



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

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

(11) 
1-0022186

(51)⁷ **A61K 31/07, 47/02, 47/10, 47/18,**
47/26, 47/34, A61P 27/02

(13) **B**

(21) 1-2012-00076

(22) 23.06.2010

(86) PCT/JP2010/060633 23.06.2010

(87) WO2010/150812 29.12.2010

(30) 2009-150874 25.06.2009 JP

2009-155410 30.06.2009 JP

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.04.2012 289

(73) LION CORPORATION (JP)

3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 1308644, Japan

(72) TSUTSUI Hazuki (JP), MIYAKE Miyuki (JP), ODAKA Akito (JP), INOUE Chieko (JP), TABUCHI Nobuhito (JP), HATTORI Manabu (JP)

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

(54) **CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT VÀ PHƯƠNG PHÁP NGĂN NGỪA VẤN ĐỤC/KẾT TỦA**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó và (G) muối trung tính hóa trị một.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt chứa vitamin A và đặc biệt là chế phẩm dùng cho mắt bảo đảm tốt độ ổn định của vitamin A khi bảo quản và không bị vẩn đục/kết tủa do kết đông và xả đông và do đó, ổn định về hình thức, và cũng đề cập đến phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa khi kết đông và xả đông chế phẩm này. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến thuốc điều trị khô mắt có tác dụng điều trị rối loạn giác mạc/kết mạc và chứa vitamin A.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vitamin A được chú ý vì nó là thành phần hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị chứng dày sừng giác mạc/kết mạc và niêm mạc da. Trong những năm gần đây, đã có báo cáo rằng vitamin A có tác dụng đối với các triệu chứng khô mắt như khô giác mạc và kết mạc quá mức. Tuy nhiên, vitamin A ưa chất béo rất nhạy cảm với không khí, ánh sáng, nhiệt, axit, ion kim loại và các tác nhân tương tự và đặc biệt là rất không ổn định trong dung dịch nước. Do đó, rất khó làm ổn định nó trong chế phẩm dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt.

Đã biết các kỹ thuật làm ổn định vitamin A không ổn định này như phương pháp làm ổn định bằng chất hoạt động bề mặt không ion hóa như dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen và các phương pháp tương tự (xem Tài liệu sáng chế 1, 2: JP-A H05-331056 và JP-A H06-40907), phương pháp làm ổn định bằng vitamin E là chất chống oxy hóa kỵ nước (xem Tài liệu sáng chế 3: JP-A H06-247853), và kỹ thuật làm ổn định bằng cách dùng vật chứa và bao gói (xem Tài liệu sáng chế 4: JP-A 2003-113078) và kỹ thuật làm ổn định dựa trên việc bào chế bằng cách nhũ hóa dùng năng lượng cao (xem Tài liệu sáng chế 5: JP-A 2002-332225).

Khô mắt là tình trạng giác mạc và kết mạc trên bề mặt nhãn cầu bị rối loạn do có bất thường về chất lượng và số lượng nước mắt. Nước mắt được cấu thành bởi ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy và khi sự cân bằng về chất lượng và số lượng của cấu trúc ba lớp này bị phá vỡ thì nước mắt trở nên không ổn định, từ đó dẫn tới

tổn thương giác mạc và gây nên khô mắt. Để điều trị triệu chứng khô mắt, điều quan trọng là phục hồi cấu trúc ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy của nước mắt và từ đó điều trị rối loạn giác mạc.

Đã biết rằng vitamin A là chất cần thiết để tăng sinh và biệt hóa tế bào biểu mô, và đã có báo cáo rằng vitamin A có hoạt tính thúc đẩy sản xuất chất nhầy (chẳng hạn xem, tài liệu phi sáng chế 1: Kubo, Y., J Jpn Ophthalmol Sci. 103, 580-583, 1999) và cũng có hoạt tính làm liền tổn thương giác mạc (chẳng hạn xem, tài liệu phi sáng chế 2: Ubels, J. L., Curr. Eye Res. 4, 1049-1057, 1985). Như đã nêu trên, vitamin A có thể là thuốc có tác dụng "phục hồi lớp nhầy của nước mắt" và "điều trị rối loạn giác mạc" và do đó, có tác dụng điều trị khô mắt. Tóm lại, cần có thuốc điều trị khô mắt có tác dụng điều trị khô mắt tốt và chứa vitamin A.

Các tài liệu trong tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

- Tài liệu sáng chế 1: JP-A H05-331056
- Tài liệu sáng chế 2: JP-A H06-40907
- Tài liệu sáng chế 3: JP-A H06-247853
- Tài liệu sáng chế 4: JP-A 2003-113078
- Tài liệu sáng chế 5: JP-A 2002-332225
- Tài liệu sáng chế 6: JP-A 2001-322936

Các tài liệu phi sáng chế

- Tài liệu phi sáng chế 1: Kubo, Y., J Jpn Ophthalmol Sci. 103, 580-583, 1999)
- Tài liệu phi sáng chế 2: Ubels, J. L., Curr. Eye Res. 4, 1049-1057, 1985)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu để đạt được mức độ ổn định của vitamin A cao hơn và đặc biệt là để thu được chế phẩm dùng cho mắt ổn định ở khoảng nồng độ vitamin A khó ổn định, trong đó polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được chọn làm thành phần ổn định tuyệt vời. Tuy nhiên, với các chế phẩm

được bảo chế với polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, vấn đề gặp phải là khi chúng được bảo quản ở nhiệt độ thấp, đặc biệt là trong điều kiện kết đông, thường sẽ xuất hiện vẩn đục hoặc kết tủa trắng khi xả đông, và khi việc kết đông và xả đông được lặp lại thì hình thức trở nên ngày càng tồi tệ. Nói chung, thuốc nhỏ mắt thường được bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh. Trong trường hợp đặc biệt hơn, khi thuốc nhỏ mắt được để ở điều kiện nhiệt độ thấp như trong tủ lạnh hoặc được để ở vùng lạnh vào mùa đông, chúng sẽ bị kết đông. Do đó, cần cải thiện độ ổn định khi bảo quản trong quá trình bảo quản ở khu vực lạnh hoặc khi kết đông và xả đông.

Sáng chế nhằm giải quyết tồn tại nêu trên và nhằm tạo ra chế phẩm dùng cho mắt chứa vitamin A và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, có độ ổn định tuyệt vời của vitamin A khi bảo quản và không bị vẩn đục/kết tủa khi kết đông và xả đông cùng với hình thức được giữ ổn định, cũng như phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa chế phẩm do việc kết đông và xả đông chế phẩm.

