



(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) 
1-0021709

(51)⁷ **A61K 31/427, 9/08, 47/18, 47/34, A61P (13) B**
27/02, 43/00

(21)	1-2015-03179	(22)	30.01.2014
(86)	PCT/JP2014/052041 30.01.2014	(87)	WO2014/119643A1 07.08.2014
(30)	2013-017876 31.01.2013 JP		
	2013-267724 25.12.2013 JP		
(45)	25.09.2019 378	(43)	25.11.2015 332
(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 DẠNG LỎNG CHỨA NƯỚC VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM TRONG CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng chứa nước ổn định và trong 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 làm hoạt chất, và benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon. Sáng chế cũng đề cập đến dung dịch dùng cho mắt và phương pháp làm trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong 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, có tính ổn định bảo quản rất tốt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã được báo cáo rằng 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 (dưới đây đôi khi được viết tắt là “Hợp chất A”) là thuốc có tác dụng chủ vận thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisome δ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (dưới đây được viết tắt là PPAR) (xem tài liệu sáng chế 1). Ngoài ra, tài liệu sáng chế 2 mô tả rằng hợp chất A là chất chủ vận PPAR δ và hữu ích là chất thúc đẩy tăng sinh tế bào biểu mô tuyến sụn mi hoặc tế bào biểu mô màng sừng.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 03/033493

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008/143254

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

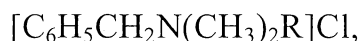
Chất bảo quản dùng cho các chế phẩm dạng lỏng chứa nước như là các dung dịch dùng cho mắt và tương tự, benzalkoni clorua (dưới đây được viết tắt là BAK) được sử dụng phổ biến nhất. BAK, các loại cation, được biết là gây ra tương tác như sự hình thành muối và tương tự với hợp chất có nhóm anion như nhóm carboxy và tương tự, có thể gây ra vẩn đục trắng trong các chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên và đã phát hiện ra rằng chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong, không màu không có vẩn đục trắng và tính ổn định bảo quản rất tốt có thể được tạo ra bằng cách bổ sung nồng độ cụ thể của BAK có nhóm alkyl với độ dài mạch cụ thể duy nhất hoặc là hỗn hợp của các BAK có nhóm alkyl với các độ dài mạch khác nhau vào chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A là hoạt chất, do đó hoàn thành sáng chế.

Mục đích của sáng chế là đề xuất:

1. Chế phẩm dạng 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 benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%.

2. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 được nêu ở trên, 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 lựa chọn từ khoảng có nồng độ giới hạn dưới là khoảng 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

3. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó R là nhóm alkyl có 8 nguyên tử cacbon, và benzalkoni clorua có trong đó có nồng độ là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

4. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon, và benzalkoni clorua có trong đó có nồng độ là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

5. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong

đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon, và benzalkoni clorua có trong đó có nồng độ là nhỏ hơn 0,003% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

6. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon, và benzalkoni clorua có trong đó có nồng độ là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

7. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon, và benzalkoni clorua có trong đó có nồng độ không phải là 0,001% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

8. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó R của benzalkoni clorua là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon.

9. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 1 hoặc 2 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua gồm benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon, và tổng nồng độ của benzalkoni clorua so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích.

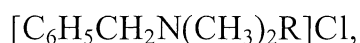
10. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 được nêu ở trên, còn chứa chất hoạt động bề mặt.

11. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 10 được nêu ở trên, trong đó chất hoạt động bề mặt là tyloxapol.

12. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11 được nêu ở trên, để dùng cho nhãn khoa.

13. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo mục 12 được nêu ở trên, là dung dịch dùng cho mắt.

14. Dung dịch dùng cho mắt 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, benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, và tyloxapol, có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%.

15. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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, gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon.

16. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 8 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

17. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

18. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ là nhỏ hơn 0,003% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

19. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

20. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ không phải là 0,001% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

21. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó benzalkoni clorua mà

trong đó R là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon được bổ sung.

22. Phương pháp theo mục 15 được nêu ở trên, trong đó hỗn hợp đồng thời chứa benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua mà trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon ở nồng độ là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu chứa hợp chất A hữu ích làm chất điều trị các bệnh như là rối loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô màng sừng, khô mắt và tương tự, và phương pháp sản xuất chế phẩm này có thể được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dưới đây.

Trong bản mô tả này, trừ phi được chỉ rõ cụ thể, % trọng lượng/thể tích nghĩa là phần trăm trọng lượng trên thể tích theo Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16. Trừ phi được chỉ rõ cụ thể, kính áp tròng bao hàm bất kỳ loại kính áp tròng nào như là cứng, cứng có thể thấm oxy, mềm và tương tự.

