng 5, thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa được rút ngắn đáng kể trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và chứa l-menthol hoặc geraniol, so với chế phẩm nước dùng cho mắt chỉ chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 (ví dụ so sánh 1-6 và ví dụ 1-11 và 1-12).

Ví dụ thử nghiệm 4

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột (4)

Như được thể hiện trong bảng 6, chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) (Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35) (ví dụ 1-13 và 1-14 và ví dụ so sánh 1-7 và 1-8) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Để điều chế chế phẩm nước dùng cho mắt, borac được bổ sung với lượng sao cho độ pH của mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt là 7. Thử nghiệm này sử dụng d-long não phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và d-borneol phù hợp với tiêu chuẩn nêu trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 3, dầu thầu dầu polyoxyetylen 10, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen nêu trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 3, 10, và 35.

Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, thử nghiệm về tốc độ biến mất bọt được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 chỉ khác là lượng chế phẩm được sử dụng là 20ml. Tốc độ biến mất bọt được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để lượng bọt ban đầu giảm một nửa. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-7	Ví dụ so sánh 1-8	Ví dụ 1-13	Ví dụ 1-14
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	0,25	-	0,25	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	-	0,25	-	0,25
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	0,25	0,25	0,25	0,25
d-long não	-	-	0,005	-
d-borneol	-	-	-	0,005
Axit boric	0,2	0,2	0,2	0,2
Borac	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	300	390	160	100

Như được thể hiện trong bảng 6, thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa là 300 phút trong chế phẩm chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 (ví dụ so sánh 1-7), và 390 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 (ví dụ so sánh 1-8).

Mặt khác, lượng bột giảm một nửa chỉ trong thời gian 160 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 3, dầu thầu dầu polyoxyetylen 35, và long não (ví dụ 1-13), và chỉ trong thời gian 100 phút trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10, dầu thầu dầu polyoxyetylen 35, và borneol (ví dụ 1-14).

Ví dụ thử nghiệm 5

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột (5)

Như được thể hiện trong bảng 7, chế phẩm nước dùng cho mắt chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) (polysorbat 80) (ví dụ từ 1-15 đến 1-17 và ví dụ so sánh 1-9 và 1-10) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol và polysorbat 80 phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 3 và 10.

Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Tốc độ biến mất bột được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để lượng bột ban đầu giảm một nửa. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 1-9	Ví dụ 1-15	Ví dụ so sánh 1-10	Ví dụ 1-16	Ví dụ 1-17
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	0,05	0,05	-	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	-	-	0,2	0,2	0,2
l-menthol	-	0,1	-	0,01	0,1
Polysorbat 80	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	80	25	430	100	25

Như thấy rõ từ bảng 7, thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa được rút ngắn đáng kể trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa l-menthol cùng với dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 hoặc dầu thầu dầu polyoxyetylen 10, so với chế phẩm nước dùng cho mắt chỉ chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 hoặc dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 (ví dụ so sánh 1-9 và 1-10, và ví dụ 1-15 đến 1-17).

Ví dụ thử nghiệm 6

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột (6)

Như được thể hiện trong bảng 8, chế phẩm nước dùng cho mắt chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 làm thành phần (A) và chứa chất hoạt động bề mặt không phải thành phần (A) (polysorbat 80) (ví dụ 1-18 và 1-19) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol và polysorbat 80 phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 3 và 10.

Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, thử nghiệm về tốc độ biến mất bột được thực hiện theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Tốc độ biến mất bột được đánh giá bằng cách xác định thời gian cần thiết để lượng bột ban đầu giảm một nửa. Kết quả được thể hiện trong bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ 1-18	Ví dụ 1-19
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	0,1	0,05
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,1	0,1
l-menthol	0,02	0,01
Polysorbat 80	0,2	0,2
Axit boric	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7
Thời gian cần thiết để lượng bột giảm một nửa (phút)	25	50

Như được thể hiện trong bảng 8, đã phát hiện được rằng việc sử dụng l-menthol cùng với cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 rút ngắn đáng kể thời gian cần thiết để bột giảm đi một nửa.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng nếu terpenoit được sử dụng, tốc độ biến mất của bột tạo ra cũng được cải thiện đáng kể trong chế phẩm nước dùng cho mắt trong đó dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 được sử dụng kết hợp.