Sáng chế cũng nhằm tạo ra thuốc điều trị khô mắt trong đó tác dụng của vitamin A trong điều trị tổn thương giác mạc và kết mạc được cải thiện.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu để đạt được các mục đích trên và, kết quả là đã phát hiện ra rằng khi chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) vitamin A và (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được bảo chế cùng với một hoặc hai hoặc nhiều, tốt hơn là hai hoặc nhiều, thành phần được chọn từ các thành phần từ (C) đến (G): (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó, và (G) muối trung tính hóa trị một, thì độ ổn định của vitamin A khi bảo quản trở nên tuyệt vời và sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông có thể được ngăn ngừa, từ đó hoàn thành sáng chế.

Mặc dù cơ chế chi tiết về cách ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông chưa được biết rõ, nhưng polyoxyetylen polyoxypropylen glycol có vùng mixen L1 hẹp so với nồng độ của nó khi ở trong dung dịch nước và do đó, có khả năng bị chuyển hóa thành trạng thái gel nhớt chỉ bằng cách ngưng tụ ở mức độ yếu. Ngược lại, với các chất hoạt động bề mặt không ion hóa như dầu thầu dầu được

hóa rắn bằng polyoxyetylen, este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan và các chất tương tự, thì vùng mixen L1 được mở rộng về phía nồng độ cao, do đó, không xảy ra hiện tượng ngưng tụ. Cụ thể hơn, sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông là vấn đề cố hữu ở polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.

Khi nước hydrat hóa trong mạch etylen oxit của polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được kết đông, thì thể tích mạch etylen oxit tự do giảm, vì vậy dạng điền đầy của phân tử polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được chuyển thành dạng có thể có trạng thái liên kết với độ uốn cong nhỏ hơn độ uốn cong của mixen hình cầu. Có thể xem rằng lõi mixen dính kết với nhau dựa trên định hướng/vị trí lệch tâm của vitamin A đã được kết đông, từ đó gây ra kết tủa ở dạng vẩn đục.

Mặt khác, cũng có thể xem rằng sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông có thể được ngăn ngừa bằng cách bổ sung các thành phần ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa nêu trên sao cho ngăn được toàn bộ nước khỏi bị đóng băng và cho phép các thành phần này xâm nhập vào mạch etylen oxit của mixen nhờ đó làm mất định hướng của mạch etylen oxit để ngăn cản mạch etylen oxit khỏi bị kết đông và do đó làm ổn định trạng thái liên kết của mixen.

Theo đó, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt và phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa của chế phẩm do kết đông và xả đông dưới đây.

[1]. Chế phẩm dùng cho mắt, khác biệt ở chỗ chế phẩm này chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó, và (G) muối trung tính hóa trị một.

[2]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục [1], trong đó chế phẩm này chứa chai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số các thành phần từ (C) đến (G).

[3]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục [1] hoặc [2], trong đó thành phần (D) là glyxerin, thành phần (E) là xylitol, sorbitol, manitol hoặc trehaloza, thành phần (F) là natri dihydro phosphat, và thành phần (G) là natri clorua.

[4]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó tổng lượng các thành phần từ (C) đến (G) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích (%kl/tt).

- [5]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó lượng thành phần (B) không lớn hơn 5% kl/tt.
- [6]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó thành phần (A) là một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm retinol palmitat, retinol axetat và axit retinoic.
- [7]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 50.000 đến 500.000 đơn vị/100 ml.
- [8]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó lượng chất hoạt động bề mặt cation và chất kháng khuẩn kỵ nước lần lượt không lớn hơn 0,004% kl/tt.
- [9]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó chế phẩm này không chứa chất kháng khuẩn.
- [10]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], trong đó chế phẩm này là chế phẩm dùng cho mắt cho người đeo kính áp tròng.
- [11]. Chế phẩm dùng cho mắt theo mục bất kỳ trong số các mục từ [7] đến [10], trong đó chế phẩm này là thuốc điều trị khô mắt.
- [12]. Phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông bao gồm các bước:

đưa một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó, và (G) muối trung tính hóa trị một vào chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) vitamin A và (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.

Ưu điểm của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra chế phẩm dùng cho mắt được bào chế ổn định với vitamin A và có hình thức ổn định mà không gây ra sự vẩn đục/kết tủa ngay cả khi được kết đông và xả đông và phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông chế phẩm.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó, và (G) muối trung tính hóa trị một.

(A) Vitamin A

Vitamin A bao gồm chính vitamin A, hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, các dẫn xuất của vitamin A như este của axit béo với vitamin A, và các chất tương tự. Cụ thể hơn, vitamin A có thể là retinol palmitat, retinol axetat, retinol, axit retinoic, retinoit và các chất tương tự. Trong số đó, retinol palmitat, retinol axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinol palmitat được bán trên thị trường thường ở dạng có từ 1.000.000 đến 1.800.000 đơn vị quốc tế (dưới đây được viết tắt là I.U.), ví dụ cụ thể là "retinol palmitat" (1.700.000 I.U./g), do DSM Nutrition Japan K.K. sản xuất.

Các thành phần (A) có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Lượng thành phần này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50.000 đến 500.000 đơn vị/100 ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50.000 đến 300.000 đơn vị/100 ml, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100.000 đến 200.000 đơn vị/100 ml trong tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt. Khi được tính theo % kl (khối lượng)/tt (thể tích) (g/100 ml), lượng thành phần này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,3% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,18% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,06 đến 0,12% kl/tt mặc dù còn tùy vào đơn vị vitamin A được đưa vào. Vitamin A có tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc và tác dụng cải thiện tình trạng khô mắt, mỏi mắt và mờ mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 50.000 đơn vị/100 ml, thì không tạo ra tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Hàm lượng trên 500.000 đơn vị/100 ml, thì có thể gây ra các tác dụng phụ.

B) Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol

Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol không bị giới hạn cụ thể về loại và có thể sử dụng các loại đã được mô tả trong Tá dược Nhật bản (Japanese Pharmaceutical

Excipients - JPE). Mức độ polyme hóa trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 4 đến 200, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 200 và mức độ polyme hóa trung bình của propylen oxit tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 70, và copolyme khối hoặc polyme ngẫu nhiên có thể được sử dụng.

Cụ thể, ví dụ về polyoxyetylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol như Lutrol F127 (do BASF sản xuất), Uniloob 70DP-950B (do NFO Corporation sản xuất) và các chế phẩm tương tự, polyoxyetylen (196) polyoxypropylen (67) glycol (Pluronic F127, còn được gọi là Poloxmer 407), polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol (Pluronic F-87), polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol ((Pluronic F-68, cũng được gọi là Poloxmer 188) như Plonon #188 (do NFO corporation sản xuất) và các chế phẩm tương tự, polyoxyetylen (42) polyoxypropylen (67) glycol (Pluronic P123, cũng được biết là Poloxamer 403), polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol (Pluronic P85) như Plonon #235P (do NFO Corporation sản xuất) và các chế phẩm tương tự, polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol (Pluronic L-44), Tetronic và các chế phẩm tương tự. Trong số đó, ưu tiên polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, và polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol.