Trong bản mô tả này, dung dịch nước “có tính trong” nghĩa là, trừ phi được chỉ rõ cụ thể, trạng thái hệ số truyền ánh sáng ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%, trong đó dung dịch không màu được biểu thị là “trong không màu”. Ngoài ra, trạng thái hệ số truyền ánh sáng của dung dịch nước là nhỏ hơn 98,0% được biểu thị là trạng thái đục, tức là, trạng thái có vẩn đục trắng.

Trong sáng chế, BAK nghĩa là hợp chất có cấu tạo hóa học có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon. Hợp chất bao hàm không chỉ hợp chất đơn trong đó R là duy nhất nhóm alkyl có cùng độ dài mạch mà còn là hỗn hợp của nhiều hợp chất trong đó R là nhóm alkyl có độ dài mạch khác nhau.

Các Dược điển Nhật Bản, Mỹ và Châu Âu định nghĩa như sau.

Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16, định nghĩa rằng BAK được thể hiện bởi $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ trong đó R là C_8H_{17} - $C_{18}H_{37}$, và chủ yếu gồm có $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$,

Dược điển Mỹ định nghĩa rằng BAK là hỗn hợp của alkylbenzyl dimethylamoni clorua được thể hiện bởi $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, trong đó R là hỗn hợp của tất cả hoặc một số nhóm alkyl mỗi nhóm có mạch dài hơn C_8H_{17} , và phần lớn được cấu thành bởi $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$ và $C_{16}H_{33}$.

Dược điển Châu Âu định nghĩa rằng nó là hỗn hợp của alkylbenzyl dimethylamoni clorua, trong đó nhóm alkyl có độ dài mạch từ C8 tới C18.

Hỗn hợp của các BAK trong đó R có nhóm alkyl có độ dài mạch khác nhau là sẵn có, chẳng hạn, như Sanisol C (được sản xuất bởi Kao Corporation), Osvan S (được sản xuất bởi Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.), dung dịch benzalkoni clorua 50% Ph. Eur., USP/NF (được sản xuất bởi FeF Chemicals A/S) và tương tự.

Hợp chất trong đó R là nhóm alkyl của bất kỳ C_8H_{17} - $C_{18}H_{37}$ nào (cụ thể là, chẳng hạn, $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$, $C_{18}H_{37}$, v.v.) sẵn có trên thị trường là hợp chất đơn. Chẳng hạn, sẵn có như Benzyl dimethyl dodecylamoni clorua ($R=C_{10}H_{21}$) (SIGMA-ALDRICH), Benzyl dimethyl dodecylamoni clorua ($R=C_{12}H_{25}$) (Fluka), Benzyl dimethyl tetradecylamoni clorua ($R=C_{14}H_{29}$) (Fluka), Benzyl dimethyl hexadecylamoni clorua, hydrat ($R=C_{16}H_{33}$) (Acros Organics), Benzyl dimethyl stearyl amoni clorua, hydrat ($R=C_{18}H_{37}$) (được sản xuất bởi Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) và các hợp chất tương tự.

Chế phẩm dạng lỏng chứa nước trong sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh như là rối loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô màng sừng, khô mắt và tương tự do tác dụng chủ vận PPAR δ của hợp chất A.

Hợp chất A được sử dụng trong sáng chế bao gồm bất kỳ muối được dụng nào. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó, các muối với bazơ vô cơ như là natri, kali, canxi, magie, nhôm và tương tự,

muối amoni, các muối với bazơ hữu cơ như là metylamin, trietylamin, dietylamin, morpholin, piperazin, pyrrolidin, picolin, ethanolamin, lysin, arginin và tương tự. Hợp chất A có thể được sản xuất chẳng hạn, theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO 03/033493 hoặc phương pháp tương tự như vậy.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế, tỷ lệ của hợp chất A cần được bổ sung không giới hạn cụ thể miễn là hiệu quả của sáng chế có thể được đảm bảo. Chẳng hạn, giới hạn dưới thường là khoảng 0,00001% trọng lượng/thể tích, ưu tiên là khoảng 0,0001% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên là khoảng 0,0002% trọng lượng/thể tích, ưu tiên nhất là khoảng 0,0005% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên thường là khoảng 1% trọng lượng/thể tích, ưu tiên là khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, ưu tiên nhất là khoảng 0,005% trọng lượng/thể tích, so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong của sáng chế có thể được điều chế bằng cách bổ sung và hòa tan hợp chất A trong dung dịch nước có nồng độ BAK cụ thể.