Ví dụ thử nghiệm 7

Thử nghiệm về tốc độ biến mất bột và lượng nhỏ giọt

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 9 sau đây (ví dụ 2-1 đến 2-3 và ví dụ so sánh 2-1 và 2-2) được điều chế bằng phương pháp chuẩn, và tốc độ biến mất bột và lượng nhỏ giọt được đánh giá. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol và polysorbat 80 phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và geraniol và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn nêu trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen nêu trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10.

Trước hết, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt với lượng 6,5ml được cho vào các lọ thuốc nhỏ mắt riêng biệt có dung tích 13ml làm bằng polyetylen terephthalat, và mỗi lọ được lắp ống nhỏ giọt làm bằng polyetylen tỷ trọng thấp để thu được lọ thuốc nhỏ mắt. Theo cách riêng biệt, tám giấy lọc được cho vào bình đo, bình đo được đậy nắp kín, và tổng trọng lượng (giá trị ban đầu) của tám giấy lọc và bình đo được xác định. Trong khi ống nhỏ giọt của mỗi lọ thuốc nhỏ mắt được giữ ở vị trí nằm ngang (lọ được quay sang một bên), một giọt chế phẩm nước dùng cho mắt này được cho vào bình đo. Sau đó, bình đo được đậy

nắp kín. Tổng trọng lượng của tấm giấy lọc mà chế phẩm nước dùng cho mắt này được hấp thụ vào và bình đo được xác định, và lượng (trọng lượng) của một giọt được xác định bằng cách lấy tổng trọng lượng xác định được trừ đi giá trị ban đầu. Quá trình này được lặp lại 10 lần, và sự thay đổi giữa 10 giọt được tính tiếp là độ lệch chuẩn (độ lệch chuẩn của lượng nhỏ giọt trước khi lắc).

Sau khi lọ chứa thuốc nhỏ mắt được lắc mạnh lên xuống 20 lần, chúng được để yên trong thời gian 10 phút. Sau đó, lượng (trọng lượng) của một giọt được xác định theo cách giống như như được mô tả ở trên, và sự thay đổi giữa 10 giọt được tính là độ lệch chuẩn (độ lệch chuẩn của lượng nhỏ giọt sau khi lắc).

Tỷ lệ thay đổi độ lệch chuẩn trước và sau khi lắc được xác định là tỷ lệ thay đổi mức độ biến thiên bằng công thức sau. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 9.

Tỷ lệ thay đổi mức độ biến thiên (lần) = độ lệch chuẩn sau khi lắc/độ lệch chuẩn trước khi lắc

Bảng 9

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 2-1	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,3	0,5	0,3	0,5	0,5
l-menthol	-	-	0,03	0,03	-
Geraniol	-	-	-	-	0,01
Polysorbat 80	0,3	-	0,3	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	-	0,5	-	0,5	0,5
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước tinh khiết (ml)	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH	7	7	7	7	7
Tỷ lệ thay đổi mức độ biến thiên (lần)	2,1 lần	2,7 lần	1,3 lần	1,1 lần	1,7 lần

Độ lệch chuẩn của lượng nhỏ giọt sau khi lắc là gấp khoảng hai lần so với trước khi lắc trong ví dụ so sánh 2-1, trong khi độ lệch chuẩn của lượng nhỏ giọt sau khi lắc chỉ gấp khoảng 1,3 lần so với trước khi lắc trong ví dụ 2-1. Cụ thể, đã phát hiện được rằng so với ví dụ so sánh 2-1, tỷ lệ thay đổi mức độ biến thiên là nhỏ hơn đáng kể trong ví dụ 2-1, cho thấy sự thay đổi lượng nhỏ giọt được ngăn chặn ngay cả sau khi lắc. Xu hướng tương tự cũng được quan sát khi so sánh ví dụ so sánh 2-2 với ví dụ 2-2 và ví dụ 2-3.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng với chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và terpenoit, lượng nhỏ giọt trong quá trình sử dụng được ổn định ngay cả khi chế phẩm này tạo bọt trong quá trình sử dụng do người sử dụng hoặc do nguyên nhân khác.