Các thành phần (B) có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Lượng thành phần này trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là không lớn hơn 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,4 đến 5% kl/tt để đạt được độ ổn định của vitamin A khi bảo quản và cũng đạt được các tác dụng điều trị tổn thương giác mạc và kết mạc và điều trị khô mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,4% kl/tt, thì khó hoà tan vitamin A. Sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông không chắc xảy ra nếu lượng thành phần (B) nhỏ hơn. Do đó, hàm lượng thành phần (B) tốt hơn là không lớn hơn 5% kl/tt.

Các thành phần ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa từ C) đến (G)

(C) Trometamol

Lượng trometamol (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% kl/tt trong chế phẩm dùng cho mắt. Nếu trometamol được đưa vào ở mức không nhỏ hơn 0,001% kl/tt, thì có thể đạt được hiệu quả ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa tốt hơn. Lượng trometamol lớn hơn dẫn đến tác dụng ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa tốt hơn. Về điều này, tuy nhiên, khi lượng trên 5% kl/tt, áp suất thẩm thấu sẽ tăng quá mạnh thì có thể xảy ra kích ứng mắt.

(D) Rượu polyhydric

Ví dụ về rượu polyhydric bao gồm glycerin, propylen glycol, butylen glycol, polyetylen glycol và các chất tương tự. Trong số đó, glycerin và propylen glycol là được ưu tiên và glycerin là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng rượu polyhydric tốt hơn là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% kl/tt trong chế phẩm dùng cho mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,001% kl/tt, thì tác dụng chống kết đông quá yếu không ngăn được sự vẩn đục/kết tủa. Lượng trên 5% kl/tt, có thể xảy ra trường hợp áp suất thẩm thấu tăng quá mạnh.

(E) Đường

Ví dụ về đường bao gồm glucoza, xyclodextrin, xylitol, sorbitol, manitol, trehaloza và các chất tương tự. Các đường này có thể là dạng bất kỳ gồm chất đồng phân d, chất đồng phân l hoặc chất đồng phân dl. Trong số đó, xylitol, sorbitol, manitol và trehaloza là được ưu tiên, sorbitol, manitol và trehaloza được ưu tiên hơn, và manitol và trehaloza là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng đường tốt hơn là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 3% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% kl/tt và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% kl/tt trong chế phẩm dùng cho mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,001% kl/tt, thì tác dụng chống kết đông quá nhỏ sẽ không ngăn được sự vẩn đục/kết tủa. Lượng trên 5% kl/tt, có thể xảy ra trường hợp áp suất thẩm thấu tăng quá mạnh.

(F) Axit phosphoric và muối của nó

Ví dụ về axit phosphoric và muối của nó bao gồm axit phosphoric, mononatri phosphat, natri dihydro phosphat, natri hydro phosphat, trinatri phosphat, dinatri hydro phosphat, kali dihydro phosphat, đikali hydro phosphat và các chất tương tự. Trong số đó, mononatri phosphat, natri dihydro phosphat, natri hydro phosphat, trinatri phosphat và dinatri hydro phosphat là được ưu tiên, natri dihydro phosphat, natri hydro phosphat và dinatri hydro phosphat được ưu tiên hơn, và dinatri hydrogen phosphat là được đặc biệt ưu tiên. Lượng axit phosphoric và muối của nó tốt hơn là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 3% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% kl/tt và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% kl/tt trong chế phẩm dùng cho mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,001% kl/tt, thì tác dụng chống kết đông quá kém không ngăn được sự vẩn đục/kết tủa trong một số trường hợp. Lượng trên 5% kl/tt có thể xảy ra trường hợp áp suất thẩm thấu tăng quá mạnh.

(G) Muối trung tính hóa trị một

Ví dụ về muối trung tính hóa trị một bao gồm natri clorua, kali clorua và các chất tương tự. Trong số đó, natri clorua là được ưu tiên. Lượng muối trung tính hóa trị một trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% kl/tt và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% kl/tt. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,001% kl/tt thì tác dụng chống kết đông quá kém không ngăn được sự vẩn đục/kết tủa trong một số trường hợp. Lượng trên 5% kl/tt thì có thể xảy ra trường hợp áp suất thẩm thấu tăng quá mạnh.

Để làm thành phần ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa, trometamol (C) là được ưu tiên. Các thành phần ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Hai hoặc nhiều loại của cùng một thành phần có thể được sử dụng, ví dụ, hai hoặc nhiều thành phần (D) có thể được sử dụng kết hợp. Việc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều thành phần là được ưu tiên hơn để đạt được tác dụng hiệp đồng về tác dụng ngăn ngừa kết đông trên toàn bộ nước và nước hydrat hóa của mạch etylen oxit. Trong số các thành phần này, đặc biệt ưu tiên sử dụng trometamol (C) và các loại thành phần khác kết

hợp. Việc sử dụng này được ưu tiên để đạt được tác dụng ngăn ngừa kết đông trên nước hydrat hóa của mạch etylen oxit của polyoxyetylen polyoxypropylen glycol để sử dụng hai hoặc nhiều thành phần glyxerin, trometamol và trehaloza, đặc biệt là, glyxerin và trometamol. Ví dụ, trometamol không chỉ góp phần vào ngăn ngừa kết đông toàn bộ nước, mà còn liên kết với mạch etylen oxit của mixen, và glyxerin xâm nhập vào mạch etylen oxit, vì vậy làm mất định hướng của mạch etylen oxit, từ đó làm cho mạch etylen oxit ngăn ngừa được quá trình kết đông. Để cải thiện độ ổn định của vitamin A khi bảo quản, sẽ tốt hơn nếu đưa trometamol vào chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế. Mặc dù chưa được biết nhưng cơ chế này có thể được xem xét, ví dụ, theo cách sau đây. Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol là chất hoạt động bề mặt không ion hóa có mạch polyoxyetylen (EO) và mạch polyoxypropylen (PO). Vitamin A được bọc bằng mạch EO ở bên ngoài và bằng mạch PO ở bên trong, từ đó tạo thành mixen. Việc trometamol cùng tồn tại cho phép nhóm $-NH_2$ có mặt trong trometamol gắn trực tiếp với liên kết ete của mạch EO, làm cho cấu trúc mixen bền hơn. Hơn nữa, trometamol gắn với mạch EO được định vị ở bên ngoài mixen vì vậy làm cho cấu trúc mixen bền hơn với mức độ tự do thấp hơn, cuối cùng dẫn đến làm giảm độ linh động phân tử của mạch PO bên trong mixen. Vì lý do này, cho rằng trometamol góp phần vào độ ổn định của mixen được tạo thành từ vitamin A và polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và, kết quả là góp phần vào độ ổn định của vitamin A khi bảo quản.