Tỷ lệ hàm lượng của BAK cần được sử dụng cho chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế có thể được xác định thích hợp theo dạng cho dùng và lượng hợp chất A cần được bổ sung. Giới hạn trên là khoảng 5% trọng lượng/thể tích và giới hạn dưới là khoảng 0,0001% trọng lượng/thể tích, so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng dùng cho mắt chứa nước, giới hạn trên là khoảng 0,02% trọng lượng/thể tích và giới hạn dưới là khoảng 0,0001% trọng lượng/thể tích, so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Việc sử dụng BAK ở nồng độ lớn hơn giới hạn trên là không được ưu tiên vì sự kích thích mắt trở nên mạnh và có thể kích ứng rối loạn màng sừng. Ở nồng độ nhỏ hơn giới hạn dưới, BAK không có đủ chức năng bảo quản.

Lượng BAK cần thiết để điều chế chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong của sáng chế được xác định như sau theo số lượng cacbon của nhóm alkyl R của BAK.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 8 nguyên tử cacbon (C_8H_{17}) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_8), nồng độ của BAK- C_8 là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là không lớn hơn 0,03% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là không lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích), hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là, không nhỏ hơn 0,2% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là không nhỏ hơn 0,5% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_8 là không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon ($C_{10}H_{21}$) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{10}), nồng độ của BAK- C_{10} là nhỏ hơn 0,05% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là không lớn hơn 0,03% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là không lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích), hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là, không nhỏ hơn 0,2% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là không nhỏ hơn 0,5% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_{10} là không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon ($C_{12}H_{25}$) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{12}), nồng độ của BAK- C_{12} là nhỏ hơn 0,003% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là không lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích), hoặc lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là, không nhỏ hơn 0,02% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_{12} là nhỏ hơn 0,003% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích), hoặc lớn

hơn 0,01% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích), so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon ($C_{14}H_{29}$) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{14}), nồng độ của BAK- C_{14} là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là không nhỏ hơn 0,003% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là không nhỏ hơn 0,005% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_{14} là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích), hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,005% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích), so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon ($C_{16}H_{33}$) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{16}), nồng độ của BAK- C_{16} được lựa chọn từ khoảng không phải là 0,001% trọng lượng/thể tích (ưu tiên là nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích) so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_{16} ưu tiên là nằm trong khoảng không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích và không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích, so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa BAK trong đó R là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon ($C_{18}H_{37}$) (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{18}), chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu có thể thu được bất kể nồng độ của BAK- C_{18} cần được bổ sung. Khi được sử dụng làm chế phẩm dạng lỏng chứa nước dùng cho mắt, nồng độ của BAK- C_{18} có thể được xác định tự do nằm trong khoảng ưu tiên là không nhỏ hơn 0,0005% trọng

lượng/thể tích và không lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Khi hỗn hợp của nhiều hợp chất trong đó R có nhóm alkyl có độ dài mạch khác nhau được sử dụng làm BAK, khoảng nồng độ mà không gây ra vẩn đục trắng có thể được xác định bằng cách tính toán nồng độ của mỗi BAK có nhóm alkyl R với mỗi số lượng cacbon ở nồng độ bổ sung là hỗn hợp BAK, và xem xét khoảng nồng độ đảm bảo chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong khi mỗi BAK với mỗi độ dài mạch alkyl được bổ sung từng loại.

Khi là hỗn hợp của nhiều hợp chất có nhóm alkyl R có độ dài mạch khác nhau (hỗn hợp BAK), tỷ lệ hỗn hợp của các BAK tương ứng có nhóm alkyl R với mỗi số lượng cacbon không giới hạn cụ thể. Được ưu tiên là BAK là hỗn hợp của BAK-C₁₂ và BAK-C₁₄, hoặc hỗn hợp của BAK-C₁₂, BAK-C₁₄ và BAK-C₁₆,

Độ pH thích hợp trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế thay đổi phụ thuộc vào vị trí dùng, dạng liều dùng và tương tự, và thường là khoảng từ 6,0 đến 8,6. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng chất đệm, chất điều chỉnh độ pH và tương tự được mô tả dưới đây và theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các chất phụ gia khác nhau như là chất đệm, chất đẳng trương, chất hòa tan, chất hoạt động bề mặt, chất làm ổn định, chất tạo chelat, chất làm mát, chất gây lắng, chất điều chỉnh độ pH và tương tự có thể được bổ sung nếu cần vào chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm đã biết các chất đệm axit boric (borax, v.v.), chất đệm xitrat (natri xitrat, v.v.), chất đệm cacbonat (natri hydro cacbonat, natri cacbonat, v.v.), chất đệm tartrat (natri tartrat, 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 amino khác nhau axit glutamic, axit epsilon aminocaproic và tương tự, chất đệm Tris, chất đệm Good (MES, MOPS, PIPES, HEPES, BES, TES, v.v.) và tương tự, hoặc sự kết hợp của chúng.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm các rượu đa hóa trị như là sorbitol, glucoza, mannitol, glyxerin, propylen glycol và tương tự, các muối như là natri clorua, kali clorua và tương tự, axit boric và tương tự.

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

Chất hoạt động bề mặt không giới hạn cụ thể, chẳng hạn, các chất hoạt động bề mặt không ion như là tyloxapol, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa 60, polysorbat 80, polysorbat 20, polyoxyl 40 stearat, octoxynol và tương tự là được ưu tiên. Trong số này, tyloxapol được đặc biệt ưu tiên, vì nó có thể cải thiện tính ổn định của hợp chất A trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

Khi tyloxapol được bổ sung làm chất hoạt động bề mặt vào chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế, lượng tyloxapol cần được bổ sung có thể được xác định thích hợp theo lượng hợp chất A cần được bổ sung. Giới hạn dưới của tyloxapol thường là khoảng 0,001% trọng lượng/thể tích, ưu tiên là khoảng 0,01% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích, và giới hạn trên thường là khoảng 1,0% trọng lượng/thể tích, ưu tiên là khoảng 0,5% trọng lượng/thể tích, ưu tiên hơn là khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, đặc biệt ưu tiên là khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Ngoài ra, trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế, ngoài tyloxapol, các chất hoạt động bề mặt thông thường khác thích hợp sử dụng cho những ứng dụng cho mắt có thể được sử dụng theo cách kết hợp thích hợp, miễn là tính ổn định của hợp chất A không bị suy yếu.

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 ngưng tụ hoặc muối của chúng, sulfit, axit xitric hoặc muối của nó, dibutylhydroxytoluen và tương tự.

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

chất tương tự.

Các ví dụ về chất gây lắng bao gồm methylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, natri chondroitin sulfat, natri carboxymethylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, polyetylen glycol và các chất tương tự.

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 hydrocloric, 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 tartaric hoặc muối của nó (natri tartrat, v.v.), các amin như là monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin và tương tự, và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất làm mát bao gồm menthol, borneol, dầu long não, dầu bạc hà, dầu khuynh diệp, dầu bạc hà cay và tương tự. Chúng có thể là bất kỳ dạng nào trong số dạng d, dạng l và dạng dl.

Chế phẩm dạng lỏng chứa nước cần được sử dụng trong sáng chế có thể được sử dụng, chẳng hạn, là dung dịch dùng cho mắt, rửa mắt, tác nhân dùng cho các kính áp tròng và tương tự, và dung dịch dùng cho mắt là được ưu tiên. Các ví dụ ưu tiên về phương pháp cho dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó, cho dùng từng giọt như là rỏ giọt và tương tự, và phương pháp tương tự.

Các tác nhân nêu trên dùng cho các kính áp tròng có thể dùng cho các loại kính áp tròng khác nhau gồm các kính áp tròng cứng và các kính áp tròng mềm.

Dạng của dung dịch dùng cho mắt của sáng chế ưu tiên là dung dịch nước.

Dung dịch dùng cho mắt của sáng chế được sản xuất theo phương pháp điều chế đã biết per se (ví dụ, phương pháp được mô tả trong Dược điển

Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16, phần Các nguyên tắc điều chế chung (Preparation General Rules), phần các chất lỏng và các dung dịch dùng cho mắt, và tương tự). Chẳng hạn, dung dịch dùng cho mắt của sáng chế có thể được sản xuất bằng cách hòa tan BAK, và các chất phụ gia khác như là chất đệm, chất đẳng trương và tương tự trong nước cất hoặc nước tinh khiết, sau đó hòa tan hợp chất A, điều chỉnh áp suất thẩm lọc và độ pH tới các mức được định trước, và tiệt trùng hỗn hợp bằng lọc và nạp theo cách vô trùng hỗn hợp vào vật chứa được rửa và được tiệt trùng trong môi trường vô trùng.

Khi được bào chế làm dung dịch dùng cho mắt, chế phẩm dạng lỏng chứa nước ưu tiên là được chứa trong vật chứa rỏ giọt được bố trí có lỗ phun chất lỏng có đường kính nhỏ mà có thể kiểm soát lượng giọt nhỏ để thuận tiện cho việc nhỏ vào mắt. Khi vật liệu của vật chứa không giới hạn cụ thể, thì vật chứa có khả năng thấm ẩm thấp, vật chứa mà các thành phần tương ứng không dễ dàng hấp phụ, vật chứa có tính trong suốt cao và tương tự là được ưu tiên. Cụ thể là, chẳng hạn, vật liệu của vật chứa là, nhựa tổng hợp, thủy tinh, xenluloza, bột giấy và tương tự được sử dụng. Từ các khía cạnh về khả năng bóp và độ bền, vật chứa ưu tiên là làm từ 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 etylen-propylen copolyme, nhựa poly(etylen terephthalat), nhựa polycacbonat và nhựa tương tự.

Các ví dụ về vật chứa rỏ giọt bao gồm vật chứa trong đó bộ phận đầu vòi và thân vật chứa, mà được đúc độc lập, được lắp thành vật chứa đúc liền khối trong đó chất lỏng được hàn kín đồng thời với bước đúc vật chứa (ví dụ, WO 2004/006826) và tương tự. Khi vật chứa đúc liền khối được sử dụng, vật chứa này là rất tốt về khía cạnh chi phí hoặc vệ sinh, vì vật chứa và chế phẩm dạng lỏng chứa nước được sản xuất liên tục. Vật chứa rỏ giọt có thể là vật chứa dạng liều đơn vị được loại bỏ sau mỗi lần sử dụng (ví dụ, JP-A-9-207959). Ngoài ra, các vật chứa này có thể được bao gói dính màng chặn UV. Hơn nữa, các vật chứa có thể được tạo màu để tăng cường đặc tính chặn UV.

Khi chế phẩm dạng lỏng chứa nước của sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng cho mắt, thường được cho dùng bằng cách bổ sung theo từng

giọt với lượng từ 1 đến 2 giọt, tức là, khoảng từ 20 đến 200 μ L trên mỗi lần rửa mắt, vào một mắt từ 1 đến 8 lần mỗi ngày, mặc dù đối tượng thay đổi phụ thuộc vào dạng cho dùng, tuổi, cân nặng và các tình trạng của đối tượng dùng, mục đích điều trị và tương tự. Ngoài ra, vài mL nước rửa mắt của sáng chế được sử dụng để rửa một lần, và việc rửa được thực hiện từ một lần tới vài lần mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khi sáng chế được giải thích chi tiết bằng cách dựa vào các ví dụ thực nghiệm và các ví dụ bào chế dưới đây, thì các ví dụ này không giới hạn sáng chế, và sáng chế có thể được cải biến mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ thực nghiệm và các ví dụ bào chế dưới đây, axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflormetyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyacetic được sử dụng làm hợp chất A.

Ví dụ thực nghiệm 1: Quan sát về vẻ bên ngoài của chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A do bổ sung BAK

Phương pháp thực nghiệm

Chế phẩm dạng lỏng chứa nước của hợp chất A được điều chế theo công thức bào chế dưới đây. Trong nước tinh khiết được hòa tan natri dihydrophosphat dihydrat hoặc axit boric, và hỗn hợp được điều chỉnh tới độ pH bằng 7,5 hoặc 8,5 bằng cách bổ sung natri hydroxit. Hợp chất A được bổ sung vào dung dịch này và được hòa tan hoàn toàn trong đó. Nếu cần, hỗn hợp được gia nhiệt (khoảng 60°C - 80°C) và được truyền âm (42kHz, 1 phút). Sau đó, BAK được bổ sung, và nước tinh khiết được bổ sung tới lượng được quy định để tạo thành chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước được nạp vào ống thủy tinh, và sắc màu (nền trắng được sử dụng) và độ trong (nền đen hoặc trắng được sử dụng) được quan sát bằng mắt. Ngoài ra, bằng cách sử dụng phổ kế ghi đồng màu (U-3000, U-3010, Hitachi, Ltd.), hệ số truyền ánh sáng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước ở bước sóng 600nm được đo. Tiêu chuẩn về độ đục là trạng thái hệ số truyền không nhỏ hơn 98,0% được đánh giá là trong không màu và nhỏ hơn 98,0% là vẫn đục trắng từ các kết quả quan sát bằng mắt.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₀	0,0005	0,005	0,01	0,5	5,0	0,05	0,1
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vẫn đục trắng	vẫn đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,8%	99,5%	99,2%	99,8%	99,5%	84,6%	77,2%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 2

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₂	0,0005	0,001	0,002	0,02	0,1	0,003	0,005	0,01
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
về bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vẫn đục trắng	vẫn đục trắng	vẫn đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,4%	99,2%	98,0%	98,0%	98,7%	97,3%	82,7%	86,2%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 3

	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
BAK-C ₁₂	0,0005	0,001	0,002	0,05	0,1	0,5	0,005	0,01
axit boric	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vân đục trắng	vân đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,5%	99,5%	98,4%	99,6%	99,6%	99,8%	79,8%	87,5%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 4

	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9
Hợp chất A	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
BAK-C ₁₂	0,0005	0,001	0,05	0,5	0,005	0,01
axit boric	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vẫn đục trắng	vẫn đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,3%	98,8%	98,0%	99,6%	84.2%	81,5%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 5

	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₄	0,0005	0,005	0,01	0,001	0,002
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vẫn đục trắng	vẫn đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,3%	99,3%	99,5%	88,4%	87,6%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 6

	Ví dụ 24	Ví dụ 25	Ví dụ 26	Ví dụ 27	Ví dụ so sánh 12
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₆	0,0005	0,002	0,005	0,01	0,001
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	vân đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,5%	99,7%	99,8%	99,7%	96,0%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Bảng 7

	Ví dụ 28	Ví dụ 29	Ví dụ 30	Ví dụ 31	Ví dụ 32
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₈	0,0005	0,001	0,002	0,005	0,01
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu
hệ số truyền (600nm)	99,6%	99,0%	99,7%	99,8%	99,8%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Các kết quả thực nghiệm

Như được thể hiện trên các bảng từ 1 đến 7, đã phát hiện ra rằng khoảng nồng độ không xuất hiện vẩn đục trắng thay đổi phụ thuộc vào loại BAK cần được bổ sung. Tức là, khi BAK- C_{10} được sử dụng làm BAK, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng cách bổ sung BAK- C_{10} ở nồng độ không lớn hơn 0,01% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,5% trọng lượng/thể tích (bảng 1). Khi BAK- C_{12} được sử dụng, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng cách bổ sung BAK- C_{12} ở nồng độ không lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,02% trọng lượng/thể tích (bảng 2 đến bảng 4). Khi BAK- C_{14} được sử dụng, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng cách bổ sung BAK- C_{14} ở nồng độ không nhỏ hơn 0,0005% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,005% trọng lượng/thể tích (bảng 5). Khi BAK- C_{16} được sử dụng, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng cách bổ sung BAK- C_{16} ở nồng độ 0,0005% trọng lượng/thể tích hoặc không nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích (bảng 6). Khi BAK- C_{18} được sử dụng, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng cách bổ sung BAK- C_{18} ở bất kỳ nồng độ nào (bảng 7). Theo các kết quả của bảng 2 đến bảng 4, đã phát hiện ra rằng khi độ pH của chế phẩm dạng lỏng chứa nước nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5, chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong không màu thu được bằng việc bổ sung nồng độ tương tự của BAK- C_{12} , bất kể những thay đổi về độ pH hoặc nồng độ của hợp chất A cần được bổ sung.

Ví dụ thực nghiệm 2: Quan sát về vẻ bên ngoài của chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A bằng việc bổ sung hỗn hợp 4:6 của BAK- C_{12} và BAK- C_{14} (dưới đây được viết tắt là BAK- C_{12}/C_{14})

Phương pháp thực nghiệm

Các chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A dưới đây được điều chế theo cách tương tự như trong ví dụ thực nghiệm 1, màu sắc và độ trong của chúng được quan sát bằng mắt, và hệ số truyền của các chế phẩm

dạng lỏng chứa nước này ở bước sóng 600nm được đo và được đánh giá.

Bảng 8

	Ví dụ 33	Ví dụ 34	Ví dụ 35	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ so sánh 14
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BAK-C ₁₂ /C ₁₄	0,0005	0,005	0,01	0,001	0,002
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
về bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	gần như trong	vẫn đục trắng
hệ số truyền (600nm)	99,6%	99,5%	99,8%	97,9%	80,7%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

Các kết quả thực nghiệm

Theo các kết quả của bảng 8, đã phát hiện ra rằng các chế phẩm dạng lỏng chứa nước tương tự về về bên ngoài với các chế phẩm thu được bằng việc bổ sung riêng BAK-C₁₂ hoặc BAK-C₁₄ nêu trên thu được ngay cả khi BAK-C₁₂/C₁₄ được sử dụng.

Ví dụ thực nghiệm 3: Quan sát về về bên ngoài của chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A bằng việc bổ sung hỗn hợp BAK sẵn có trên thị trường

Phương pháp thực nghiệm

Theo cách tương tự như trong ví dụ thực nghiệm 1 ngoại trừ rằng tyloxapol được bổ sung và được hòa tan trong nước tinh khiết, các chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A dưới đây được điều chế, màu sắc và độ trong của chúng được quan sát bằng mắt, và hệ số truyền của các chế phẩm dạng lỏng chứa nước này ở bước sóng 600nm được đo và được đánh giá.

Tỷ lệ hỗn hợp của mỗi BAK trong các hỗn hợp BAK sẵn có trên thị trường được nêu dưới đây được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Các kết quả được thể hiện trong bảng 10.