Ví dụ thử nghiệm 8

Thử nghiệm ngăn chặn sự tách lớp

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 10 sau đây (ví dụ 3-1 và ví dụ so sánh 3-1) được điều chế bằng phương pháp chuẩn, và sự tách lớp được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10. Cụ thể, tình trạng của chế phẩm nước dùng cho mắt này được khẳng định bằng cách quan sát bằng mắt ngay sau khi điều chế. Sau đó, 1ml mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt được cho vào các ống Eppendorf riêng biệt và ly tâm ở 6000G trong thời gian 3 phút bằng cách sử dụng máy ly tâm (MX-100 TOMY) để tách các chất có tỷ trọng khác nhau, và tình trạng của chế phẩm nước dùng cho mắt được khẳng định lại bằng cách quan sát bằng mắt sau khi ly tâm. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 3-1	Ví dụ 3-1
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,3	0,3
l-menthol	-	0,03
Axit boric	0,5	0,5
Borac	0,02	0,02
Propylen glycol	1	1
Nước tinh khiết	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Tổng lượng	100ml	100ml
Quan sát bằng mắt trước khi ly tâm	Không tách lớp	Không tách lớp
Quan sát bằng mắt sau khi ly tâm	tách lớp	Không tách lớp

Cả hai chế phẩm nước dùng cho mắt đều là chất lỏng đục đồng nhất khi tình trạng của chế phẩm nước dùng cho mắt này được khẳng định bằng cách quan sát bằng mắt ngay sau khi điều chế (trước khi ly tâm). Tuy nhiên, theo quan sát bằng mắt tình trạng của chế phẩm nước dùng cho mắt sau khi ly tâm, đã khẳng định được rằng chế phẩm nước dùng cho mắt của ví dụ so sánh 3-1 bị tách thành phần dung dịch nước trong suốt và chất rắn màu trắng được cho là dầu thầu dầu polyoxyetylen 10. Mặt khác, chế phẩm nước dùng cho mắt của ví dụ 3-1 là chất lỏng đục đồng nhất cả trước và sau khi ly tâm mà không quan sát được chất kết tủa. Từ điều này, đã khẳng định được rằng sự tách lớp được ngăn chặn và mỗi thành phần có mặt đồng nhất trong chế phẩm nước dùng cho mắt của ví dụ 3-1.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng mặc dù có độ tan trong nước tương đối thấp, dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 có khả năng bị tách lớp thấp bất ngờ trong chế phẩm nước dùng cho mắt nếu sử dụng kết hợp với l-menthol, chất này cũng có độ tan trong nước thấp.

Ví dụ thử nghiệm 9

Thử nghiệm xác định cỡ hạt

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 11 sau đây (ví dụ 3-2 và ví dụ so sánh 3-2) được điều chế bằng phương pháp chuẩn, và cỡ hạt trong mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt này được xác định bằng cách sử dụng thiết bị xác định cỡ hạt (FPAR-1000 (Otsuka Electronics Co., Ltd.)). Thử nghiệm này sử dụng l-menthol phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn nêu trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10. Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 11.

Điều kiện xác định chi tiết là như sau.