Tổng lượng các thành phần từ (C) đến (G) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt trong chế phẩm dùng cho mắt. Đặc biệt, trong trường hợp sử dụng kết hợp hai loại thành phần thì tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% kl/tt, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3% kl/tt. Hơn nữa, nếu sử dụng kết hợp ba hoặc nhiều loại thành phần thì tổng lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% kl/tt.

Tổng các thành phần từ (C) đến (G) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 200 phần khối lượng trên mỗi phần đơn vị khối lượng thành phần (A).

Ngoài ra, tổng các thành phần từ (C) đến (G) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 20 phần khối lượng trên mỗi phần đơn vị khối lượng của các thành phần (A)+(B).

Các thành phần khác

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể chứa, ngoài các thành phần nêu trên, nhiều thành phần thường được dùng trong chế phẩm dùng cho mắt trong phạm vi không làm cản trở hiệu quả của sáng chế. Các thành phần này bao gồm các chất hoạt động bề mặt không phải là các chất được liệt kê trong thành phần (B), chất đệm, chất làm đặc, chất điều chỉnh độ pH, chất kháng khuẩn, chất điều chỉnh trương lực, chất làm ổn định, chất tạo cảm giác mát lạnh, dược chất, nước và các chất tương tự. Các chất này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp của hai hoặc nhiều chất và có thể được đưa vào với lượng thích hợp.

(i) Chất hoạt động bề mặt không phải là chất được liệt kê trong thành phần (B)

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt không phải là chất được liệt kê trong thành phần (B) bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa như dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen, este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan và các chất tương tự, và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính trên cơ sở glyxin như alkylđiaminoethylglyxin. Lượng các chất hoạt động bề mặt này trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5% kl/tt. Về điều này, tuy nhiên, các chất hoạt động bề mặt này tốt hơn là được sử dụng ở lượng giảm để đạt được tác dụng điều trị tổn thương giác mạc và điều trị khô mắt và lượng của nó tốt hơn là nhỏ hơn 0,5% kl/tt.

(ii) Chất kháng khuẩn

Mặc dù chất kháng khuẩn có thể được đưa vào ở phạm vi không gây cản trở các tác dụng của sáng chế, nhưng chế phẩm không chứa chất kháng khuẩn trong đó chất kháng khuẩn không có mặt là được ưu tiên để tránh kích ứng mắt. Ví dụ về chất kháng khuẩn bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, axit sorbic hoặc muối của nó, este của axit paraoxybenzoic (như metylparaben, etylparaben, propylparaben và các chất tương tự), clohexidin gluconat, thimerosal, rượu phenyl etylic, alkylđiaminoethylglyxin hydroclorua, polyhexanua hydroclorua, polidronium

hydroclorua và các chất tương tự. Lượng chất kháng khuẩn so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,00001 đến 5% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2% kl/tt.

Về điều này, tuy nhiên, đã biết rằng các chất hoạt động bề mặt cation như benzalkoni clorua, benzethoni clorua và các chất tương tự và các chất kháng khuẩn kỵ nước như các paraben (metylparaben, etylparaben, propylparaben và các chất tương tự), clobutanol và các chất tương tự có hoạt tính phong bế tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Do đó, lượng các thành phần này tốt hơn là không lớn hơn 0,004% kl/tt và tốt hơn nữa là không lớn hơn 0,003% kl/tt trong chế phẩm. Chế phẩm trong đó không chứa các thành phần này được đặc biệt ưu tiên. Mặc dù đã không biết rằng các thành phần này phong bế tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc, nhưng polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (B) tạo mixen bao quanh vitamin A với mạch EO bên ngoài và mạch PO bên trong. Mixen này hấp phụ lên bề mặt giác mạc và vitamin A được hấp thu vào trong giác mạc. Coi rằng chất hoạt động bề mặt cation có hoạt tính bề mặt cao hoặc chất kháng khuẩn kỵ nước có tính kỵ nước cao, vì vậy trạng thái bề mặt của mixen được thay đổi từ đó cản trở việc hấp phụ vitamin A lên giác mạc. Cuối cùng, tác dụng điều trị tổn thương giác mạc và cải thiện khô mắt cũng bị ức chế. Mặt khác, các chất có mức độ ưa nước cao như axit sorbic hoặc muối của nó không ảnh hưởng đến trạng thái bên trong của mixen và không làm cản trở tác dụng thúc đẩy hấp thu vitamin A.

Tác dụng kháng khuẩn trong trường hợp mà không đưa chất kháng khuẩn vào, tốt hơn là đưa một hoặc nhiều, tốt hơn là hai hoặc nhiều thành phần gồm natri edetat, axit boric và trometamol ở dạng hỗn hợp. Nếu sử dụng vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa có bộ lọc thì có thể không cần đưa chất kháng khuẩn vào.

(iii) Chất đệm

Ví dụ về chất đệm bao gồm axit boric hoặc muối của nó (borax hoặc các chất tương tự), axit xitric hoặc muối của nó (natri xitrat hoặc các chất tương tự), axit tartaric hoặc muối của nó (natri tartarat hoặc các chất tương tự), axit gluconic hoặc muối của nó (natri gluconat hoặc các chất tương tự), axit axetic hoặc muối của nó (natri axetat hoặc

các chất tương tự), và nhiều axit amin (axit epsilon-aminocaproic, kali aspartat, axit aminoethylsulfonic, axit glutamic, natri glutamat và các chất tương tự). Trometamol trong thành phần (C) cũng có thể được sử dụng làm chất đệm và được ưu tiên do có mức độ kích ứng thấp và có tác dụng kháng khuẩn của chế phẩm. Hơn nữa, khi axit boric hoặc borax được sử dụng kết hợp thì có thể thu được tác dụng kháng khuẩn cao. Lưu ý rằng trong thực hành sáng chế, khi axit boric, trometamol và axit xitric hoặc muối của nó được đưa vào thì độ ổn định của vitamin A được cải thiện hơn. Lượng chất đệm trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% kl/tt.

