



(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) 
1-0021708

(51)⁷ **A61K 31/427, 9/08, 47/10, 47/34, A61P (13) B**
27/02

(21) 1-2015-03095	(22) 30.01.2014
(86) PCT/JP2014/052040 30.01.2014	(87) WO2014/119642A1 07.08.2014
(30) 2013-017877 31.01.2013 JP	
2013-171433 21.08.2013 JP	
(45) 25.09.2019 378	(43) 26.10.2015 331
(73) SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)	
3-1-9, Kawara-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0048, Japan	
(72) SHIKAMURA, Yuko (JP), HIGASHIMURA, Yuka (JP)	
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)	

(54) **CHẾ PHẨM LỎNG CHỨA NƯỚC, DUNG DỊCH DÙNG TRONG NHẤN KHOA VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH DUNG DỊCH NÀY**

(57) Sáng chế đề cập chế phẩm lỏng chứa nước có tính ổn định cao đối với ánh sáng và nhiệt, chế phẩm này chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và tyloxapol hoặc octoxynol. Sáng chế cũng đề cập đến chất làm ổn định để sử dụng cho chế phẩm lỏng này nêu trên, dung dịch dùng trong nhấn khoa, và phương pháp làm ổn định dung dịch này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và chế phẩm lỏng chứa nước được làm ổn định chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã có báo cáo rằng axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic là thuốc có tác dụng chủ vận thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxison δ (sau đây được gọi là PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)) (xem tài liệu sáng chế 1). Ngoài ra, đã có báo cáo rằng axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó (sau đây đôi khi được gọi là hợp chất A) là chất đối kháng PPAR δ và hữu ích làm chất thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào biểu mô tuyến sụn mi hoặc tế bào biểu mô giác mạc (xem tài liệu sáng chế 2).

Các tác giả sáng chế đã xác nhận về quy trình phát triển chế phẩm lỏng chứa nước chứa hợp chất A rằng hợp chất A trên thực tế không tan trong nước, cực kì không ổn định với ánh sáng trong dung dịch nước, và trở nên không ổn định với nhiệt phụ thuộc vào sự kết hợp với chất phụ gia. Trên thực tế, điều này đã được thể hiện qua sự ổn định nhiệt của hợp chất A trong dung dịch nước giảm mạnh khi polysorbat 80 thông thường được sử dụng rộng rãi làm chất làm ổn định cho các thuốc kém hòa tan được bổ sung (xem ví dụ thử nghiệm 2, ví dụ so sánh 1 dưới đây).

Để tận dụng hoàn toàn tác dụng dược lý tốt của chế phẩm lỏng chứa nước chứa hợp chất A, quan trọng là đảm bảo tính hòa tan trong nước của nó, và bền với ánh sáng và nhiệt trong suốt các bước điều chế và các quá trình phân phối, trong khi sử dụng, và trong thời gian dài sau khi để hờ. Tuy nhiên, chưa có báo cáo nào về tính ổn định và sự làm ổn định hợp chất A đối với ánh sáng và nhiệt.

Nói chung, vì sự làm ổn định thuốc bị ảnh hưởng không chỉ bởi các đặc tính vật lý và các đặc tính hóa học thực đối với thuốc, mà còn các đặc tính của thuốc, các đặc tính vật lý và các đặc tính hóa học của các chất phụ gia được sử dụng, phương pháp kết hợp của nó và tương tự, không dễ để phổ biến phương pháp điều chế của nó.

JP 11-228404 A chỉ bộc lộ việc sử dụng tyloxapol làm chất ổn định nhiệt tùy chọn, mà có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit amin, axit benzoic và nicotinamit, cho dipivefrin trong chế phẩm lỏng dạng nước.

WO 2004/064828 A1 chỉ bộc lộ việc sử dụng polyme loại rượu alkyl aryl polyete như tyloxapol hoặc este axit béo polyetylen glycol như polyetylen glycol monostearat làm chất ổn định nhiệt cho axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)-phenylaxetic (ví dụ, bromfenac (tên gọi chung)) trong chế phẩm lỏng dạng nước.

JP 2010-540682 A mô tả dược phẩm bao gồm: chất ức chế calcineurin (cụ thể là, xyclosporin A) hoặc chất ức chế mTOR; chất hoạt động bề mặt thứ nhất với chỉ số HLB lớn hơn khoảng 10; và chất hoạt động bề mặt thứ hai với chỉ số HLB là lớn hơn khoảng 13, trong đó sự khác biệt tuyệt đối giữa chỉ số HLB của chất hoạt động bề mặt thứ nhất và chất hoạt động bề mặt thứ hai là lớn hơn khoảng 3, và trong đó dạng chế phẩm được trộn các mixen.

JP 2-286627 A chỉ bộc lộ việc sử dụng octoxynol 40 làm chất ổn định cho thuốc chứa chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, mà là thuốc chống viêm không steroid chứa nhóm -COOH (NSAID) (cụ thể là, ketorolac) và chất bảo quản amoni bậc 4 (ví dụ, benzalkoni clorua (BAC)).

JP 2005-247800 A chỉ bộc lộ việc sử dụng rượu như etanol, propylen glycol, glyxerol hoặc clobutanol làm chất ổn định cho tổ hợp của pranoprofen với vitamin hòa tan trong nước (cụ thể là, xyanocobalamin hoặc pyridoxin hydroclorua) trong chế phẩm lỏng dạng nước.