Điều kiện xác định

Nhiệt độ 25°C

Giá trị không xác định được: tự động (10% hoặc 25%)

Đầu dò dung dịch đậm đặc

Thời gian xác định 180 giây

Số lần lặp lại 1

Cắt bột 10 lần (giới hạn trên: 10%, giới hạn dưới: 1000%)

Điều chỉnh lượng ánh sáng

Lượng ánh sáng homodyne tối ưu 30000 lần đếm/giây

Tối đa 50000 lần đếm/giây

Tối thiểu 10000 lần đếm/giây

Kỹ thuật phân tích

Marquardt (lamda: 1000, số lần lặp: 1000)

Bảng 11

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 3-2	Ví dụ 3-2
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,15	0,15
l-menthol	-	0,02
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	0,15	0,15
Axit boric	0,5	0,5
Borac	0,05	0,05
Nước tinh khiết	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Tổng lượng	100ml	100ml

Cỡ hạt trung bình của ví dụ so sánh 3-2 là khoảng 1,4 lần cỡ hạt trung bình của ví dụ 3-2. Thử nghiệm này được thực hiện để xác định cỡ hạt của mixen trong chế phẩm nước dùng cho mắt trong đó độ tan được cải thiện bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt không ion (dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60) ngoài dầu thầu dầu polyoxyetylen 10. Do mixen có kích thước hạt nhỏ hơn được cho là ít có khả năng kết hợp, và do đó sự tách lớp có xu hướng không xảy ra, có thể nói rằng sự tách lớp có khả năng xảy ra trong ví dụ 3-2 thấp hơn so với trong ví dụ so sánh 3-2.

Ví dụ thử nghiệm 10

Thử nghiệm về sự giảm nồng độ terpenoit theo thời gian

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 12 sau đây (ví dụ 4-1 và ví dụ so sánh 4-1 và 4-2) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt này được cho vào các lọ chứa thuốc nhỏ mắt riêng

biệt được làm bằng polyetylen terephtalat (sau đây được gọi là PET) và thử nghiệm được thực hiện để khẳng định sự thay đổi nồng độ menthol. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn của “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 10 và 35.

Trước hết, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt (ví dụ 4-1 và ví dụ so sánh 4-1 và 4-2) với lượng 10ml được cho vào các lọ chứa thuốc nhỏ mắt dung tích 10ml riêng biệt được làm bằng PET và mỗi lọ được lắp và bịt kín bằng ống nhỏ giọt được làm bằng polyetylen tỷ trọng thấp. Tương tự, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt với lượng 10ml được cho vào các ampun thủy tinh dung tích 10ml riêng biệt (đồ chứa bằng thủy tinh) và bịt kín. Chế phẩm nước dùng cho mắt đựng trong đồ chứa bằng thủy tinh được sử dụng làm mẫu đối chứng do chúng được cho là hầu như không hấp thụ menthol và lượng menthol tổn hao do bay hơi thấp hơn hoặc có đặc tính tương tự.

Các mẫu được bảo quản (theo cách sao cho các lọ thủy tinh được đặt ở vị trí thẳng đứng và lọ chứa thuốc nhỏ mắt được đặt ở vị trí đảo ngược) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian ba ngày, và tiếp đó nồng độ menthol trong mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt này được xác định bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký khí. Lượng menthol tổn hao so với mẫu đối chứng được tính bằng cách lấy nồng độ menthol trong lọ thủy tinh (đối chứng) trừ đi nồng độ menthol trong lọ chứa thuốc nhỏ mắt đối với mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt có thành phần giống nhau. Tỷ lệ của lượng menthol tổn hao trong ví dụ 4-1 và ví dụ so sánh 4-2 so với lượng menthol tổn hao trong ví dụ so sánh 4-1 được tính. Lượng menthol tổn hao trong ví dụ so sánh 4-1 được xác định là 100.

Kết quả này cũng được thể hiện trong bảng 12.

Bảng 12

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ 4-1	Ví dụ so sánh 4-1	Ví dụ so sánh 4-2
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,15	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	-	-	0,15
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	0,15	0,3	0,15
l-menthol	0,02	0,02	0,02
Axit boric	0,5	0,5	0,5
Borac	0,05	0,05	0,05
Axit clohydric	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Natri hydroxit	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Tổng lượng	100ml	100ml	100ml
Độ pH	7,3	7,3	7,3
Tỷ lệ lượng menthol tổn hao so với lượng menthol tổn hao của ví dụ so sánh 4-1 được xác định là 100	73	100	85