(iv) Chất làm đặc

Ví dụ về chất làm đặc bao gồm polyvinyl pyrrolidon, hydroxyethylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyl, natri hyaluronat, natri chondroitin sulfat, axit polyacrylic, carboxyvinyl polyme và các chất tương tự. Chế phẩm chứa các thành phần này có độ lưu cao, từ đó làm cải thiện hơn tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Lượng chất làm đặc so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 10% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% kl/tt.

(v) Chất điều chỉnh độ pH

Việc sử dụng axit vô cơ hoặc các chất kiềm vô cơ làm chất điều chỉnh độ pH là được ưu tiên. Chẳng hạn, axit clohydric (loãng) có thể là ví dụ về axit vô cơ. Về chất kiềm vô cơ, có thể sử dụng, ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và các chất tương tự. Trong số đó, axit clohydric và natri hydroxit là được ưu tiên. Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,0 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Lưu ý rằng trong thực hành sáng chế, việc đo độ pH được tiến hành bằng thăm áp kế pH (HOSM-1, do DKK-Toa Corporation sản xuất). Lượng chất điều chỉnh độ pH, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,00001 đến 10% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% kl/tt và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% kl/tt.

(vi) Chất điều chỉnh trương lực

Ví dụ về chất điều chỉnh trương lực bao gồm canxi clorua, magie clorua và các chất tương tự. Lượng chất điều chỉnh trương lực, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% kl/tt.

(vii) Chất làm ổn định

Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri edetat, xyclodextrin, sulfit, dibutylhydroxytoluen và các chất tương tự. Lưu ý rằng trong sáng chế, chế phẩm chứa chất làm ổn định làm cải thiện độ ổn định của vitamin A. Lượng chất làm ổn định, so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 5% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% kl/tt.

(viii) Chất tạo cảm giác mát lạnh

Ví dụ về chất tạo cảm giác mát lạnh bao gồm mentol, camphor, borneol, geraniol, cineol, linalool và các chất tương tự. Lượng chất tạo cảm giác mát lạnh trong chế phẩm dùng cho mắt dưới dạng tổng lượng các hợp chất tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2% kl/tt, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1% kl/tt và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,8% kl/tt.

(ix) Dược chất (thành phần dược tính)

Ví dụ về dược chất (thành phần dược tính), có thể bao gồm, chất làm thông mũi (ví dụ, naphazolin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, phenylephrin hydroclorua, epinephrin, ephedrin hydroclorua, dl-metylephedrin hydroclorua, tetrahydrozolin nitrat, naphazolin nitrat hoặc các chất tương tự); chất chống viêm/làm se (ví dụ, neostigmin metylsulfat, axit ϵ -aminocaproic, allantoin, berberin clorua, kẽm sulfat, kẽm lactat, lysozym clorua, đikali glyxyrrizinat, amoni glyxyrrizinat, axit glyxyrretinic, metyl salixylat, axit tranexamic, azulen natri sulfonat hoặc các chất tương tự); chất kháng histamin (ví dụ, iproheptin hydroclorua, điphenhydramin hydroclorua, điphenhydramin, isothipendyl hydroclorua, clopheniramin maleat hoặc các chất tương tự); chất chống dị ứng (ví dụ, natri cromoglicat, ketotifen fumarat,

hoặc các chất tương tự), vitamin tan trong nước (vitamin B₂ hoạt hóa, vitamin B₆, vitamin B₁₂ hoặc các vitamin tương tự); axit amin (ví dụ, kali L-aspartat, magie L-aspartat, axit aminoethylsulfonic, natri chondroitin sulfat hoặc các chất tương tự); dược chất sulfa hoặc chất diệt khuẩn (ví dụ, lưu huỳnh, isopropylmetylphenol, hinokitiol hoặc các chất tương tự); chất gây tê cục bộ (ví dụ, lidocain, lidocain hydroclorua, procain hydroclorua, dibucain hydroclorua hoặc các chất tương tự); và dược chất làm giãn đồng tử (ví dụ, tropicamide hoặc các chất tương tự).

Lượng các thành phần này trong chế phẩm dùng cho mắt có thể được chọn thích hợp tùy vào dạng bào chế và loại dược chất, và lượng các thành phần tương ứng là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, lượng này có thể được chọn thích hợp trong khoảng từ 0,0001 đến 30% kl/tt, tốt hơn là trong khoảng từ 0,001 đến 10% kl/tt, so với tổng lượng chế phẩm. Cụ thể hơn, lượng các thành phần tương ứng so với tổng lượng chế phẩm dùng cho mắt là như sau.

Với chất làm thông mũi, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 0,5% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,3% kl/tt và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% kl/tt.

Với chất chống viêm/làm se, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% kl/tt.

Với chất kháng histamin, lượng của nó nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% kl/tt.

Với vitamin tan trong nước, lượng của nó nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 1% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% kl/tt.

Với axit amin, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% kl/tt.

Với dược chất chứa lưu huỳnh hoặc chất diệt khuẩn, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,00001 đến 10% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% kl/tt.

Với chất gây tê cục bộ, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 1% kl/tt, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% kl/tt.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có thể được sử dụng như vốn có ở dạng lỏng, hoặc có thể được bào chế thành hỗn dịch, chất tạo gel hoặc các dạng tương tự. Dạng dùng cụ thể bao gồm thuốc nhỏ mắt (ví dụ, thuốc nhỏ mắt thông thường, thuốc nhỏ mắt cho người dùng kính áp tròng và các thuốc tương tự), thuốc rửa mắt (ví dụ, thuốc rửa mắt thông thường, thuốc rửa mắt được sử dụng sau khi bỏ kính áp tròng và các thuốc tương tự), các dung dịch được sử dụng khi đeo kính áp tròng, các dung dịch được sử dụng khi bỏ kính áp tròng và các dạng tương tự.

Những người đeo kính áp tròng có khả năng bị tổn thương giác mạc/kết mạc chẳng hạn như khô mắt do sử dụng kính áp tròng và phát triển, trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng khô mắt. Về vấn đề này, vitamin A được đưa vào chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng cải thiện tình trạng khô mắt, vì vậy khi những người đeo kính áp tròng sử dụng chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế thì có thể mong muốn có tác dụng cải thiện tình trạng khô mắt. Do đó, chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng cho người đeo kính áp tròng. Do lượng chất kháng khuẩn bị giới hạn nên việc sử dụng cho người đeo kính áp tròng mềm là được đặc biệt ưu tiên.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có tác dụng tuyệt vời trên việc điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc và có thể được sử dụng làm thuốc điều trị khô mắt. Thuốc điều trị khô mắt theo sáng chế thể hiện tác dụng tốt hơn khi được nhỏ vào mắt với lượng từ 30 đến 60 μ l mỗi lần và từ ba đến sáu lần mỗi ngày.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế ở dạng lỏng và khi được sử dụng làm thuốc nhỏ mắt, thì độ nhớt của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mPa-giây, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 30 mPa-giây, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mPa-giây và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mPa-giây. Lưu ý rằng độ nhớt này được đo ở nhiệt độ 20°C bằng cách sử dụng nhớt kế kiểu E (VISCONIC ELD-R, do Tokyo Keiki Inc. sản xuất).