WO 02/067977 A1 chỉ bộc lộ việc sử dụng rượu polyhydric như glyxerol, propylen glycol, mannitol, hoặc sorbitol làm chất ổn định (độ ổn định lưu trữ lâu dài) cho CPB-I (ví dụ, annexin V) trong chế phẩm lỏng dạng nước.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 03/033493

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008/143254

Tài liệu sáng chế 3: JP 11-228404 A

Tài liệu sáng chế 4: WO 2004/064828 A1

Tài liệu sáng chế 5: JP 2010-540682 A

Tài liệu sáng chế 6: JP 2-286627 A

Tài liệu sáng chế 7: JP 2005-247800 A

Tài liệu sáng chế 8: WO 02/067977 A1

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic có tính ổn định cao đối với ánh sáng và nhiệt.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành những nghiên cứu sâu rộng nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên và nhận thấy rằng tính ổn định đối với ánh sáng và nhiệt của hợp chất A trong chế phẩm chứa hợp chất A làm hoạt chất được cải thiện đáng kể bằng cách bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol vào chế phẩm. Các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng tính ổn định của hợp chất A đối với nhiệt được nâng cao thêm bằng cách bổ sung rượu (ví dụ, glyxerin, rượu đường, glycol, etanol v.v.) ngoài tyloxapol hoặc octoxynol, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Do vậy, sáng chế đề xuất:

1. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối dược dụng của nó, và tyloxapol hoặc octoxynol.
2. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối dược dụng của nó, và tyloxapol.

3. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và octoxynol.
4. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.
5. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục 1, 2 hoặc 4 nêu trên, trong đó tyloxapol có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,01% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.
6. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục 1, 3 hoặc 4 nêu trên, trong đó octoxynol có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,01% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.
7. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm lỏng chứa nước này còn chứa rượu.
8. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục 7, trong đó rượu có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,1% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.
9. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục 7 hoặc 8 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, rượu đường, glycol và etanol.
10. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục 7 hoặc 8 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, manitol, propylen glycol và etanol.
11. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục 7 hoặc 8 nêu trên, trong đó rượu bao gồm propylen glycol.
12. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11 nêu trên, chế phẩm này có hệ số truyền ở bước sóng 600nm không thấp hơn 98%.

13. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12 nêu trên, chế phẩm này là dùng cho nhãn khoa.
14. Chế phẩm lỏng chứa nước theo mục 13 nêu trên, chế phẩm này là dung dịch dùng trong nhãn khoa.
15. Dung dịch dùng trong nhãn khoa chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, tyloxapol, và propylen glycol.
16. Dung dịch dùng trong nhãn khoa chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, octoxynol, và propylen glycol.
17. Chất làm ổn định được sử dụng cho chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và chứa tyloxapol hoặc octoxynol, để làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm lỏng đối với ánh sáng và nhiệt.
18. Chất làm ổn định được sử dụng cho chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và chứa tyloxapol, để làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm lỏng đối với ánh sáng và nhiệt.
19. Chất làm ổn định được sử dụng cho chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và chứa octoxynol, để làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm lỏng đối với ánh sáng và nhiệt.
20. Chất làm ổn định theo mục bất kỳ trong số các mục từ 17 đến 19, trong đó chất làm ổn định này còn chứa rượu.

21. Chất làm ổn định theo mục 20 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, rượu đường, glycol và etanol.
22. Chất làm ổn định theo mục 21 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, manitol, propylen glycol và etanol.
23. Chất làm ổn định theo mục 21 nêu trên, trong đó rượu bao gồm propylen glycol.
24. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung adding tyloxapol hoặc octoxynol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó.
25. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung tyloxapol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó.
26. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung octoxynol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó.
27. Phương pháp làm ổn định theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 26, còn bao gồm bước bổ sung rượu.
28. Phương pháp làm ổn định theo mục 27 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, rượu đường, glycol và etanol.
29. Phương pháp làm ổn định theo mục 27 nêu trên, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, manitol, propylen glycol và etanol.

30. Phương pháp làm ổn định theo mục 27 nêu trên, trong đó rượu bao gồm propylen glycol.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm lỏng chứa nước chứa hợp chất A hữu ích làm chất điều trị cho các bệnh về mắt như loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô giác mạc, khô mắt và các bệnh tương tự khác, và có tính ổn định cao đối với ánh sáng và nhiệt có thể được đề xuất. Ngoài ra, sự bổ sung tyloxapol, octoxynol có tác dụng nâng cao tính ổn định của dung dịch nước chứa hợp chất A đối với ánh sáng và nhiệt, và cũng nâng cao tính hòa tan của hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn nữa như dưới đây.

Trong bản mô tả của sáng chế, trừ phi được chỉ định cụ thể, % trọng lượng/thể tích có nghĩa là phần trăm trọng lượng trên thể tích theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia), xuất bản lần thứ 16. Trừ phi được chỉ định cụ thể, thấu kính tiếp xúc bao gồm thấu kính tiếp xúc bất kỳ như dạng cứng, dạng cứng có khả năng thấm thấu oxy, dạng mềm và tương tự.

Vì chế phẩm lỏng theo sáng chế là hữu ích làm chất thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào biểu mô tuyến sụn mi hoặc tế bào biểu mô giác mạc nhờ tác dụng chủ vận PPAR δ của hợp chất A, nó có thể được sử dụng để điều trị các bệnh về mắt như loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô giác mạc, khô mắt và các bệnh tương tự khác.

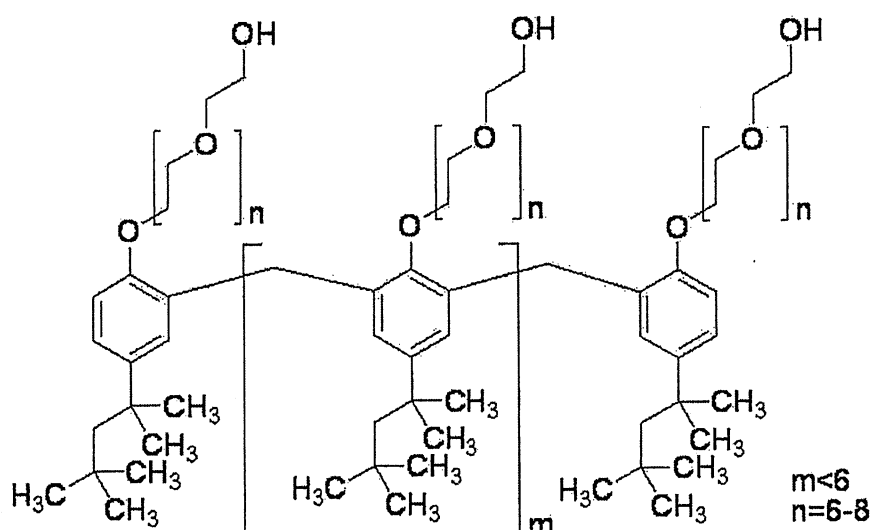
Hợp chất A được sử dụng trong sáng chế bao gồm muối được dụng bất kỳ. Các ví dụ về muối được dụng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối với bazơ vô cơ như natri, kali, canxi, magie, nhôm và tương tự, muối amoni, các muối với bazơ hữu cơ như metylamin, trietylamin, dietylamin, morpholin, piperazin, pyrrolidin, picolin, etanolamin, lysin, arginin và các bazơ khác. Hợp chất A có thể được tạ ra theo phương pháp được mô tả trong WO 03/033493.

Trong chế phẩm lỏng theo sáng chế, tỷ lệ của hợp chất A cần được bổ sung không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là có thể đạt được hiệu quả của sáng chế. Ví dụ, giới hạn dưới thường vào khoảng 0,00001% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là

khoảng 0,0001% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,0002% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên khoảng 0,001% trọng lượng/thể tích, tốt nhất là khoảng 0,005% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên nói chung vào khoảng 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.

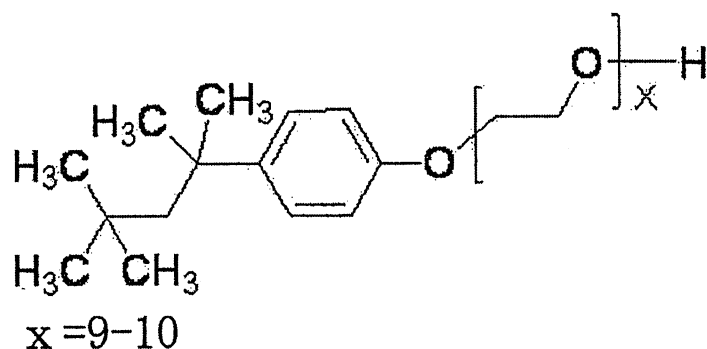
Chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol vào hợp chất A. Hơn nữa, chế phẩm lỏng chứa hợp chất A bền với ánh sáng và nhiệt có thể được tạo ra bằng cách bổ sung rượu nếu cần.

Tyloxapol là hợp chất có công thức sau đây:



Đôi khi được gọi là formaldehyt, polyme với voxiran và 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenol, Saperinon. Ví dụ, nó được bán dưới tên sản phẩm Tyloxapol USP tại Ruger Chemical Co., Inc.

Octoxynol là hợp chất có công thức sau đây:



Đôi khi được gọi là α -[4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenyl]- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl), polyetylen glycol p-isooctylphenyl ete, Triton X 100. Ví dụ, được bán dưới tên sản phẩm Triton(R)X-100 tại Nacalai Tesque.

Tất nhiên, từ khía cạnh sử dụng làm dung dịch dùng trong nhãn khoa, tyloxapol là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng tyloxapol cần được sử dụng cho chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể được xác định một cách thích hợp theo lượng hợp chất A cần được bổ sung. Giới hạn dưới của tyloxapol nói chung vào khoảng 0,001% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên nói chung vào khoảng 1,0% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.

Chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể sử dụng, ngoài tyloxapol, các chất hoạt động bề mặt thông thường khác sử dụng cho mắt ở dạng kết hợp thích hợp, miễn là tính ổn định của hợp chất A không bị suy giảm.

Lượng octoxynol cần được sử dụng cho chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể được xác định một cách thích hợp theo lượng hợp chất A được sử dụng. Giới hạn dưới của octoxynol nói chung vào khoảng 0,001% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên nói chung vào khoảng 1,0% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.

Chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể sử dụng, ngoài octoxynol, các chất hoạt động bề mặt thông thường khác sử dụng cho mắt ở dạng kết hợp thích hợp, miễn là tính ổn định của hợp chất A không bị suy giảm.

Các ví dụ về rượu cần được sử dụng cho chế phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm các rượu polyhydric như glyxerin và tương tự; các rượu đường như manitol, sorbitol và tương tự; các glycol (rượu dihydric) như etylen glycol, propylen glycol, trimetylen glycol, 1,2-butylen glycol, 1,3-butylen glycol, 2,3-butylen glycol, isopren glycol, 1,2-pentylen glycol, 1,2-hexylen glycol, octylen glycol, dietylen glycol, trietylen glycol, dipropylen glycol, polyetylen glycol và các chất khác; các rượu

monohydric như etanol và các rượu khác, và tương tự. Được ưu tiên là glyxerin, manitol hoặc propylen glycol, đặc biệt ưu tiên propylen glycol. Một loại trong số các rượu nêu trên có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc hai hoặc nhiều loại rượu có thể được kết hợp sử dụng một cách thích hợp. Lượng rượu cần được bổ sung có thể được xác định một cách thích hợp theo loại rượu, lượng hợp chất A, tyloxapol và octoxynol cần được bổ sung và tương tự. Giới hạn dưới thường vào khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên thường vào khoảng 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là khoảng 5% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng.

Một phương án ưu tiên của chế phẩm lỏng theo sáng chế là chế phẩm lỏng chứa hợp chất A, tyloxapol và propylen glycol.

Phương án ưu tiên khác của chế phẩm lỏng theo sáng chế là chế phẩm lỏng chứa hợp chất A, octoxynol và propylen glycol.

Độ pH thích hợp của chế phẩm lỏng theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào vị trí sử dụng, dạng liều dùng và tương tự. Để sử dụng làm dung dịch dùng trong nhãn khoa, độ pH thường nằm trong khoảng từ khoảng 6,0 đến khoảng 8,6.

Độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng chất đệm nêu dưới đây, chất điều chỉnh độ pH và tương tự và theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, các loại chất đệm, chất điều chỉnh độ pH và tương tự được sử dụng không ảnh hưởng đến tính ổn định của hợp chất A trong chế phẩm lỏng.

Trong bản mô tả của sáng chế, bền với ánh sáng và nhiệt có nghĩa là sự suy biến của hợp chất A bởi ánh sáng và nhiệt được ngăn chặn trong dung dịch nước chứa hợp chất A. Cụ thể, khi dung dịch nước chứa hợp chất A được nạp vào ống thuốc tiêm làm bằng thủy tinh không màu và được lưu giữ, sự bền với ánh sáng có nghĩa là mức suy biến của sản phẩm sau khi ánh sáng chiếu vào ở cường độ 12000 lux/giờ hoặc 24000 lux/giờ được ngăn chặn so với các ví dụ đối chứng không có tyloxapol hoặc octoxynol, tức là, tỷ lệ dư hợp chất A là cao hơn. Ngoài ra, bền với nhiệt có nghĩa là tỷ lệ dư hợp chất A sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần không thấp hơn 70%, tỷ lệ dư của hợp chất A tốt hơn là không thấp hơn 80%, tốt hơn nữa là không thấp hơn 90%. Phương án ưu tiên về sự bền với nhiệt là khi tỷ lệ dư của hợp chất A sau khi lưu giữ ở

80°C trong 1 tuần cao hơn so với các ví dụ đối chứng không có tyloxapol hoặc octoxynol.

Các chất phụ gia khác như chất đệm, chất đẳng trương, chất bảo quản, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tạo chelat, chất làm lạnh, chất làm đặc, chất điều chỉnh độ pH và các chất khác có thể được bổ sung vào chế phẩm lỏng theo sáng chế, nếu cần.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các chất đệm của axit boric đã biết (borax, v.v.), chất đệm xitrat (natri xitrat, v.v.), chất đệm cacbonat (natri hydro cacbonat, natri cacbonat, v.v.), chất đệm tatrát (natri tatrát, v.v.), chất đệm gluconat (natri gluconat, v.v.), chất đệm axetat (natri axetat, v.v.), chất đệm phosphat (natri monohydro phosphat, natri dihydro phosphat, v.v.), các axit amin khác như axit glutamic, axit epsilon aminocaproic và các chất khác, dung dịch đệm Tris, chất đệm Good (MES, MOPS, PIPES, HEPES, BES, TES v.v.) và tương tự, hoặc hỗn hợp của nó.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm các rượu polyhydric như sorbitol, glucoza, manitol, glyxerin, propylen glycol và tương tự, các muối như natri clorua, kali clorua và các chất khác, axit boric và các axit khác.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm paraoxybenzoat, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, rượu benzyl, axit sorbic hoặc muối của nó, clorhexidin gluconat, natri dehydroaxetat, xetyl pyridini clorua, alkylđiaminoethylglyxin hydroclorua, clobutanol, thimerosal và các chất khác.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, propylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, glyxerin và các chất khác.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri edetat, natri thiosulfat, axit thioglycolic, natri thioglycolat, xystein hydroclorua, axit ascorbic, xyclodextrin, axit phosphoric đậm đặc hoặc muối của nó, sulfit, axit xitric hoặc muối của nó, dibutylhydroxytoluen và các chất khác.

Các ví dụ về chất tạo chelat bao gồm natri edetat, natri xitrat, axit thioglycolic, natri thioglycolat, axit thiolactic, thioglyxerin, axit phosphoric đậm đặc hoặc muối của nó (natri phosphat đậm đặc v.v.) và các chất khác.

Các ví dụ về chất làm đặc bao gồm metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri chondroitin sulfat, natri carboxymetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, polyetylen glycol và các chất khác.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, axit boric hoặc muối của nó (borax), axit clohydric, axit xitric hoặc muối của nó (natri xitrat, natri dihydro xitrat v.v.), axit phosphoric hoặc muối của nó (dinatri hydro phosphat, kali dihydro phosphat v.v.), axit axetic hoặc muối của nó (natri axetat, amoni axetat v.v.), axit tatric hoặc muối của nó (natri tatrat v.v.), các amin như monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin và các chất khác, và tương tự.

Các ví dụ về chất làm lạnh bao gồm mentol, borneol, long não, tinh dầu bạc hà, tinh dầu khuynh diệp, dầu bạc hà và tương tự. Các chất này có thể là dạng bất kỳ trong số dạng d, dạng l và dạng dl.

Khi huyền phù được điều chế, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, polyme carboxyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, polysorbat 80, nhôm monostearat và các chất tương tự khác có thể sử dụng làm chất tạo huyền phù.