Nếu được đựng trong lọ chứa thuốc nhỏ mắt, chế phẩm nước dùng cho mắt (ví dụ 4-1) chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 làm chất hoạt động bề mặt có lượng menthol tổn hao giảm đáng kể so với chế phẩm nước dùng cho mắt (ví dụ so sánh 4-1) chỉ

chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 làm chất hoạt động bề mặt. Nếu được đựng trong lọ chứa thuốc nhỏ mắt, chế phẩm nước dùng cho mắt (ví dụ so sánh 4-2) chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 thay vì dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 không có tác dụng ngăn chặn sự giảm nồng độ menthol theo thời gian cao bằng ví dụ 4-1 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10.

Ví dụ thử nghiệm 11

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản (1)

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 13 sau đây (ví dụ 5-1 và ví dụ so sánh từ 5-1 đến 5-3) được điều chế bằng phương pháp chuẩn, và thử nghiệm về hiệu quả bảo quản được thực hiện đối với mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt này. Cụ thể, *Staphylococcus aureus* (ATCC6538) được cấy trên bề mặt của môi trường thạch nghiêng casein đậu nành và nuôi cấy ở nhiệt độ 33°C trong thời gian 24 giờ. Tế bào nuôi cấy được thu hoạch vô trùng bằng cách sử dụng vòng platin và tạo hỗn dịch trong lượng thích hợp của dung dịch nước muối sinh lý vô trùng để thu được hỗn dịch vi khuẩn chứa tế bào sống ở mật độ 1×10^5 CFU/ml. Việc đếm số tế bào sống trong hỗn dịch được xác định bằng cách nuôi cấy riêng rẽ. Sau đó, chế phẩm nước dùng cho mắt được lọc tiệt trùng, và mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt với lượng 10ml được cho vào các ống hình nón CORNIA hình nón dung tích 15ml riêng rẽ (PET). Hỗn dịch vi khuẩn *Staphylococcus aureus* (đã tạo huyền phù trong nước muối sinh lý) được cấy vào mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt theo cách sao cho số tế bào sống (nồng độ cuối) là khoảng 10^3 CFU/ml (3 log), và khuấy kỹ để thu được mẫu. Các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 23°C trong thời gian ba ngày trong khi được che để tránh ánh sáng. Sau khi hết thời gian 3 ngày, mỗi mẫu chứa tế bào sống được điều chỉnh để có nồng độ thích hợp để đếm, và số tế bào sống được xác định bằng phương pháp lọc sử dụng màng lọc. Số tế bào sống ngay sau khi cấy và số tế bào sống sau thời gian ba ngày bảo quản trong mỗi mẫu được so sánh, và mức độ giảm số tế bào sống được tính là sự giảm theo loga. Việc nuôi cấy vi khuẩn

để đếm được thực hiện ở nhiệt độ 33°C trong thời gian ba ngày. Thử nghiệm này sử dụng l-menthol phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn của “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong tài liệu: “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003” và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 10 và 35. Kết quả thử nghiệm cũng được thể hiện trong bảng 13.

Bảng 13

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ 5-1	Ví dụ so sánh 5-1	Ví dụ so sánh 5-2	Ví dụ so sánh 5-3
l-menthol	0,02	0,02	-	0,02
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,15	-	0,15	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	-	-	-	0,15
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	0,15	0,3	0,15	0,15
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit clohydric	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Natri hydroxit	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại	Lượng còn lại
Tổng lượng	100ml	100ml	100ml	100ml
Độ pH	7,3	7,3	7,3	7,3
Mức độ giảm theo log	3,1	0,5	1,6	1,8

Sự giảm nhẹ số tế bào sống được quan sát trong ví dụ so sánh 5-1 chỉ chứa menthol. Sự giảm số tế bào sống là 1,6 log trong ví dụ so sánh 5-2 chỉ chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10. Mặt khác, ví dụ 5-1 chứa cả menthol và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 có hiệu quả bảo quản cao nên vi khuẩn bị chết. Hiệu quả bảo quản cao này không được quan sát trong ví dụ so sánh 5-3 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 thay cho dầu thầu dầu polyoxyetylen 10.

Ví dụ thử nghiệm 12

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản (2)

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 14 sau đây (ví dụ 5-2 và 5-3 và ví dụ so sánh 5-4 và 5-5) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, số tế bào sống ngay sau khi cấy *Staphylococcus aureus* và số tế bào sống sau thời gian bảy ngày bảo quản trong mỗi mẫu được so sánh để tính sự giảm số tế bào sống theo mức giảm log theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 11. Việc nuôi cấy vi khuẩn để đếm được thực hiện ở nhiệt độ 33°C. Thử nghiệm này sử dụng d-long não phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và geraniol và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn của Japanese Pharmaceutical Excipients 2003. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 và trong đó số mol trung bình của etylen oxit tương ứng là 10 và 35. Kết quả thử nghiệm cũng được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 14

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

	Ví dụ so sánh 5-4	Ví dụ 5-2	Ví dụ so sánh 5-5	Ví dụ 5-3
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	-	0,025	-	0,4
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	-	-	0,4	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	0,175	0,15	0,5	0,5
d-long não	-	-	0,05	0,05
Geraniol	0,003	0,003	-	-
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,05	0,05	0,05	0,05
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Axit clohydric	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Độ pH	7,3	7,3	7,3	7,3
Mức độ giảm theo log	3,7	4,7	1,9	2,5

Như thấy rõ từ bảng 14, ví dụ 5-2 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và geraniol có sự giảm đáng kể số tế bào sống so với ví dụ so sánh 5-4 chỉ chứa geraniol, cho thấy hiệu quả bảo quản cao. Ngoài ra, ví dụ 5-3 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và d-long não có sự giảm đáng kể số tế bào sống so với ví dụ so sánh 5-5 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 và d-long não, cho thấy hiệu quả bảo quản cao.

Từ các kết quả trên đây, đã khẳng định được rằng hiệu quả bảo quản cao đối với *Staphylococcus aureus* đạt được nếu terpenoit được sử dụng cùng với dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12.

Ví dụ thử nghiệm 13

Thử nghiệm về hiệu quả bảo quản (3)

Chế phẩm nước dùng cho mắt được thể hiện trong bảng 15 sau đây (ví dụ 5-4 và ví dụ so sánh 5-6) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Khi sử dụng các chế phẩm nước dùng cho mắt này, số tế bào sống ngay sau khi cấy *Staphylococcus aureus* và số tế bào sống ngay sau khi cấy *E.coli* được so sánh với số tế bào sống sau khi bảo quản trong mỗi mẫu để tính sự giảm số tế bào sống theo sự giảm log theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 11. Việc nuôi cấy vi khuẩn để đếm được thực hiện ở nhiệt độ 33°C trong thời gian ba ngày đối với *Staphylococcus aureus* và trong thời gian bảy ngày đối với *E.coli*. Thử nghiệm này sử dụng dầu khuynh diệp phù hợp với tiêu chuẩn của Dược điển Nhật, sửa đổi lần thứ 15, và dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60 phù hợp với tiêu chuẩn của “Japanese Pharmaceutical Excipients 2003”. Thử nghiệm này cũng sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 phù hợp với tiêu chuẩn của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 và trong đó số mol trung bình của etylen oxit là 10. Kết quả thử nghiệm cũng được thể hiện trong bảng 15 sau đây.

Bảng 15

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

		Ví dụ so sánh 5-6	Ví dụ 5-4
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10		-	0,025
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60		00,175	0,15
Dầu khuynh diệp		0,003	0,003
Axit boric		0,5	0,5
Borac		0,05	0,05
Natri hydroxit		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Axit clohydric		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết		lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Độ pH		7,3	7,3
Mức độ giảm theo loga	<i>Staphylococcus aureus</i> (3 ngày)	2,5	3,3
	<i>E.coli</i> (7 ngày)	0	0,3

Như thấy rõ từ bảng 15, ví dụ 5-4 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu khuynh diệp có sự giảm đáng kể số tế bào *Staphylococcus aureus* so với ví dụ so sánh 5-6 chỉ chứa dầu khuynh diệp, chứng tỏ hiệu quả bảo quản cao. Trong ví dụ 5-4 chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu khuynh diệp, sự giảm số tế bào *E.coli* được quan sát, trong khi không ảnh hưởng đến số tế bào *E.coli* được quan sát trong ví dụ so sánh 5-6 chỉ chứa dầu khuynh diệp.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng hiệu quả bảo vệ cao đã đạt được không chỉ đối với *Staphylococcus aureus* mà còn đối với *E.coli* nếu terpenoit được sử dụng cùng với dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12.

Ví dụ thử nghiệm 14

Thử nghiệm về cảm giác

Chế phẩm nước dùng cho mắt có thành phần được thể hiện trong bảng 16 (ví dụ 6-1 và ví dụ so sánh 6-1) được điều chế và đánh giá cảm giác mát lạnh theo thang điểm tương tự trực quan (visual analogue scale: VAS). Cụ thể, mỗi chế phẩm nước dùng cho mắt được nhỏ giọt vào mắt của sáu thành viên, và nhỏ lên các tấm đánh giá triệu chứng chủ quan, các thành viên ghi lại mức độ cảm giác mát lạnh mà họ cảm nhận được ngay sau khi nhỏ và ở thời gian 5 phút sau khi nhỏ. Sau đó, cường độ của các triệu chứng chủ quan được xác định theo chiều dài (cm) dựa trên tấm đánh giá triệu chứng chủ quan, và chiều dài (cm) được sử dụng làm điểm số cảm giác mát lạnh: độ dài là 0cm nếu không thấy cảm giác mát lạnh, 5cm nếu có cảm giác mát lạnh, và 10cm cảm nhận rõ cảm giác mát lạnh. Cảm giác mát lạnh được đánh giá bằng cách tính điểm số trung bình của sáu thành viên ngay sau khi nhỏ và điểm số trung bình của sáu thành viên ở thời gian 5 phút sau khi nhỏ. Kết quả được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16

Đơn vị (% trọng lượng/thể tích)

		Ví dụ 6-1	Ví dụ so sánh 6-1
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10		0,05	-
l-menthol		0,01	0,01
Polysorbat 80		0,45	0,5
Natri clorua		0,4	0,4
Kali clorua		0,1	0,1
Axit boric		1	1
Borac		0,1	0,1
Nước tinh khiết (ml)		Lượng còn lại	Lượng còn lại
Độ pH		7,15	7,15
Điểm số cảm giác mát lạnh	Ngay sau khi nhỏ cho mắt	7,5	6,9
	5 phút sau khi nhỏ cho mắt	5,4	3,0

Như được thể hiện trong bảng 16, điểm số cảm giác mát lạnh của cả hai chế phẩm là giống nhau ngay sau khi nhỏ; tuy nhiên, trong chế phẩm nước dùng cho mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10, vẫn thấy rõ cảm giác mát lạnh ở thời gian 5 phút sau khi nhỏ.

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng chế phẩm nước dùng cho mắt theo sáng chế chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và terpenoit có tác dụng duy trì cảm giác mát lạnh của terpenoit.

Ví dụ điều chế

Theo các công thức được thể hiện trong các bảng 17 và 18, thuốc nhỏ mắt (ví dụ điều chế từ 1 đến 7), thuốc rửa mắt (ví dụ điều chế 8), dung dịch để đeo kính áp tròng (ví dụ điều chế 9), và dung dịch đa năng dùng cho kính áp tròng

(ví dụ điều chế 10) được điều chế bằng phương pháp chuẩn. Đơn vị của áp suất thẩm thấu là mOsm (miliosmol).

Bảng 17

Đơn vị: g/100ml	Ví dụ điều chế				
	1	2	3	4	5
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	0,050	-	0,400	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,100	0,050	0,100	0,500	0,350
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	-	-	0,500	0,085	-
l-menthol	0,010	-	0,040	0,015	0,020
d-long não	0,005	-	0,010	-	-
d-borneol	0,003	-	-	0,015	0,001
Geraniol	-	0,005	0,003	-	0,001
Neostigmin metylsulfat	-	0,010	-	-	-
Tetrahydrozolin hydroclorua	0,010	-	-	-	-
Clopheniramin maleat	0,030	0,015	0,010	-	0,030
Natri azulen sulfonat	-	-	-	-	0,020
Berberin sulfat	-	-	-	-	0,005
Dikali glyxyrhizat	0,250	-	-	-	-
Pyridoxin hydroclorua	0,100	0,100	0,050	-	-
Axit aminoetylsulfonic	-	-	0,500	-	-
Natri chondroitin sulfat	0,100	0,500	0,500	-	0,500
Natri edetat	0,010	0,010	-	-	0,050
Natri clorua	-	-	-	0,450	-
Kali clorua	-	-	-	0,080	-
Axit boric	1,500	1.800	1,000	-	1,500
Borac	0,500	0,350	0,050	-	0,300
Hydroxyetyl xenluloza	-	-	-	0,250	-
Hydroxypropyl metylxenluloza	-	-	-	0,250	-

Glyxerin	-	-	-	0,100	-
Poloxame 407	-	0,100	-	-	-
Polysorbat 80	0,500	-	0,300	0,500	0,200
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	-	0,200	-	-	0,500
Kali sorbat	-	0,050	-	-	-
Dibutylhydroxytoluen	-	-	-	-	0,001
Clobutanol	-	-	0,150	-	-
Axit clohydric	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Natri hydroxit	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Tổng lượng	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Độ pH	7,00	7,0	5.8	7,5	7,0
Áp suất thẩm thấu	370	300	300	360	350

Bảng 18

Đơn vị: g/100ml	Ví dụ điều chế				
	6	7	8	9	10
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	0,500	0,200	-	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,010	0,020	0,100	0,050	0,100
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	-	-	-	-	0,100
l-menthol	0,030	0,050	0,002	0,025	0,010
d-long não	-	-	-	-	-
d-borneol	-	-	0,001	-	-
Geraniol	-	0,002	-	-	-
Dikali glyxyrhizat	-	-	-	0,025	-
Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	0,010	-
Tocopherol axetat	-	-	-	0,005	-
Axit aminoetylsulfonic	-	-	-	0,020	-
Natri chondroitin sulfat	-	0,500	-	0,040	-
Natri edetat	-	0,004	-	0,050	-
Natri clorua	0,400	0,300	0,450	-	0,700
Kali clorua	0,080	0,100	0,100	-	0,050
Dinatri hydro phosphat	-	-	0,150	-	0,150
Natri dihydro phosphat	-	-	0,050	-	0,200
Axit boric	1,000	1,100	-	1,200	-
Borac	0,200	0,300	-	0,300	-
Hydroxyetyl xenluloza	0,050	-	-	-	-
Hydroxypropyl metylxenluloza	-	-	0,100	0,300	-
Poloxame 407	0,050	-	-	-	-
Polysorbat 80	-	-	0,300	0,500	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60	0,300	0,300	-	-	0,300
Kali sorbat	0,050	0,080	-	-	-

Polyhexametylen diguanua	-	-	-	-	0,0001
Etanol	0,100	-	-	-	-
Axit clohydric	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Độ pH	7,4	7,5	6,2	7,0	7,5
Áp suất thẩm thấu	350	360	300	350	290

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nước dùng cho mắt chứa (A) dầu thầu dầu polyoxyetylen, trong đó số mol trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 2 đến 12 và (B) terpenoit.
2. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó thành phần (A) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 và dầu thầu dầu polyoxyetylen 10.
3. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tổng lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 phần trọng lượng cho 100 phần trọng lượng của tổng lượng thành phần (A).
4. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt không ion không phải thành phần (A).
5. Chế phẩm nước dùng cho mắt theo điểm 3, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt không ion không phải thành phần (A).