Phương pháp bào chế chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, chế phẩm này có thể thu được bằng cách hoà tan vitamin A trong nước tinh khiết với sự trợ giúp của polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, tiếp theo bổ sung các thành phần chế phẩm khác và điều chỉnh độ pH của nó. Sau đó, chế phẩm

này có thể được nạp vô trùng vào vật chứa thích hợp, ví dụ, vật chứa bằng polyetylen terephthalat.

Sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa sinh ra do việc kết đông và xả đông, phương pháp này bao gồm bước đưa vào chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) vitamin A và (B) polyoxyetylen polyoxypropylen, một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (C) trometamol, (D) rượu polyhydric, (E) đường, (F) axit phosphoric và muối của nó, và (G) muối trung tính hóa trị một. Trong phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa này, các thành phần và lượng của nó là như được mô tả trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ, ví dụ so sánh và ví dụ thử nghiệm

Các ví dụ được dùng để minh họa cụ thể sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ dưới đây.

Các ví dụ 1 đến 48, các ví dụ so sánh 1 đến 3

Các chế phẩm dùng cho mắt (thuốc nhỏ mắt) có các thành phần được chỉ ra ở các bảng từ 1 đến 11 được bào chế và đánh giá theo cách sau đây. Các kết quả cũng được đưa ra trong các bảng này.

<Độ ổn định về hình thức (quan sát hình thức sau khi kết đông và xả đông)>

Các chế phẩm dùng cho mắt tương ứng (thuốc nhỏ mắt) được nạp (N=3) vào lọ nhỏ mắt bằng polyetylen terephthalat và chu kỳ kết đông (-25°C)/xả đông (25°C) được lặp lại năm lần, tiếp theo đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn sau.

Các tiêu chuẩn đánh giá

- 5: Ở chu kỳ thứ năm, dung dịch trong, không có vẩn đục/kết tủa.
- 4: Ở chu kỳ thứ tư, dung dịch trong không có vẩn đục/kết tủa, nhưng có vẩn đục hoặc kết tủa xuất hiện ở chu kỳ thứ năm.
- 3: Ở chu kỳ thứ ba, dung dịch trong không có vẩn đục/kết tủa, nhưng có vẩn đục hoặc kết tủa xuất hiện ở chu kỳ thứ tư.

2: Ở chu kỳ thứ hai, dung dịch trong không có vẩn đục/kết tủa, nhưng có vẩn đục hoặc kết tủa xuất hiện ở chu kỳ thứ ba.

1: Ở bước thứ nhất, đã xuất hiện vẩn đục hoặc kết tủa.

"Trong" có nghĩa là "trong suốt không đục".

<Độ ổn định VA (tỷ lệ (%) retinol palmitat còn lại)>

Hàm lượng retinol palmitat trong chế phẩm dùng cho mắt được đo ngay sau khi bào chế và sau khi bảo quản trong sáu tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm 75% (thử nghiệm khắc nghiệt). Việc đo được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng. Tỷ lệ còn lại (%) của retinol palmitat được tính từ hàm lượng retinol palmitat thu được theo công thức sau.

Tỷ lệ còn lại (%) của retinol palmitat = $\left[\frac{\text{hàm lượng retinol palmitat sau khi bảo quản}}{\text{hàm lượng retinol palmitat ngay sau khi bào chế}} \right] \times 100$

<Đánh giá>

◎: Không nhỏ hơn 70%

○: Không nhỏ hơn 65% đến nhỏ hơn 70%

△: Không nhỏ hơn 60% đến nhỏ hơn 65%

×: Nhỏ hơn 60%

<Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc>

Thỏ được xử lý bằng heptanol (bằng cách nhỏ 200 µl mỗi mắt dung dịch chứa heptanol/etanol = 8:2 (theo thể tích) đã khuấy) để tạo ra mô hình rối loạn biểu mô giác mạc và kết mạc của thỏ. Sau đó, các mẫu tương ứng được dùng cho liên tục vào mắt trong 11 ngày (sáu lần (100 µl/lần)/ngày). Trong quá trình nhỏ mắt, tiến hành nhuộm florescein một cách định kỳ (bằng cách nhỏ 50 µl florescein 2% mỗi mắt), sau đó đánh giá tác dụng điều trị tổn thương giác mạc và kết mạc dựa trên các tiêu chuẩn đánh giá Lenp trên thang gồm mười lăm điểm (điểm được tính ngay sau khi xử lý bằng heptanol ở 15 điểm và giảm theo mức độ cải thiện). Các kết quả đánh giá ở ngày thứ năm được thể hiện trên các bảng 1 đến 11.

Bảng 1

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ					
		1	2	3	4	5	6
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	1	1	1	1	1	1
(C)	Trometamol	-	-	1	-	-	-
(D)	Glyxerin	0,001	0,05	-	-	-	-
(E)	Trehaloza	-	-	-	0,5	-	-
(F)	Natri dihydro phosphat	-	-	-	-	0,5	-
(G)	Natri clorua	-	-	-	-	-	0,5
Chất đệm	Axit boric	1	1	1	1	1	1
Chất làm ổn định	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Khác	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại	còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		2	4	4	4	4	4
Đánh giá độ ổn định VA		○	○	⊙	○	○	○
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 2

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ						
		7	8	9	10	11	12	13
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	0,4	2	5	1	1	1	1
(C)	Trometamol	-	-	-	-	0,001	0,01	0,1
(D)	Glyxerin	0,05	0,05	0,05	0,005	-	-	-
(E)	Trehaloza	-	-	-	-	-	-	-
(F)	Natri đihydro phosphat	-	-	-	-	-	-	-
(G)	Natri clorua	-	-	-	-	-	-	-
Chất đệm	Axit boric	1	1	1	1	1	1	1
Chất làm ổn định	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Khác	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		4	4	4	3	2	3	4
Đánh giá độ ổn định VA		○	○	○	○	○	⊙	⊙
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 3

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ			
		14	15	16	17
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	1,0	1,0	1,0	1,0
(C)	Trometamol	2	-	-	-
(D)	Glyxerin	-	-	-	-
(E)	Trehaloza	-	0,01	-	-
(F)	Natri dihydro phosphat	-	-	0,01	-
(G)	Natri clorua	-	-	-	0,01
Chất đệm	Axit boric	-	1	1	1
Chất làm ổn định	Natri edetat	-	0,1	0,1	0,1
Khác	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		4	3	3	3
Đánh giá độ ổn định VA		☉	○	○	○
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 4