Sanisol C (được sản xuất bởi Kao Corporation, quy trình sản xuất số: 4888)

Osvan S (được sản xuất bởi Nihon Pharmaceutical Co., Ltd., quy trình sản xuất số: S277)

Benzalkoni Clorua Dung dịch 50% Ph. Eur., USP/NF (được sản xuất bởi FeF Chemicals A/S, mã số: 209634)

Các điều kiện phân tích HPLC

thiết bị đo: hệ thống HPLC (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation, LC-20 Series)

cột: YMC-Triart C8(YMC) 3,0mmφ x 150mm

nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi gần 40°C

pha động: (Dung dịch A) 100 mM dung dịch hỗn hợp chất đệm phosphat (pH 5,5)/axetonitril (60:40),

(Dung dịch B) dung dịch hỗn hợp nước/axetonitril (1:4)

Điều kiện rửa giải gradient:

Bảng 9

thời gian (phút)	pha động (Dung dịch A) (%)	pha động (Dung dịch B) (%)
0-20	100	0
20-41	100→0	0→100
41-51	0	100
51-54	0→100	100→0
54-65	100	0

tốc độ chảy: 1,3mL/phút

bộ dò: phổ kế hấp thụ tử ngoại (bước sóng đo: 214nm)

Bảng 10

Tỷ lệ trộn	BAK-C ₁₂ (%)	BAK-C ₁₄ (%)	BAK-C ₁₆ (%)
Sanisol C (được sản xuất bởi Kao Corporation)	61,37	32,57	6,07
Osvan S (được sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	85,0	15,0	-
Dung dịch Benzalkoni Clorua 50% Ph. Eur. (được sản xuất bởi FeF Chemicals A/S)	68,3	31,7	-

Bảng 11

	Ví dụ 36	Ví dụ 37	Ví dụ 38	Ví dụ 39	Ví dụ 40	Ví dụ 41	Ví dụ 42
Hợp chất A	0,0005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hỗn hợp BAK	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*
tyloxapol	-	0,001	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
vẻ bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu
hệ số truyền (600nm)	98,2%	99,5%	99,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng: % trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

*BAK được sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Bảng 12

	Ví dụ 43	Ví dụ 44	Ví dụ 45	Ví dụ 46	Ví dụ 47	Ví dụ 48
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	-	-	-
axit boric	-	-	-	0,1	0,1	0,1
hỗn hợp BAK	0,003*	0,003**	0,003***	0,003*	0,003**	0,003***
tyloxapol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,5	7,5	7,5	8,5	8,5	8,5
vết bên ngoài (quan sát bằng mắt)	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu	trong không màu
hệ số truyền (600nm)	100,0%	99,9%	99,9%	100,0%	99,4%	100,0%

(đơn vị của các giá trị bằng số trong bảng:% trọng lượng/thể tích; q.s.: lượng thích hợp)

*BAK được sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.; ** BAK được sản xuất bởi Kao Corporation; ***

BAK được sản xuất bởi FeF Chemicals A/S

Các kết quả thực nghiệm

Các kết quả tương tự thu được ngay cả khi sản phẩm sẵn có trên thị trường có tỷ lệ trộn khác với tỷ lệ BAK-C₁₂/C₁₄ làm BAK (bảng 11, ví dụ 36) được sử dụng. Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng the độ trong có thể được duy trì, bất kể loại hỗn hợp BAK nào, bằng cách bổ sung tyloxapol ngay cả khi nồng độ của hợp chất A tăng lên (bảng 11 và bảng 12).

Ví dụ bào chế

Theo các công thức bào chế được thể hiện trong bảng 13-1 đến bảng 13-2, các dung dịch dùng cho mắt chứa hợp chất A được điều chế theo phương pháp thông thường (các ví dụ bào chế 1-14).

Bảng 13-1

thành phần · hàm lượng (% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bảo chế 1	Ví dụ bảo chế 2	Ví dụ bảo chế 3	Ví dụ bảo chế 4	Ví dụ bảo chế 5	Ví dụ bảo chế 6	Ví dụ bảo chế 7	Ví dụ bảo chế 8
Hợp chất A	0,0001	0,0003	0,0005	0,001	0,005	0,05	0,001	0,001
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-
axit boric	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
borax	-	-	-	-	-	-	q.s.	q.s.
tyloxapol	-	0,001	-	0,001	0,001	0,2	-	-
polysorbat 80	-	-	-	-	-	-	0,5	-
polyoxyetylen dầu thầu đầu được hydro hóa 60	-	-	-	-	-	-	-	0,5
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
benzalkoni clorua	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*	0,005*
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

* BAK được sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Bảng 13-2

thành phần • hàm lượng(% trọng lượng/thể tích)	Ví dụ bào chế 9	Ví dụ bào chế 10	Ví dụ bào chế 11	Ví dụ bào chế 12	Ví dụ bào chế 13	Ví dụ bào chế 14
Hợp chất A	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005
natri dihydro phosphat	0,1	0,1	0,1	-	-	-
axit boric	-	-	-	0,1	0,1	0,1
borax	-	-	-	q.s.	q.s.	q.s.
tyloxapol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
natri hydroxit	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
benzalkoni clorua	0,003*	0,003* *	0,003** *	0,003*	0,003* *	0,003* **
nước tinh khiết	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
tổng lượng (mL)	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	8,5	8,5	8,5

* BAK được sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.; **

BAK được sản xuất bởi Kao Corporation; *** BAK được sản xuất bởi FeF Chemicals A/S

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa hợp chất A có tác dụng chủ vận PPAR δ và hữu ích để điều trị các bệnh như là rối loạn chức năng tuyến sụn mi, rối loạn biểu mô màng sừng, khô mắt và tương tự, là chế phẩm dạng lỏng chứa nước có tính trong có khả năng ngăn chặn vẩn đục trắng do sự tương tác giữa hợp chất A và benzalkoni clorua và tính ổn định bảo quản rất tốt có thể được tạo ra bằng cách bổ sung benzalkoni clorua trong khoảng nồng độ cụ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng 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 benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua có nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,5% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon.

2. Chế phẩm dạng 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 benzalkoni clorua có công thức:

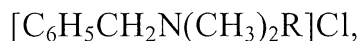


trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua có nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon.

3. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-

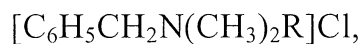
triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua có nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon.

4. Chế phẩm dạng 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 benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua có nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon.

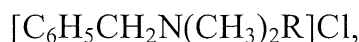
5. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó, và benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và R của benzalkoni clorua là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon.

6. Chế phẩm dạng 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 benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

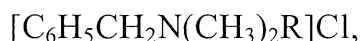
trong đó axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic hoặc muối được dụng của nó có nồng độ được lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua chứa benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon, và tổng nồng độ của benzalkoni clorua so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích.

7. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt.

8. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước theo điểm 7, trong đó chất hoạt động bề mặt là tyloxapol.

9. Chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa axit (3-{2-[4-isopropyl-2-(4-triflometyl)phenyl-5-thiazolyl]etyl}-5-metyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxyaxetic

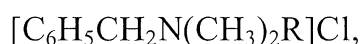
hoặc muối được dụng của nó, và benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua chứa benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon, và tổng nồng độ của benzalkoni clorua so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước là 0,003% trọng lượng/thể tích.

10. Dung dịch dùng cho mắt 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 benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon, mà có hệ số truyền ở bước sóng 600nm là không nhỏ hơn 98%,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và

benzalkoni clorua có nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,5% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon; hoặc

benzalkoni clorua có nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích,

hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon; hoặc

benzalkoni clorua có nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon; hoặc

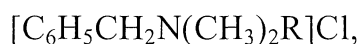
benzalkoni clorua có nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước nếu R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon; hoặc

R của benzalkoni clorua là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon; hoặc

benzalkoni clorua chứa benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon, và tổng nồng độ của benzalkoni clorua so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích; hoặc

benzalkoni clorua chứa benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon, và tổng nồng độ của benzalkoni clorua so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước là 0,003% trọng lượng/thể tích.

11. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với

tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 10 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,5% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

12. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 0,002% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,02% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

13. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:

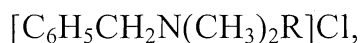


trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ nhỏ hơn

0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

14. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,002% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

15. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:

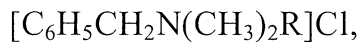


trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 18 nguyên tử cacbon được bổ sung.

16. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và hỗn hợp chứa benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ nhỏ hơn 0,001% trọng lượng/thể tích, hoặc bằng hoặc lớn hơn 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng của chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

17. Phương pháp làm trong chế phẩm dạng 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 phương pháp này bao gồm bước bổ sung benzalkoni clorua có công thức:



trong đó R là nhóm alkyl có 8 đến 18 nguyên tử cacbon,

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 lựa chọn từ khoảng nồng độ giới hạn dưới là 0,0002% trọng lượng/thể tích và nồng độ giới hạn trên là 0,005% trọng lượng/thể tích so với tổng lượng chế phẩm dạng lỏng chứa nước, và hỗn hợp của benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 12 nguyên tử cacbon, benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 14 nguyên tử cacbon và benzalkoni clorua trong đó R là nhóm alkyl có 16 nguyên tử cacbon được bổ sung ở nồng độ 0,003% trọng lượng/thể tích.