Khi nhũ tương được điều chế, ví dụ, các dầu thực vật như dầu thầu dầu, dầu ôliu, dầu vừng, dầu đậu tương, dầu cây hoa trà, dầu hạt cải dầu, dầu ngô, dầu lạc, dầu hạt bông và các dầu tương tự khác, các dầu động vật như squalan và tương tự, cũng như parafin lỏng và các chất tương tự khác có thể được sử dụng làm dầu. Để làm chất tạo nhũ, các chất hoạt động bề mặt như polyoxyetylen sorbitan monolaurat, sorbitan este của axit béo, polyoxyetylen sorbitol sáp ong, polyetylen glycol monostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa với polyoxyetylen, polysorbat 80 và các chất tương tự khác, polyvinylpyrrolidon, lexitin của lòng đỏ trứng được tinh chế, lexitin đậu tương và các chất tương tự khác có thể được sử dụng.

Chế phẩm lỏng cần được sử dụng trong sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, làm dung dịch dùng trong nhãn khoa, nước rửa mắt, các chất dùng cho thấu kính tiếp xúc, thuốc tiêm và các chất khác, và dung dịch dùng trong nhãn khoa cần được nhỏ cục bộ vào trong mắt được đặc biệt ưu tiên. Các ví dụ ưu tiên về phương pháp sử dụng

bao gồm, nhưng không bị giới hạn một cách cụ thể ở, sử dụng nhỏ giọt như sự nhỏ giọt và tương tự, nước rửa mắt sử dụng cốc chứa nước rửa mắt và tương tự.

Các chất nêu trên dùng cho thấu kính tiếp xúc có thể được áp dụng cho thấu kính tiếp xúc bất kỳ bao gồm thấu kính tiếp xúc cứng và thấu kính tiếp xúc mềm.

Các ví dụ về dạng dung dịch dùng trong nhãn khoa theo sáng chế bao gồm dung dịch nước, huyền phù, nhũ tương và các dạng khác, được ưu tiên là dung dịch nước.

Chế phẩm lỏng theo sáng chế tốt hơn là chế phẩm lỏng trong. Ở đây, chế phẩm lỏng mà là “trong” có nghĩa là, trừ phi được chỉ định cụ thể, trạng thái ở đó hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 600nm không thấp hơn 98,0%, chế phẩm này không bị giới hạn ở trạng thái trong không màu mà còn bao gồm trạng thái trong có màu do các thành phần khác được chứa trong đó. Trạng thái hệ số truyền mà thấp hơn 98,0% được coi là trạng thái vẩn đục.

Dung dịch dùng trong nhãn khoa theo sáng chế được bào chế theo phương pháp bào chế đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, Preparation General Rules, phần dung dịch và chất lỏng dùng cho mắt, và tương tự). Ví dụ, dung dịch dùng trong nhãn khoa theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách hòa tan các chất phụ gia khác như chất làm ổn định, chất đệm, chất đẳng trương, chất bảo quản và các chất tương tự khác trong nước cất hoặc nước tinh khiết, sau đó hòa tan hợp chất A, bổ sung rượu, điều chỉnh áp suất thẩm thấu và độ pH đến các mức định trước, và tiệt trùng hỗn hợp bằng cách lọc và nạp dung dịch dùng trong nhãn khoa theo cách vô trùng vào trong vật chứa đã rửa và tiệt trùng dưới môi trường vô trùng.

Khi được bào chế làm dung dịch dùng trong nhãn khoa, chế phẩm lỏng tốt hơn là được chứa trong vật chứa nhỏ giọt có lỗ phun chất lỏng có đường kính nhỏ mà có thể điều chỉnh lượng giọt nhỏ tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhỏ vào mắt. Trong khi vật liệu của vật chứa không bị giới hạn một cách cụ thể, vật chứa có độ thấm ẩm thấp, vật chứa mà các thành phần tương thích không dễ hấp phụ, vật chứa có độ trong suốt cao và vật chứa khác là được ưu tiên. Cụ thể, ví dụ, để làm vật liệu của vật chứa, nhựa tổng hợp, thủy tinh, xenluloza, bột giấy và các vật liệu tương tự khác được sử dụng. Từ các khía cạnh về tính dễ bóp và độ bền, tốt hơn là vật chứa được làm bằng

nhựa tổng hợp. Các ví dụ cụ thể về nhựa tổng hợp bao gồm nhựa polyetylen (ví dụ, polyetylen tỷ trọng thấp hoặc polyetylen tỷ trọng cao), nhựa polypropylen, nhựa copolyme etylen-propylen, nhựa poly(etylen terephthalat), nhựa polycacbonat và các nhựa tương tự khác.

Các ví dụ về vật chứa nhỏ giọt bao gồm vật chứa trong đó bộ phận đầu vòi và thân vật chứa, đều được đúc một cách độc lập, được lắp khít vào trong vật chứa được đúc liền khối trong đó chất lỏng được bít kín đồng thời với khuôn của vật chứa (ví dụ, WO 2004/006826) và tương tự. Khi vật chứa được đúc liền khối được sử dụng, vật chứa này tốt hơn xét về khía cạnh chi phí hoặc về mặt an toàn vệ sinh, vì vật chứa và chế phẩm lỏng được bào chế liên tục. Vật chứa nhỏ giọt có thể là vật chứa kiểu liều đơn vị được loại bỏ sau mỗi lần sử dụng (ví dụ, JP-A-9-207959). Nếu vật chứa này được sử dụng, chế phẩm không có chất bảo quản, chế phẩm này có độ an toàn cao đối với giác mạc, có thể được bào chế. Ngoài ra, các vật chứa này có thể được đóng gói đính kèm với màng chắn tia UV. Hơn nữa, vật chứa có thể được nhuộm màu để tăng cường khả năng chắn tia UV. Dung dịch dùng trong nhãn khoa theo sáng chế được cải thiện tính ổn định với ánh sáng, và do vậy, bất kỳ vật chứa trong suốt nhẹ và vật chứa bán trong suốt nhẹ có thể được ưu tiên sử dụng.

Khi chế phẩm lỏng theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng trong nhãn khoa, chế phẩm này thường được sử dụng bằng cách bổ sung từ từ, phun hoặc nhỏ 1 đến 2 giọt, tức là, khoảng 50 đến 200 μ L cho mỗi lần nhỏ giọt, cho một mắt từ 1 đến 8 lần một ngày, cho dù đối tượng thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, thể trọng và tình trạng của đối tượng sử dụng, mục đích điều trị, dạng sử dụng và tương tự. Khi được sử dụng làm nước rửa mắt, vài mL chế phẩm lỏng được sử dụng cho một lần rửa, và tiến hành rửa từ một đến vài lần một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết dựa vào sự tham khảo các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ bào chế sau đây, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế, và sáng chế có thể được cải biến mà không trệch khỏi phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ thử nghiệm và ví dụ bào chế sau đây, axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl]-5-thiazolyl}etyl)-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic được sử dụng làm hợp chất A. Tất cả các chế phẩm trong các ví dụ và ví dụ bào chế là chế phẩm lỏng trong suốt có hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 600nm không thấp hơn 98,0%.

Trong các ví dụ thử nghiệm sau đây, HCO-60 là dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen 60 và MYS-40 là polyoxyl 40 stearat.

Ví dụ thử nghiệm 1: Tính ổn định ánh sáng của hợp chất A trong dung dịch nước

Phương pháp thử nghiệm

Dung dịch nước chứa hợp chất A được bào chế theo công thức sau đây. Dung dịch đệm phosphat 0,1% được bổ sung tyloxapol, octoxynol, polysorbat 80, HCO-60 hoặc MYS-40 với lượng định trước, và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7,5 bằng natri hydroxit. Hợp chất A ở lượng định trước trong công thức sau đây được hòa tan trong dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được thanh trùng bằng cách lọc với màng lọc 0,22 μ m, và được nạp vào trong ống thủy tinh không màu có dung tích 5mL. Bằng cách sử dụng thiết bị thử nghiệm tính ổn định quang (model: LT-120A-WCD, do Nagano Science Co., Ltd. sản xuất), ống này được cho tiếp xúc với ánh sáng trắng (độ rọi sáng toàn phần 12000 lux giờ và 24000 lux giờ), và hàm lượng của hợp chất A trong ống thủy tinh được đo.

Hợp chất A sau khi lưu giữ được định lượng bằng cách sắc kí lỏng hiệu năng cao sử dụng phương pháp đường cong hiệu chỉnh tuyệt đối (Japanese Pharmacopoeia).

Các điều kiện sắc kí lỏng hiệu năng cao

bộ dò: quang phổ kế hấp thụ tia cực tím(bước sóng đo: 313nm)

cột: ống không gỉ (đường kính trong 4,6mm, chiều dài 25cm) được bao gói bằng 5 μ m silicagel được phenyl hóa để dùng cho phép sắc kí lỏng hiệu năng cao (COSMOSIL 5PE-MS Packed Column, Nacalai Tesque).

nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi gần 30°C

pha động A: dung dịch hỗn hợp của dung dịch đệm phosphat 5mM (độ pH = 6,0)/axetonitril (60:40)

pha động B: dung dịch hỗn hợp của dung dịch đệm phosphat 5mM (độ pH = 6,0)/axetonitril/metanol (20:40:40)

tốc độ dòng: khoảng 1,4mL/phút

điều kiện rửa giải gradien:

Bảng 1

Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0-13	100	0
13-16	100→0	0→100
16-26	0	100
26-27	0→100	100→0
27-40	100	0

Bảng 2-1

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)					
	Ví dụ đối chứng	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hợp chất A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Tyloxapol	-	0,10	-	-	-	-
Octoxynol	-	-	0,10	-	-	-
Polysorbat 80	-	-	-	0,10	-	-
HCO-60	-	-	-	-	0,10	-
MYS-40	-	-	-	-	-	0,10
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (12000 lux giờ)	70,3	94,2	92,6	89,5	79,1	81,2
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (24000 lux giờ)	46,0	89,2	86,9	80,6	67,1	66,8

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa để làm các thành phần khác

Bảng 2-2

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)						
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Hợp chất A	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
Tyloxapol	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (12000 lux giờ)	91,2	95,1	97,0	99,2	86,2	92,5	94,1
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (24000 lux giờ)	84,5	90,3	94,8	98,9	76,2	84,1	88,6

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa để làm các thành phần khác

Kết quả thử nghiệm

Trong ví dụ đối chứng, hợp chất A trong chế phẩm là rất không ổn định với ánh sáng. Ngược lại, hợp chất A trong chế phẩm có thể ổn định với ánh sáng (các ví dụ 1 và 2 của bảng 2-1 và các ví dụ 3 - 9 của bảng 2-2), so với các chế phẩm khác (ví dụ so sánh 1, ví dụ so sánh 2 hoặc ví dụ so sánh 3 của bảng 2-1), bằng cách bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol.

Ví dụ thử nghiệm 2: Sự ổn định nhiệt của hợp chất A trong dung dịch nước

Phương pháp thử nghiệm

Dung dịch nước chứa hợp chất A được bào chế theo công thức sau đây. Dung dịch đệm phosphat 0,1% được bổ sung tyloxapol, octoxynol, polysorbat 80, HCO-60 hoặc MYS-40 với lượng định trước, và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7,5 bằng natri hydroxit. Hợp chất A ở lượng định trước trong công thức sau đây được hòa tan trong dung dịch này, và hỗn hợp được thanh trùng bằng cách lọc bằng màng lọc 0,22µm, và được nạp vào ống thủy tinh không màu có dung tích 5mL. Ống thủy tinh

được lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần, và hàm lượng của hợp chất A sau khi lưu giữ được đo.

Hợp chất A sau khi lưu giữ được định lượng bằng cách sắc kí lỏng hiệu năng cao sử dụng phương pháp đường cong hiệu chỉnh tuyệt đối (Japanese Pharmacopoeia).

Các điều kiện sắc kí lỏng hiệu năng cao

bộ dò: quang phổ kế hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo: 313nm)

cột: ống không gỉ (đường kính trong 4,6 mm, chiều dài 25cm) được bao gói bằng 5µm silicagel được octadexylsilyl hóa để sắc kí lỏng hiệu năng cao (L-column ODS, Chemicals Evaluation and Research Organization).

nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi gần 25°C

pha động: dung dịch hỗn hợp của axetonitril/axit phosphoric 0,1% (4:1)

tốc độ dòng: khoảng 1 mL/phút

Bảng 3-1

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)					
	Ví dụ đối chứng	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hợp chất A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Tyloxapol	-	0,10	-	-	-	-
Octoxynol	-	-	0,10	-	-	-
Polysorbat 80	-	-	-	0,10	-	-
HCO-60	-	-	-	-	0,10	-
MYS-40	-	-	-	-	-	0,10
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) của hợp chất A sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần	98,5	90,3	95,2	21,2	30,6	28,2

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa làm các thành phần khác

Bảng 3-2

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)						
	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Hợp chất A	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
Tyloxapol	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) của hợp chất A sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần	79,0	80,6	84,2	93,0	73,7	76,5	98,0

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa làm các thành phần khác

Kết quả thử nghiệm

Khi tyloxapol hoặc octoxynol được bổ sung, tính ổn định của hợp chất A trong dung dịch nước sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần có thể được duy trì cao đáng kể (bảng 3-1, bảng 3-2) so với các chế phẩm khác (các chế phẩm của ví dụ so sánh 1, ví dụ so sánh 2 và ví dụ so sánh 3 của bảng 3-1).

Từ các kết quả của ví dụ thử nghiệm 1 và ví dụ thử nghiệm 2 thấy rằng sự bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol là được ưu tiên để đảm bảo tính ổn định của hợp chất A đối với ánh sáng và nhiệt trong dung dịch nước.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tính ổn định ánh sáng và ổn định nhiệt của hợp chất A trong dung dịch nước bằng cách bổ sung rượu

Phương pháp thử nghiệm

Dung dịch nước chứa hợp chất A được bào chế theo công thức sau đây. Dung dịch đệm phosphat 0,1% được bổ sung tyloxapol (0,1% trọng lượng/thể tích), và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH 7,5 bằng natri hydroxit. Lượng định trước của rượu được bổ sung và được hòa tan trong đó. Hợp chất A ở lượng định trước trong công thức sau đây được hòa tan trong dung dịch, và hỗn hợp được thanh trùng bằng cách lọc bằng màng lọc 0,22µm, và được nạp vào trong ống thủy tinh không màu có dung

tích 5mL. Ống thủy tinh được đặt dưới các điều kiện chiếu sáng và các điều kiện lưu giữ ở nhiệt độ 80°C trong 1 tuần, và hàm lượng của từng hợp chất A được đo. Hợp chất A được định lượng theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 và ví dụ thử nghiệm 2.

Bảng 4-1

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)									
	Ví dụ đối chứng	Ví dụ 1	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Hợp chất A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Glycerin được cô	-	-	2,40	-	-	-	2,40	-	-	-
D-manitol	-	-	-	4,60	-	-	-	4,60	-	-
Propylen glycol	-	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-
Etanol	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Tyloxapol	-	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	-	-
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (12000 lux giờ)	70,3	92,6	92,5	92,0	93,1	92,9	67,3	67,0	67,5	68,2
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (24000 lux giờ)	46,0	86,9	86,9	87,4	85,9	87,4	46,5	46,9	44,4	48,4
Tỷ lệ dư (%) của hợp chất A sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần	98,5	90,3	100,4	101,2	101,2	96,6	100,6	101,8	102,1	102,8

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa làm các thành phần khác

Bảng 4-2

Thành phần*	Hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)		
	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16
Hợp chất A	0,0002	0,005	0,05
Propylen glycol	1,00	1,00	1,00
Tyloxapol	0,10	0,10	0,50
Độ pH	7,5	7,5	7,5
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (12000 lux giờ)	92,5	97,2	99,2
Tỷ lệ dư (%) sau khi chiếu sáng (24000 lux giờ)	84,3	94,7	98,9
Tỷ lệ dư (%) của hợp chất A sau khi lưu giữ ở 80°C trong 1 tuần	96,5	97,0	97,8

*: natri dihydro phosphat (0,1% trọng lượng/thể tích), natri hydroxit/axit clohydric (lượng vừa đủ) và nước tinh khiết (lượng vừa đủ) được chứa làm các thành phần khác

Kết quả thử nghiệm

Không kể đến loại rượu, các chế phẩm được đồng thời bổ sung với tyloxapol và rượu có thể tiếp tục nâng cao hiệu quả ổn định nhiệt mà không ngăn cản hiệu quả ổn định ánh sáng của hợp chất A (các ví dụ 1 và 10 - 13 của bảng 4-1 và các ví dụ 14 - 16 của bảng 4-2). Mặt khác, các chế phẩm không chứa tyloxapol thể hiện sự giảm đáng kể tính ổn định ánh sáng của hợp chất A trong dung dịch nước, thậm chí cho dù rượu được bổ sung (các ví dụ so sánh 4 - 7 và ví dụ đối chứng của bảng 4-1). Hơn nữa, bất kể hàm lượng của hợp chất A, tác dụng nâng cao sự ổn định nhiệt bằng cách bổ sung rượu có thể được xác nhận (ví dụ 12 của bảng 4-1 và các ví dụ 14 - 16 của bảng 4-2).

Ví dụ bào chế

Theo các công thức được thể hiện ở bảng 5-1 đến bảng 5-5, dung dịch dùng trong nhãn khoa chứa hợp chất A được bào chế theo phương pháp thông thường (các ví dụ bào chế 1 đến 37).

Bảng 5-1

Thành phần hàm lượng (%) trong lượng/thể tích)	Ví dụ bảo ché 1	Ví dụ bảo ché 2	Ví dụ bảo ché 3	Ví dụ bảo ché 4	Ví dụ bảo ché 5	Ví dụ bảo ché 6	Ví dụ bảo ché 7	Ví dụ bảo ché 8
Hợp chất A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tyloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glycerin được cô	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
Propylen glycol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	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	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Benzalkoni clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,003	0,003	0,003	0,003
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Bảng 5-2

Thành phần hàm lượng (%) trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bảo chế 9	Ví dụ bảo chế 10	Ví dụ bảo chế 11	Ví dụ bảo chế 12	Ví dụ bảo chế 13	Ví dụ bảo chế 14	Ví dụ bảo chế 15	Ví dụ bảo chế 16
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005	0,005
Natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tyloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glycerin được cô	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
Propylen glycol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	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	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Benzalkoni clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Bảng 5-3

Thành phần hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bảo ché 17	Ví dụ bảo ché 18	Ví dụ bảo ché 19	Ví dụ bảo ché 20	Ví dụ bảo ché 21	Ví dụ bảo ché 22	Ví dụ bảo ché 23	Ví dụ bảo ché 24
Hợp chất A	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	0,1
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tyloxapol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Glycerin được cô	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
Propylen glycol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	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	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Benzalkoni clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Bảng 5-4

Thành phần hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bảo chế 25	Ví dụ bảo chế 26	Ví dụ bảo chế 27	Ví dụ bảo chế 28	Ví dụ bảo chế 29	Ví dụ bảo chế 30
Hợp chất A	0,0005	0,0002	0,001	0,005	0,05	0,1
Axit boric	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Borax	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tyloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5
Glycerin được cô	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	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	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Clorhexidin gluconat	0,005	0,003	0,005	0,005	0,005	0,005
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Bảng 5-5

Thành phần hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bảo chế 31	Ví dụ bảo chế 32	Ví dụ bảo chế 33	Ví dụ bảo chế 34	Ví dụ bảo chế 35	Ví dụ bảo chế 36	Ví dụ bảo chế 37
Hợp chất A	0,0005	0,001	0,005	0,05	0,001	0,005	0,05
Axit boric	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Borax	-	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Natri dihydro phosphat	0,1	-	-	-	-	-	-
Tyloxapol	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Octoxynol	0,1	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Propylen glycol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	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	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Benzalkoni clorua	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, trong chế phẩm lỏng chứa hợp chất A hữu ích làm chất điều trị các bệnh về mắt như loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô giác mạc, khô mắt và các bệnh về mắt khác, tính ổn định của hợp chất A với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng có thể được cải thiện đáng kể bằng cách bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol, và chế phẩm lỏng trong đó tính hòa tan của hợp chất A cũng được nâng cao có thể được đề xuất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và tyloxapol hoặc octoxynol,

trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

2. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và tyloxapol,

trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

3. Chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và octoxynol,

trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

4. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tyloxapol có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,01% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên 0,5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

5. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 1 hoặc 3, trong đó octoxynol có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,01% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên 0,5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

6. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, trong đó chế phẩm lỏng chứa nước này còn chứa rượu.
7. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 6, trong đó rượu có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,1% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.
8. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 6 hoặc 7, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glyxerin, rượu đường, glycol và etanol.
9. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 6 hoặc 7, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glyxerin, manitol, propylen glycol và etanol.
10. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm 6 hoặc 7, trong đó rượu bao gồm propylen glycol.
11. Chế phẩm lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 10, chế phẩm này có độ truyền qua ở bước sóng 600nm không thấp hơn 98%.
12. Dung dịch dùng trong nhãn khoa chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và tyloxapol hoặc octoxynol, trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.
13. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung tyloxapol hoặc octoxynol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

14. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung tyloxapol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó,

trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

15. Phương pháp làm ổn định axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó đối với ánh sáng và nhiệt trong chế phẩm lỏng chứa nước, bao gồm bước bổ sung octoxynol vào chế phẩm lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó,

trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được chọn nằm trong khoảng từ nồng độ giới hạn dưới 0,0002% trọng lượng/thể tích đến nồng độ giới hạn trên 0,05% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm lỏng chứa nước.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 15, còn bao gồm bước bổ sung rượu.

17. Phương pháp theo điểm 16, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, rượu đường, glycol và etanol.

18. Phương pháp theo điểm 16, trong đó rượu bao gồm ít nhất một rượu bất kỳ được chọn từ glycerin, manitol, propylen glycol và etanol.

19. Phương pháp theo điểm 16, trong đó rượu bao gồm propylen glycol.