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ so sánh			Ví dụ		
		1	2	3	18	19	20
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	1	1	1	1	1	1
(C)	Trometamol	-	-	-	0,5	0,5	-
(D)	Glyxerin	-	-	-	0,5	-	0,5
	Propylen glycol	-	-	-	-	0,5	0,5
(E)	Trehaloza	-	-	-	-	-	-
(F)	Natri dihydrođơ phosphat	-	-	-	-	-	-
(G)	Natri clorua	-	-	-	-	-	-
Chất đệm	Axit boric	-	1	-	1	1	1
Chất làm ổn định	Natri eđetat	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
Khác	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy-toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		1	1	1	5	5	4
Đánh giá độ ổn định VA		○	○	○	⊙	⊙	○
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 5

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ			
		21	22	23	24
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	1	1	1	1
(C)	Trometamol	2	-	0,03	1
(D)	Glyxerin	0,02	1	-	0,6
(E)	Trehaloza	-	1	-	-
(F)	Natri đihydro phosphat	-	-	0,5	-
(G)	Natri clorua	-	-	0,5	0,3
Khác	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	4	5	5
Đánh giá độ ổn định VA		☉	○	☉	☉
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 6

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ			
		25	26	27	28
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị	50.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	1	1	1	1
(C)	Trometamol	2	0,5	1	0,6
(D)	Glyxerin	-	0,2	1	0,3
(E)	Trehaloza	1	0,2	-	0,1
(F)	Natri dihydro phosphat	1	-	0,5	-
(G)	Natri clorua	-	-	-	0,1
Khác	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	5	5	5
Đánh giá độ ổn định VA		☉	☉	☉	☉
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	9	9	9

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 7

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ			
		29	30	31	32
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	70.000 đơn vị	70.000 đơn vị	100.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	0,5	0,5	2	2
(C)	Trometamol	0,2	1	0,5	1
(D)	Glyxerin	1	0,3	0,2	0,5
(E)	Trehaloza	-	0,5	1	-
(F)	Natri dihydro phosphat	-	-	0,2	1,5
(G)	Natri clorua	-	-	-	0,3
Khác	Dầu thầu dầu	0,05	0,1	0,5	0,2
	Dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen 60	0,3	0,1	-	-
	Natri hyaluronat	0,02	-	-	-
	Polyvinylpyrrolidon	-	-	0,1	-
	Natri chondroitin sulfat	-	0,1	-	0,1
	Kali L-aspartat	-	1	-	1
	Axit boric	1,5	0,5	0,5	0,5
	Borax	-	-	-	0,2
	l-Mentol	-	-	0,005	-
	dl-Camphor	-	-	0,002	-
	d-Borneol	-	-	0,003	-
	Kali sorbat	-	-	0,1	0,1
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	5	5	5
Đánh giá độ ổn định VA		⊙	○	○	○
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		9	8	8	7

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 8

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ	
		33	34
(A)	Retinol palmitat	100.000 đơn vị	200.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	3	5
(C)	Trometamol	0,5	1
(D)	Glyxerin	-	1
(E)	Trehaloza	1	-
(F)	Natri đihydro phosphat	-	-
(G)	Natri clorua	-	0,2
Khác	Dầu thầu dầu	-	-
	Dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen 60	0,2	-
	Natri hyaluronat	0,02	-
	Polyvinylpyrrolidon	-	-
	Natri chondroitin sulfat	-	0,1
	Kali L-aspartat	-	1
	Axit boric	0,5	0,5
	Borax	-	0,2
	l-Mentol	-	-
	dl-Camphor	-	-
	d-Borneol	-	-
	Kali sorbat	-	-
	Natri edetat	0,1	0,1
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	5
Đánh giá độ ổn định VA		O	O
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		7	6

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 9

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ			
		35	36	37	38
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	70.000 đơn vị	70.000 đơn vị	100.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	0,5	0,5	1	1
(C)	Trometamol	1	-	0,1	-
(D)	Glyxerin	2	1	-	-
(E)	Trehaloza	-	-	-	0,2
	Xylitol	0,2	-	-	-
	Sorbitol	-	0,5	-	-
	Manitol	-	-	1	-
(F)	Natri đihydro phosphat	-	0,5	-	1
(G)	Natri clorua	-	0,3	0,2	0,6
Khác	Dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen 60	-	0,1	-	-
	Polysorbat 80	0,2	-	0,05	-
	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,05	-	0,05	-
	Neostigmin metylsulfat	0,005	-	0,005	-
	Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	-	0,05	0,05	0,05
	Đikali glyxyrrizinat	-	-	-	0,25
	Axit boric	0,5	0,5	2	0,5
	Borax	-	0,2	-	0,5
	l-Mentol	0,005	-	-	0,005
	dl-Camphor	0,002	-	-	0,002
	d-Borneol	0,003	-	-	0,003
	Kali sorbat	-	-	-	0,1
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1
	d-α-Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	4	5	4
Đánh giá độ ổn định VA		☉	Δ	○	Δ
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		10	8	8	7

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 10

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	Ví dụ		
		39	40	41
(A)	Retinol palmitat	100.000 đơn vị	150.000 đơn vị	200.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	2	4	5
(C)	Trometamol	1	-	1
(D)	Glycerin	-	1,5	-
(E)	Trehaloza	-	-	0,5
	Xylitol	-	-	-
	Sorbitol	0,2	-	-
	Manitol	-	0,3	-
(F)	Natri dihydro phosphat	1	1	-
(G)	natri clorua	0,3	-	0,3
Khác	Dầu thầu dầu được hóa rắn bằng polyoxyetylen 60	0,4	-	-
	Polysorbat 80	-	-	0,05
	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,05	-	0,05
	Neostigmin metylsulfat	0,005	-	0,005
	Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	0,05	0,05	0,05
	đikali glyxyrrizinat	-	0,25	-
	Axit boric	1	0,5	-
	Borax	-	0,1	-
	l-Mentol	-	0,005	0,2
	dl-Camphor	-	0,002	-
	d-Borneol	-	0,003	-
	kali sorbat	-	-	0,1
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1
	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		5	4	5
Đánh giá độ ổn định VA		O	Δ	O
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		7	7	6

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Bảng 11

Thành phần	Tỷ lệ (%kl/tt)	ví dụ						
		42	43	44	45	46	47	48
(A)	Retinol palmitat	150.000 đơn vị	150.000 đơn vị	150.000 đơn vị	150.000 đơn vị	150.000 đơn vị	300.000 đơn vị	500.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	5	3	3	3	3	5	5
(C)	Trometamol	1	-	-	-	-	5	5
(D)	Glyxerin	-	0,5	0,5	0,5	-	-	-
(E)	Trehaloza	-	0,25	-	-	0,25	0,5	-
(F)	Natri dihydro phosphat	-	-	0,25	-	0,25	-	0,5
(G)	Natri clorua	-	-	-	0,3	-	0,5	0,5
Chất đệm	Axit boric	1	1	1	1	1	0,1	0,1
Chất làm ổn định	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Khác	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Đibutylhydroxy- toluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Độ ổn định về hình thức		4	4	4	4	4	5	5
Đánh giá độ ổn định VA		O	Δ	Δ	Δ	Δ	O	O
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		7	7	7	7	7	5	5

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

Các ví dụ thử nghiệm 1 đến 12

Chế phẩm dùng cho mắt (thuốc nhỏ mắt) có các thành phần được chỉ ra trong bảng 12, 13 thu được bằng cách hoà tan sơ bộ vitamin A, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và chất chống oxy hóa ở nhiệt độ 85°C, và hoà tan nguyên liệu đã được hoà tan sơ bộ này trong nước tinh khiết vô khuẩn và để nguội, bổ sung các thành phần tan trong nước như trometamol và các chất tương tự, sau đó điều chỉnh độ pH (20°C). Nạp 15 ml chế phẩm dùng cho mắt thu được vào lọ nhỏ mắt có gắn bộ lọc dung tích 15 ml (chế tạo từ polyetylen terephtalat). Lưu ý rằng chế phẩm dùng cho mắt trong các ví dụ thử nghiệm 1 đến 12 có hiệu lực kháng khuẩn thoả đáng. Các chế phẩm dùng cho mắt này được đem đánh giá tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Các kết quả cũng được đưa ra trong các bảng này.

Bảng 12

Tỷ lệ (%kl/tt)		Ví dụ thử nghiệm					
		1	2	3	4	5	6
(A)	Retinol palmitat	50.000 đơn vị	100.000 đơn vị	150.000 đơn vị	200.000 đơn vị	300.000 đơn vị	500.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	2	2	3	4	5	5
	Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol *2	-	-	-	-	-	-
	Polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol *3	-	-	-	-	-	-
(F)	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Khác	Axit boric	1	1	1	1	1	1
	Borax	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Benzalkoni clorua	-	-	-	-	-	-
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		10	9	9	8	6	6

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

*2: Plonon #188P, JPE, do NOF Corporation sản xuất

*3: Plonon #235P, JPE, do NOF Corporation sản xuất

Bảng 13

Tỷ lệ (%kl/tt)		Ví dụ thử nghiệm					
		7	8	9	10	11	12
(A)	Retinol palmitat	0 đơn vị	30.000 đơn vị	40.000 đơn vị	50.000 đơn vị	300.000 đơn vị	300.000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol *1	2	2	2	2	-	-
	Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol *2	-	-	-	-	5	-
	Polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol *3	-	-	-	-	-	5
(F)	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Khác	Axit boric	1	1	1	1	1	1
	Borax	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri eđetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Benzalkoni clorua	-	-	-	0,1	-	-
	Axit clohydric loãng/natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
	Nước tinh khiết	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại	Còn lại
Tổng số		100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc		13	14	12	13	6	6

*1: Uniloob 70DP-950B, JPE (do NOF Corporation sản xuất) hoặc
Lutrol F127, JPE (do BASF sản xuất)

*2: Plonon #188P, JPE, do NOF Corporation sản xuất

*3: Plonon #235P, JPE, do NOF Corporation sản xuất

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt, khác biệt ở chỗ chế phẩm này chứa:

- (A) vitamin A được chọn từ retinol palmitat, retinol axetat và axit retinoic,
- (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol,
- (C) trometamol, và một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần từ (D) đến (G) sau,
- (D) rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, propylen glycol, butylen glycol và polyetylen glycol,
- (E) đường được chọn từ glucoza, xylitol, sorbitol, manitol và trehaloza,
- (F) axit phosphoric và muối của nó được chọn từ axit phosphoric, natri dihydro phosphat, natri hydro phosphat, trinatri phosphat, kali dihydro phosphat và đikali hydro phosphat,
- (G) muối trung tính hóa trị một được chọn từ natri clorua và kali clorua.

2. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó thành phần (D) được chọn từ glyxerin và propylen glycol, thành phần (E) là xylitol, sorbitol, manitol hoặc trehaloza, thành phần (F) là natri dihydro phosphat, và thành phần (G) là natri clorua.

3. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tổng lượng các thành phần từ (C) đến (G) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích.

4. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,4 đến 5% khối lượng/thể tích,

5. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lượng thành phần (A) nằm trong khoảng từ 50.000 đến 500.000 đơn vị/100 ml.

6. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó lượng chất hoạt động bề mặt cation và chất kháng khuẩn kỵ nước lần lượt không lớn hơn 0,004% khối lượng/thể tích.

7. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này không chứa chất kháng khuẩn.

8. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần từ (D) đến (G) là một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần (D-1) và (E-1) sau

(D-1) glycerin và propylen glycol,

(E-1) trehaloza.

9. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, trong đó một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần từ (D) đến (G) là hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần (D-2), (E-2), (F-2) và (G-2) sau

(D-2) glycerin và propylen glycol,

(E-2) xylitol, sorbitol, manitol và trehaloza,

(F-2) natri đihydro phosphat,

(G-2) natri clorua.

10. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó lượng thành phần (C) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích.

11. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó tổng lượng các thành phần từ (C) đến (G) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 200 phần khối lượng trên mỗi phần đơn vị khối lượng thành phần (A).

12. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này còn chứa chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng/thể tích.

13. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 12, trong đó chế phẩm này còn chứa natri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% khối lượng/thể tích.

14. Phương pháp ngăn ngừa sự vẩn đục/kết tủa trong quá trình kết đông và xả đông bao gồm bước:

đưa

(C) trometamol, và một hoặc hai hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các thành phần từ (D) đến (G) sau,

(D) rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, propylen glycol, butylen glycol và polyetylen glycol,

(E) đường được chọn từ glucoza, xylitol, sorbitol, manitol và trehaloza,

(F) axit phosphoric và muối của nó được chọn từ axit phosphoric, natri dihydro phosphat, natri hydro phosphat, trinatri phosphat, kali dihydro phosphat, đikali hydro phosphat,

(G) muối trung tính hóa trị một được chọn từ natri clorua, kali clorua vào chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) vitamin A được chọn từ retinol palmitat, retinol axetat và axit retinoic, và (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol.