



(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) 
1-0022365

(51)⁷ **A61K 31/192, 47/18, 47/32, 47/34,**
47/38, 9/08, A61P 11/02, 27/02, 27/16,
29/00

(13) **B**

(21) 1-2013-02505 (22) 18.01.2012
(86) PCT/JP2012/050903 18.01.2012 (87) WO2012/099142 26.07.2012
(30) 2011-007898 18.01.2011 JP
2011-289640 28.01.2011 JP
2011-199480 13.09.2011 JP
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.12.2013 309
(73) SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
3-1-9, Kawara-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410048, Japan.
(72) NISHIHATA, Shuichi (JP), ASAYAMA, Wakiko (JP), IEMOTO, Suzuka (JP)
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) **CHẾ PHẨM DẠNG LỎNG TRONG NƯỚC CHỨA BROMFENAC**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa
(a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, khác biệt ở chỗ chế
phẩm có hiệu quả bảo quản và nồng độ của (b) benzalkon clorua cao hơn
0,0005% và thấp hơn 0,005%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac trong đó bazơ chứa nồng độ thấp của benzalkon clorua được sử dụng và có sự ổn định và hiệu quả bảo quản. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản bằng cách kết hợp bromfenac và chế phẩm bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, chất bảo quản là không thể thiếu trong chế phẩm dạng lỏng trong nước (dạng đa liều). Đặc trưng của chất bảo quản này là benzalkon clorua. Tuy nhiên, việc ứng dụng thường xuyên của dung dịch dùng cho mắt chứa benzalkon clorua hoặc ứng dụng của chúng cho người có thương tổn ở niêm mạc hoặc hoạt động tuyến lệ bất thường như hội chứng mắt khô gây ra tác dụng phụ và thương tổn niêm mạc (Tài liệu phi sáng chế 1 và 2).

Do đó, mong muốn rằng nồng độ của benzalkon clorua được bổ sung vào dung dịch dùng cho mắt v.v. là thấp. Xem xét cả hiệu quả bảo quản và sự an toàn, nồng độ mong muốn của benzalkon clorua được bổ sung vào dung dịch dùng cho mắt là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,005% (Tài liệu phi sáng chế 2). Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa 0,001% hoặc 0,005% benzalkon clorua được biết đến (Tài liệu sáng chế 1 đến 7). Tuy nhiên, hiệu quả bảo quản của chế phẩm không được biết đến.

Bromfenac (axit 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylaxetic) là thuốc kháng viêm không steroid mà hiệu quả bảo quản không được biết đến.

Benzalkon clorua là chất hoạt động bề mặt cation mà được dùng rộng rãi làm chất bảo quản cho chất lỏng có nước cục bộ như nêu trên đây. Nồng độ được ưu tiên của benzalkon clorua, đặc biệt là trong dung dịch dùng cho mắt, là nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,005%, nhưng hiệu quả bảo quản của benzalkon clorua có

thể giảm dưới ảnh hưởng của các chất khác trong bazơ có nước. Ví dụ, lượng lớn của chất hoạt động bề mặt không ion hóa được bổ sung vào chất lỏng có nước làm giảm hiệu quả bảo quản của benzalkon clorua (Tài liệu sáng chế 8). Cũng được biết rằng benzalkon clorua tạo ra các phức chất với các chất khác trong chất lỏng có nước, tạo ra hiệu quả bảo quản giảm. Đặc biệt là, được biết rằng sự kết hợp của thuốc kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID) và muối amoni bậc bốn như benzalkon clorua tạo ra phức chất, làm giảm hiệu quả bảo quản (Tài liệu sáng chế 9 và 10). Tài liệu sáng chế 11 (đoạn [0039], các ví dụ 37, 46) mô tả dung dịch dùng cho mắt chứa 0,1% trọng lượng của bromfenac natri và 0,03% trọng lượng dung dịch benzalkoni clorua (tương ứng với 0,003% trọng lượng benzalkoni clorua bởi vì dung dịch benzalkoni clorua là dung dịch 10%).

Không có chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac mà có sự ổn định và hiệu quả bảo quản đầy đủ do sự kết hợp bromfenac và bazơ mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt đã được báo cáo.

Tài liệu trích dẫn

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] JP 10-279481 A (Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5942508)

[Tài liệu sáng chế 2] JP 10-279503 A (Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6274592)

[Tài liệu sáng chế 3] JP 2004-064828 W (Đơn Mỹ số 2005-239895 A)

[Tài liệu sáng chế 4] JP 2005-046700 W (Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7829544)

[Tài liệu sáng chế 5] JP 2006-049250 W (Đơn Mỹ số 2007-021507 A)

[Tài liệu sáng chế 6] Sáng chế Nhật số 2683676 (Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4910225)

[Tài liệu sáng chế 7] CN 101313899 A

[Tài liệu sáng chế 8] JP 10-109930 A

[Tài liệu sáng chế 9] JP 02-286627 A (Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5414011)

[Tài liệu sáng chế 10] Bằng độc quyền sáng chế Nhật số 2954356 (Công bố đơn quốc tế số 96/14829)

[Tài liệu sáng chế 11] JP 2009-161454 A

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] Ophthalmology Vol. 31 43-48, 1989 (công bố bởi Kanehara & Co., Ltd.)

[Tài liệu phi sáng chế 2] Ophthalmology Vol. 33 533-538, 1991 (công bố bởi Kanehara & Co., Ltd.)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có sự ổn định và hiệu quả bảo quản bằng cách kết hợp bromfenac và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản bằng cách kết hợp bromfenac và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước để sử dụng trong dung dịch dùng cho mắt, v.v..

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu sâu rộng, và phát hiện ra rằng chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản có thể được điều chế bằng cách kết hợp bromfenac natri và chế phẩm bazơ có nước mà chứa đến 0,005% benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt, như bazơ của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac natri. Tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng phương pháp điều chế chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản bằng cách kết hợp bromfenac natri và chế phẩm bazơ có nước được nêu trên đây mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

Như được mô tả trên đây, được biết rằng sự kết hợp của thuốc kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID) và muối amoni bậc bốn tạo ra phức chất, làm giảm hiệu quả bảo quản. Bởi vì bromfenac là thuốc kháng viêm không steroid và benzalkon clorua là muối amoni bậc bốn, người ta cho rằng sự kết hợp hai chất này làm giảm hiệu quả bảo quản. Tuy nhiên, bất ngờ là, sự kết hợp của bromfenac và benzalkon clorua mà cả hai ở nồng độ không đủ để tạo ra hiệu quả bảo quản làm tăng đáng kể hiệu quả bảo quản cụ thể là kháng lại *Pseudomonas aeruginosa*, tức là, cho hiệu quả bảo quản được cải thiện đối với chế

phẩm dạng lỏng trong nước. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac thu được cũng có sự ổn định cao.

Tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản có thể được điều chế bằng cách kết hợp (a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, thậm chí khi lượng được bổ sung của benzalkon clorua bị giảm xuống mức tối thiểu. Do đó, tác dụng phụ của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa benzalkon clorua có thể bị giảm.

Tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng sự phát triển vi khuẩn trong dung dịch có nước có thể bị ức chế bởi sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch. Do đó, sự bổ sung của bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch có nước có thể tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch, và do đó, lượng nhỏ của chất bảo quản là đủ để ức chế sự sinh sôi của vi khuẩn hoặc vi sinh vật tương tự trong dung dịch có nước và do đó chế phẩm dạng lỏng trong nước có độ an toàn cao v.v.. có thể thu được.

Dựa trên phát hiện trên đây, tác giả sáng chế thực hiện thêm nghiên cứu và sáng chế được hoàn thiện.

Tức là, sáng chế đề cập đến đối tượng nêu trong mục từ (1) đến (17) sau đây.

- (1) Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, khác biệt ở chỗ chế phẩm có hiệu quả bảo quản và nồng độ của (b) benzalkon clorua cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,005%.
- (2) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (1) nêu trên đây, trong đó nồng độ của (a) bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng 0,01% đến 10%.
- (3) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (1) hoặc (2) nêu trên đây, trong đó nồng độ của (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng 0,00075% đến 0,003%.
- (4) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (1) đến (3) nêu trên đây, còn chứa (c) ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước.

(5) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (4) nêu trên đây, trong đó nồng độ tổng của (c) ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 5%.

(6) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (4) hoặc (5) nêu trên đây, trong đó ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước là chất hoạt động bề mặt không ion hóa.

(7) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (4) đến (6) nêu trên đây, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hóa là polysorbat 80.

(8) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (4) đến (7) nêu trên đây, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa là 0,025% hoặc cao hơn và thấp hơn 0,25%.

(9) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (4) đến (8) nêu trên đây, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,15%.

(10) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (4) đến (8) nêu trên đây, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa là 0,05% hoặc cao hơn và thấp hơn 0,25%.

(11) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (4) hoặc (5) nêu trên đây, trong đó ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước là polyme có thể hòa tan trong nước.

(12) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục (4), (5), và (11) nêu trên đây, trong đó polyme có thể hòa tan trong nước là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza và povidon.

(13) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục (4), (5), (11), và (12) nêu trên đây, trong đó nồng độ của polyme có thể hòa tan trong nước nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,4%.

(14) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (1) đến (13) nêu trên đây, mà là dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho mũi, hoặc dung dịch dùng cho tai.

(15) Phương pháp cho hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm sự kết hợp bromfenac hoặc muối của nó và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

(16) Phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước, phương pháp này bao gồm sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch.

(17) Phương pháp theo mục (16) nêu trên đây, trong đó sự tăng cường hiệu quả bảo quản được thấy rõ nhờ sự khử số tế bào đếm có thể phát triển của *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

Sáng chế cũng đề cập đến đối tượng nêu trong các mục từ (A1) đến (A10) sau đây.

(A1) Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, khác biệt ở chỗ nồng độ của (b) benzalkon clorua cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,005%.

(A2) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (A1) nêu trên đây, trong đó nồng độ của (b) benzalkon clorua cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,002%.

(A3) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (A1) hoặc (A2) nêu trên đây, mà có hiệu quả bảo quản.

(A4) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (A1) đến (A3) nêu trên đây, trong đó nồng độ của (a) bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng 0,01% đến 10%.

(A5) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (A1) đến (A4) nêu trên đây, trong đó nồng độ của (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng từ 0,00075% đến 0,0015%.

(A6) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ

(A1) đến (A5) nêu trên đây, còn chứa (c) ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước.

(A7) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (A6) nêu trên đây, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hóa là polysorbat 80.

(A8) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục (A6) hoặc (A7) nêu trên đây, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa là 0,001% đến 5%.

(A9) Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo mục bất kỳ một trong số các mục từ (A1) đến (A8) nêu trên đây, mà là dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho mũi, hoặc dung dịch dùng cho tai.

(A10) Phương pháp cho hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm sự kết hợp bromfenac hoặc muối của nó và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, “Thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản” mô tả phương pháp được xác định trong Phiên bản thứ 15 của Từ điển dược học Nhật Bản, trừ khi được nêu khác đi.

Trong phương pháp này, với việc sử dụng của vi khuẩn, như *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, và *Pseudomonas aeruginosa*, và nấm, như *Candida albicans* và *Aspergillus brasiliensis (niger)*, làm vi sinh vật thử nghiệm, quy trình (i) đến (iv) sau đây được thực hiện.

(i) Mỗi trong số năm chủng được nêu trên đây cho thử nghiệm được nuôi cấy trên bề mặt của môi trường thạch trắng nghiêng và được nuôi cấy trước. Nhờ môi trường thạch trắng cho việc nuôi cấy trước, môi trường thạch trắng tiêu thụ casein đậu nành được sử dụng cho vi khuẩn, và môi trường thạch trắng đường glucoza Sabouraud được sử dụng cho nấm. Vi khuẩn được nuôi cấy trước tại 30 đến 35°C trong vòng 18 đến 24 giờ, *Candida albicans* được nuôi cấy trước tại 20 đến

25°C trong vòng 40 đến 48 giờ, và *Aspergillus brasiliensis (niger)* được nuôi cấy trước tại 20 đến 25°C trong vòng một tuần hoặc đến khi sự hình thành bào tử đầy đủ thu được.

(ii) Chế phẩm dạng lỏng trong nước được thử nghiệm dưới dạng mẫu được phân phối vào 5 ống thử nghiệm được đậy nút vô trùng để mỗi ống chứa 10 mL mẫu. Đối với các ống này, vi sinh vật thử nghiệm của (i) được nuôi cấy ở 10⁵ đến 10⁶ tế bào/mL, và mẫu được trộn được chuẩn bị này được giữ ở 20 đến 25°C trong điều kiện chặn ánh sáng. Vi sinh vật thử nghiệm không được trộn lẫn nhau mà được nuôi cấy phân tách trong mẫu.

(iii) Từ mỗi trong số mẫu được trộn lẫn, lấy 1 mL mẫu sau 1 tuần, 2 tuần, và 4 tuần lưu giữ, và được pha loãng bằng 9 mL dung dịch muối đẳng trương. Sự pha loãng tương tự được thực hiện thêm hai hoặc 3 lần, và 1 mL của mỗi chất pha loãng được chuyển vào các đĩa petri vô trùng riêng biệt.

(iv) Sau đó, môi trường thạch trắng tiêu thụ casein đậu nành được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80 được rót vào đĩa petri chứa vi khuẩn, và môi trường thạch trắng đường glucoza Sabouraud được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80 được rót vào đĩa petri chứa nấm. Sau nuôi cấy dưới điều kiện được thể hiện dưới đây, số nhóm được tạo thành được đếm, và số tế bào đếm theo lý thuyết trong 1 mL của mỗi mẫu được trộn được tính toán.

Điều kiện nuôi cấy đối với vi khuẩn: nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C trong khoảng từ 3 đến 5 ngày.

Điều kiện nuôi cấy đối với nấm: nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong khoảng 5 ngày.

Sau khi hoàn thành (i) đến (iv) trên đây, mẫu được đánh giá là “có hiệu quả bảo quản” trong trường hợp mà mẫu thỏa mãn tất cả tiêu chuẩn sau: tất cả số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, và *Pseudomonas aeruginosa*) trong dung dịch được trộn sau 14 ngày lưu giữ đều bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, và số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn sau 28 ngày lưu giữ vẫn ở mức tương tự như mức sau 14

ngày lưu giữ hoặc nhỏ hơn; và tất cả số tế bào đếm nấm trong dung dịch được trộn sau 14 ngày lưu giữ và sau 28 ngày lưu giữ đều ở cùng mức như số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp nơi bất kỳ một trong số vi khuẩn và nấm nêu trên đây không thỏa mãn điều kiện nêu trên đây, mẫu được đánh giá là “không có hiệu quả bảo quản tốt”.

Trong <51> thử nghiệm hiệu quả kháng vi sinh vật (thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản) của “Thử nghiệm vi sinh vật” được xác định trong Từ điển dược học Mỹ (United States Pharmacopeia-USP) số 32, sau (i) đến (iv) nêu trên đây được hoàn thành, mẫu được đánh giá là “có hiệu quả bảo quản” trong trường hợp mà mẫu thỏa mãn tất cả tiêu chuẩn sau: (1) tất cả số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, và *Pseudomonas aeruginosa*) trong dung dịch được trộn sau 7 ngày lưu giữ bị giảm xuống 10% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, tất cả số tế bào đếm có thể phát triển sau 14 ngày lưu giữ bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, và tất cả số tế bào đếm có thể phát triển sau 28 ngày lưu giữ duy trì ở mức tương tự như mức sau 14 ngày lưu giữ hoặc nhỏ hơn, và (2) tất cả số tế bào đếm nấm trong dung dịch được trộn sau 7, 14, và 28 ngày lưu giữ ở mức tương tự như số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp nơi bất kỳ một trong số vi khuẩn và nấm nêu trên đây không thỏa mãn điều kiện nêu trên đây, mẫu được đánh giá là “không có hiệu quả bảo quản tốt”.

Thuật ngữ “ổn định” hoặc “có sự ổn định” nghĩa là hiệu quả bảo quản được duy trì đối với, ví dụ, ít nhất 1 năm lưu giữ và không có sự thay đổi nào được quan sát thấy về đặc tính.

Như được sử dụng ở đây, chế phẩm dạng lỏng trong nước “có hiệu quả bảo quản” là chế phẩm mà được đánh giá là “có hiệu quả bảo quản” trong thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được nêu trên đây được xác định trong Từ điển dược học Nhật Bản hoặc Từ điển dược học Mỹ (USP). Chế phẩm dạng lỏng trong nước “không có hiệu quả bảo quản tốt” là chế phẩm mà được đánh giá là “không có hiệu quả bảo quản tốt” trong thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được nêu trên đây. Thuật ngữ “hiệu quả bảo quản” là đồng nghĩa với “hiệu quả khử trùng”, và thuật

ngữ “chất bảo quản” là đồng nghĩa với “khử trùng”.

Như được sử dụng ở đây, “bazơ có nước” đề cập đến dung dịch có nước được điều chế bằng sự bổ sung 1 hoặc nhiều phụ gia vào nước làm chất mang, và “chất lỏng có nước” đề cập đến chất lỏng được điều chế bằng sự bổ sung 1 hoặc nhiều thành phần hoạt tính dược học vào bazơ có nước, trừ khi được nêu khác đi.

Như được sử dụng ở đây, “nồng độ thấp” đề cập đến nồng độ cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,005%, trừ khi được nêu khác đi.

Như được sử dụng ở đây, % nghĩa là % trọng lượng/thể tích (g/100 mL), trừ khi được nêu khác đi.

Ở đây, như được mô tả trên đây, bazơ có nước chứa benzalkon clorua mà có hiệu quả như chất bảo quản giảm dưới ảnh hưởng của một chất khác và được đánh giá như “không có hiệu quả bảo quản tốt” trong thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được nêu trên đây được xác định trong Từ điển dược học Nhật Bản hoặc Từ điển dược học Mỹ được mô tả như “bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt”.

Như được sử dụng ở đây, “phương pháp cho hiệu quả bảo quản” nghĩa là phương pháp này bao gồm sự kết hợp chế phẩm và/hoặc bazơ mà cả hai ở nồng độ không đủ để tạo ra hiệu quả bảo quản tạo ra chế phẩm có hiệu quả bảo quản.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa bromfenac và nồng độ thấp của benzalkon clorua. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac theo sáng chế có hiệu quả bảo quản.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac theo sáng chế có hiệu quả bảo quản là chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, và nồng độ của (b) benzalkon clorua cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,005%.

Muối của bromfenac được bổ sung vào chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế không bị giới hạn đặc biệt miễn là muối này là muối dược dụng. Ví dụ của muối bao gồm, muối của kim loại kiềm, như muối natri và muối kali; muối của kim loại kiềm thổ, như muối canxi và muối magie, và các muối này có thể được sử dụng

thích hợp trừ khi đối tượng theo sáng chế bị hạn chế. Phụ thuộc vào điều kiện tổng hợp, sự tái kết tinh, v.v., hợp chất nêu trên đây có thể được thu được ở dạng hydrat, mà có thể được sử dụng trong sáng chế mà không có sự bất lợi nào. Trong các muối của bromfenac, được ưu tiên là muối natri.

Nồng độ của bromfenac hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,15%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,1%.

Trong một phương án được ưu tiên theo sáng chế, nồng độ của bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,15%.

Bromfenac và muối được dụng của nó có thể được sản xuất một cách phù hợp bằng phương pháp theo JP 52-23052 A (tương ứng với Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4.045.576) hoặc phương pháp tương đương (ví dụ, phương pháp theo hồ sơ của Cục dược phẩm liên bang số 16414, hoặc phương pháp tương tự). Phụ thuộc vào điều kiện tổng hợp, sự tái kết tinh, v.v., bromfenac và muối được dụng của nó thường thu được như hydrat của nó. Ví dụ của hydrat bao gồm 1/2 hydrat, monohydrat, và 3/2 hydrat, và được ưu tiên là 3/2 hydrat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ benzalkon clorua có ý nghĩa tương tự như clorua của benzalkon.

Benzalkon clorua thường được sử dụng, mà được đặc trưng bởi công thức: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, là hỗn hợp của hợp chất có C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$ làm nhóm alkyl R trong công thức như được mô tả trong từ điển dược học của Nhật Bản, Mỹ, và Châu Âu. Được thể hiện dưới đây là mô tả của benzalkon clorua trong từ điển dược học của Nhật Bản, Mỹ, và Châu Âu.

Từ điển dược học Nhật Bản: được đặc trưng bởi công thức $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, trong đó R là C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$, chủ yếu chứa $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$.

Từ điển dược học Mỹ (USP): hỗn hợp của alkylbenzyltrimethylammonium

clorua được đặc trưng bởi công thức $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, trong đó R là hỗn hợp của tất cả hoặc một số của nhóm alkyl bằng hoặc dài hơn so với C_8H_{17} , chủ yếu chứa $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, và $C_{16}H_{33}$.

Từ điển dược học Châu Âu: hỗn hợp của alkylbenzyl dimethylammonium clorua chiều dài mạch alkyl từ C_8 đến C_{18} .

Như được sử dụng ở đây, "benzalkon clorua" thường đề cập đến hỗn hợp của benzalkon clorua như được mô tả trên đây.

Khi benzalkon clorua nằm trong khoảng được xác định bởi số nguyên tử cacbon, số thể hiện chiều dài của mạch cacbon của nhóm alkyl được đặc trưng bởi "R" trong từ điển dược học được nêu trên đây.

Benzalkon clorua được bổ sung vào chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể là một trong số chất được đặc trưng bởi công thức: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ trong đó nhóm alkyl R là C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$, hoặc hỗn hợp của của nó. Được ưu tiên là hỗn hợp của được đặc trưng bởi công thức trong đó R chủ yếu chứa $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$, và được ưu tiên hơn là hỗn hợp của được đặc trưng bởi công thức trong đó R là hỗn hợp của trong đó lượng $C_{12}H_{25}$ là khoảng 80 đến 85% và lượng $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$ cùng nhau là khoảng 98% hoặc cao hơn.

Giới hạn dưới của nồng độ của benzalkon clorua trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế thường cao hơn khoảng 0,0005%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,0006%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,0007%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,00075%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,0008%, và tốt nhất, nếu là khoảng 0,001%. Giới hạn trên của nó thường thấp hơn khoảng 0,005%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,004%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,003%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,002%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,0015%, và tốt nhất, nếu là khoảng 0,001%. Thậm chí khi nồng độ của benzalkon clorua trong khoảng nêu trên, benzalkon clorua này có thể được kết hợp với bromfenac hoặc muối của nó để tạo ra chế phẩm dạng lỏng trong nước có hiệu quả bảo quản.

Dải nồng độ của benzalkon clorua được trộn trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế thường cao hơn khoảng 0,0005% và thấp hơn khoảng 0,005%,

tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,00075% đến 0,003%, và còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,002%.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có hiệu quả bảo quản bởi vì chế phẩm này chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó và (b) benzalkon clorua, nồng độ của (b) cao hơn 0,0005%. Do đó, chế phẩm không cần chứa bất kỳ chất bảo quản ngoài benzalkon clorua. Tuy nhiên, chế phẩm này có thể còn chứa chất bảo quản bổ sung nếu mong muốn.

Một hoặc nhiều loại của, ví dụ, muối clohexidin, benzethonium clorua, p-hydroxybenzonat, benzyl alcohol, p-chlorometaxylenol, chlorocresol, phenetyl alcohol, axit sorbic hoặc muối của nó, thimerosal, chlorobutanol, boric axit, natri editat, và chất tương tự làm chất bảo quản bổ sung. Lượng chất bảo quản bổ sung không bị giới hạn đặc biệt miễn là hiệu quả theo sáng chế thu được, và có thể được xác định một cách phù hợp.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể còn chứa hợp chất có hoạt tính hoạt động bề mặt. Ví dụ của hợp chất có hoạt tính hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa, polyme có thể hòa tan trong nước, và chất tương tự. Chế phẩm dạng lỏng trong nước này còn chứa ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước theo phương án được ưu tiên theo sáng chế. Không kể các chất khác, được ưu tiên hơn là một chất chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa.

Nồng độ tổng của chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 5%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,4%, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,025% đến thấp hơn 0,25%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,15%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,15%.

Trong một phương án được ưu tiên theo sáng chế, nồng độ tổng của chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước là tốt hơn,

nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3%.

Ví dụ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế bao gồm este của axit béo polyoxyetylene sorbitan, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, polyme loại rượu alkyl aryl polyete, este của axit béo polyoxyetylen, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và este của axit béo sucroza. Được ưu tiên là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, như polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen sorbitan monostearat, và polyoxyetylen sorbitan tristearat; dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, như dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 10, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 40, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 50, và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60; polyme loại rượu alkyl aryl polyete, như tyloxapol; và este của axit béo polyoxyetylen, như polyoxyl stearat. Không kể các chất khác, còn được ưu tiên là polysorbat 80, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60, tyloxapol, polyoxyl 40 stearat, v.v., và được ưu tiên đặc biệt là polysorbat 80. Các chất hoạt động bề mặt không ion hóa có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều của các chất này. Giới hạn dưới của nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa trong chế phẩm dạng lỏng trong nước thường là khoảng 0,001%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,005%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,01%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,05%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,1%. Giới hạn trên của nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa thường là khoảng 5%, tốt hơn, nếu là khoảng 2%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 1%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,5%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,4%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,3%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu thấp hơn khoảng 0,25%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,2%, và tốt nhất, nếu là khoảng 0,15% hoặc thấp hơn.

Nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế is tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến thấp hơn 0,25%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,025%

đến thấp hơn 0,25%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu nằm trong khoảng từ 0,025% đến 0,15%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,15%.

Trong một phương án được ưu tiên theo sáng chế, nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa là tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến thấp hơn 0,25%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,2%.

Ví dụ của polyme có thể hòa tan trong nước trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế bao gồm vinyl polyme, như povidon (polyvinyl pyrrolidon) và rượu polyvinyl; xenluloza polyme, như hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetylxenluloza; và muối của nó. Được ưu tiên là rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, muối của nó, v.v.. Các polyme này có thể hòa tan trong nước có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều của chất. Ví dụ, trong trường hợp của vinyl polyme, giới hạn dưới thường là khoảng 0,0001%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,0005%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,001%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,005%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,01%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,05%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,1%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,5%, và tốt nhất, nếu là khoảng 1%. Trong trường hợp của vinyl polyme, giới hạn trên thường là khoảng 5%, tốt hơn, nếu là khoảng 3%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 2%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 1,5%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu thấp hơn khoảng 1,5%, và tốt nhất, nếu là khoảng 1,4%. Ví dụ, trong trường hợp của xenluloza polyme, giới hạn dưới thường là khoảng 0,0001%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,0005%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,001%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,005%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,01%, tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,05%, và tốt nhất, nếu là khoảng 0,1%. Trong trường hợp của xenluloza polyme, giới hạn trên thường là khoảng 5%, tốt hơn, nếu là khoảng 3%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 2%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 1%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng thấp hơn khoảng 0,5%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,3%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,2%.

Nồng độ của polyme có thể hòa tan trong nước trong chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 5%, tốt hơn,

nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến thấp hơn 1,5%, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 1,4%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3%. Trong một phương án được ưu tiên, nồng độ của polyme có thể hòa tan trong nước là khoảng tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,4%. Đặc biệt là, trong trường hợp của vinyl polyme, nồng độ thường nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 5%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến thấp hơn 1,5%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 1% đến 1,4%. Trong trường hợp của xenluloza polyme, nồng độ thường nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 5%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến thấp hơn 0,5%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3%.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều loại của các thành phần hoạt tính khác và/hoặc phụ gia được chọn một cách phù hợp phụ thuộc vào việc sử dụng hoặc dạng của chế phẩm miễn là thành phần hoạt tính và/hoặc phụ gia không ảnh hưởng đến hiệu quả theo sáng chế. Các thành phần hoạt tính này và/hoặc phụ gia có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất của chúng. Tỷ lệ kết hợp của thành phần hoạt tính bổ sung hoặc phụ gia có thể được xác định một cách phù hợp.

Ví dụ của các thành phần hoạt tính khác bao gồm các chất kháng vi rút, kháng vi sinh vật, kháng nấm, chống dị ứng, chống viêm, chống viêm không steroid, kháng sinh, sulfa, penixillin tổng hợp, tác nhân điều trị bệnh tăng nhãn áp, tác nhân điều trị bệnh đục thủy tinh thể, xâm lấn niêm mạc, giãn đồng tử, se cục bộ, thuốc co mạch, chất ức chế cho sự tăng áp nội nhãn cầu, tác nhân điều trị chứng tăng áp ở mắt, thuốc gây tê bề mặt, chất chặn α_1 , chất chặn β , chất chặn β_1 , chất ức chế cacbonat dehydrataza, chất chặn H1 hoạt tính để sử dụng cục bộ, hormon kích thích vỏ thượng thận, vitamin B12, vitamin loại coenzyme B2, thuốc chống cholinesteraza, chất pha chế iốt hữu cơ, v.v..

Ví dụ của các phụ gia bao gồm chất mang thông thường được sử dụng cho chất pha chế bán rắn hoặc chất pha chế lỏng (nước, dung môi có nước, bazơ có

nước hoặc dầu), chất làm đầy, sacarit, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, thuốc diệt khuẩn hoặc kháng vi sinh vật, chất điều chỉnh độ pH, chất phụ trợ, chất tạo mùi hoặc làm mát, chất chelat hóa, và chất đệm.

Độ pH của chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế không bị giới hạn đặc biệt miễn là độ pH chấp nhận được đối với cơ thể sống và hiệu quả của chất bảo quản không bị cản trở, và thường nằm trong khoảng từ 3,5 đến 9, và tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 7 đến 8,5.

Phương pháp điều chế chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế không bị giới hạn đặc biệt, và chế phẩm có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng xác định trước của (a) bromfenac hoặc muối của nó, (b) benzalkon clorua, và nếu cần thiết (c) ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước hoặc dung dịch đệm. Sau khi các thành phần được hòa tan trong nước, độ pH của dung dịch tốt hơn, nếu được điều chỉnh với axit clohydric, natri hydroxit, hoặc chất tương tự để nằm trong khoảng nêu trên đây. Trình tự và phương pháp trộn không bị giới hạn đặc biệt, và mỗi thành phần có thể được hòa tan trong nước hoặc dung dịch đệm bằng phương pháp điều chế đã biết. Nước cho điều chế chế phẩm dạng lỏng trong nước không bị giới hạn đặc biệt miễn là nước được chấp nhận sinh lý học, được dụng và có đặt tính chữa bệnh. Ví dụ của nước bao gồm nước được chưng cất, nước được tinh chế, nước dùng cho tiêm, và nước được chưng cất dùng cho tiêm. Dung dịch đệm không bị giới hạn đặc biệt, và ví dụ của nó bao gồm dung dịch đệm phosphat và dung dịch đệm xitrat.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế chứa (b) benzalkon clorua ở nồng độ cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,005%. Mặc dù (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng ở nồng độ không đủ đảm bảo hiệu quả bảo quản, chế phẩm dạng lỏng trong nước có hiệu quả bảo quản nhờ sự có mặt của (a) bromfenac hoặc muối của nó. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac theo sáng chế hiệu quả một cách đặc biệt trong việc giảm *Pseudomonas aeruginosa*. Sự có mặt hoặc vắng mặt của hiệu quả bảo quản của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac theo sáng chế có thể được xác nhận bằng thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được mô tả

trên đây.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể là bất kỳ trong số huyền phù, nhũ tương, chất keo, và dung dịch có nước, nhưng tốt hơn, nếu là dung dịch có nước.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể be được sử dụng như dung dịch dùng trong cơ thể, dung dịch tiêm, dung dịch dùng ngoài cơ thể, dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho tai, v.v.. Như dung dịch dùng cho tai, dung dịch dùng cho mũi được ưu tiên. Không kể các chất khác, chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế tốt hơn, nếu là dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho mũi, hoặc dung dịch dùng cho tai. Được ưu tiên hơn là dung dịch dùng cho mắt. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể được điền vào bình chứa đa liều, bình chứa với màng lọc, bình chứa đa liều. Do chế phẩm có hiệu quả bảo quản, chế phẩm phù hợp cho việc nạp đầy vào bình chứa đa liều.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế tốt hơn, nếu được sử dụng cho động vật có vú, như người, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, bò, lợn, chó, và mèo.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế được sử dụng như, ví dụ, dung dịch dùng cho mắt được dùng cục bộ cho điều trị bệnh viêm. Chế phẩm này được sử dụng phù hợp cho điều trị, ví dụ, chứng viêm sau mổ, viêm màng cứng, viêm mí mắt, bệnh lên lệ ở mắt, viêm màng kết, chứng viêm giác mạc, chứng viêm túi lệ, bệnh khô mắt, v.v.. Ngoài ra, chế phẩm có thể be được sử dụng cho điều trị bệnh màng lưới, như thoái hóa da liên quan đến tuổi tác, bệnh màng lưới tiểu đường, sự phù do tiểu đường, sự tắc mạch võng mạc trung tâm, và sự tắc mạch võng mạc nhánh. Chế phẩm dạng lỏng trong nước thường được dùng ở lượng khoảng 1 đến 2 giọt một lần, khoảng 1 đến 6 lần hàng ngày. Tần suất dùng được điều chỉnh một cách phù hợp phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của triệu chứng điều trị, hoặc triệu chứng tương tự.

Trong trường hợp mà chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng cho mũi, chế phẩm được sử dụng một cách phù hợp cho điều trị, ví dụ, viêm mũi cấp tính, viêm xoang cấp tính, viêm xoang (có mủ), v.v..

Trong trường hợp mà chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng cho mũi, chế phẩm thường được dùng ở lượng khoảng 1 đến 2 giọt một lần, khoảng 1 đến 6 lần hàng ngày.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế được sử dụng một cách phù hợp làm dung dịch dùng điều trị cho tai, ví dụ, bệnh viêm ống tai ngoài, viêm tai ngoài cấp tính, bệnh thoái hóa tai ngoài, bệnh viêm mô tế bào ống tai ngoài, bệnh viêm mô tế bào tai, bệnh tai ngoài nguy hiểm, bệnh tai ngoài hoại tử, bệnh tai ngoài *Pseudomonas aeruginosa*, bệnh viêm tai ngoài khuếch tán, các bệnh viêm tai ngoài nhiễm trùng khác, hoặc bệnh môi trường tai cấp tính. Trong trường hợp mà chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế được sử dụng làm dung dịch dùng cho tai, chế phẩm thường được dùng ở lượng khoảng 1 đến 2 giọt một lần, khoảng 1 đến 6 lần hàng ngày.

Sáng chế bao gồm phương pháp cho hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm sự kết hợp bromfenac hoặc muối của nó và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

Chế phẩm bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt là, ví dụ, bazơ có nước mà thường chứa benzalkon clorua ở nồng độ cao hơn 0,0005% và thấp hơn 0,01% và hợp chất, như chất hoạt động bề mặt không ion hóa, mà có hoạt động làm giảm hiệu quả bảo quản của benzalkon clorua. Trong sáng chế, bazơ có nước này mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt được kết hợp với bromfenac hoặc muối của nó, nhờ đó cho hiệu quả bảo quản đến chế phẩm dạng lỏng trong nước thu được này chứa bromfenac hoặc muối của nó. Chế phẩm dạng lỏng trong nước có thể thu được bằng sáng chế chứa bromfenac hoặc muối của nó và benzalkon clorua, và có hiệu quả bảo quản.

Trong sự kết hợp bromfenac hoặc muối của nó và bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt, thứ tự và phương pháp trộn không bị giới hạn đặc biệt, và mỗi thành phần có thể được hòa tan trong nước hoặc dung dịch đệm bằng phương pháp điều chế đã biết. Ví dụ, sau bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt được điều

chế, bromfenac hoặc muối của nó có thể được bổ sung vào. Theo một cách khác, đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó, lượng xác định trước của benzalkon clorua có thể được bổ sung. Theo một cách khác, lượng xác định trước của bromfenac hoặc muối của nó và benzalkon clorua có thể được hòa tan trong nước hoặc dung dịch đệm được mô tả trên đây. Bazo có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt hơn, nếu chứa hợp chất được mô tả trên đây có hoạt tính hoạt động bề mặt, ví dụ, chất hoạt động bề mặt không ion hóa và/hoặc polyme có thể hòa tan trong nước. Chất hoạt động bề mặt không ion hóa, polyme có thể hòa tan trong nước, và nồng độ được ưu tiên của nó trong bazo có nước giống như các chất của chế phẩm dạng lỏng trong nước được mô tả trên đây.

Muối của bromfenac được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế giống như muối được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac được mô tả trên đây, và không bị giới hạn đặc biệt miễn là muối này là muối được dụng. Ví dụ của muối bao gồm, muối của kim loại kiềm, như muối natri và muối kali; muối của kim loại kiềm thổ, như muối canxi và muối magie, và các muối này có thể được sử dụng thích hợp trừ khi đối tượng theo sáng chế bị cản trở. Phụ thuộc vào điều kiện tổng hợp, sự tái kết tinh, v.v., hợp chất nêu trên đây có thể được thu được ở dạng hydrat, mà có thể được sử dụng trong sáng chế mà không có sự bất lợi nào. Trong các muối của bromfenac, được ưu tiên là muối natri.

Trong phương pháp theo sáng chế, bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng được bổ sung để nằm trong nồng độ liên quan đến chế phẩm dạng lỏng trong nước làm sản phẩm cuối cùng, thường khoảng 0,001% đến 10%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10%, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,15%, và tốt nhất, nếu nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,1%.

Trong một phương án được ưu tiên, bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng được bổ sung để nằm trong nồng độ liên quan đến chế phẩm dạng lỏng trong nước làm sản phẩm cuối cùng, thường khoảng 0,001% đến 10%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1%, và tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ

0,05% đến 0,15%.

Bromfenac và muối dược dụng của nó có thể được sản xuất phù hợp bằng phương pháp được mô tả trên đây. Phụ thuộc vào điều kiện tổng hợp, sự tái kết tinh, v.v., bromfenac và muối dược dụng của nó thường thu được như hydrat của nó. Ví dụ của hydrat bao gồm 1/2 hydrat, monohydrat, và 3/2 hydrat, và được ưu tiên là 3/2 hydrat.

Benzalkon clorua trong phương pháp theo sáng chế và phương án được ưu tiên của nó giống như các chất được mô tả đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước được mô tả trên đây.

Như được mô tả trên đây, benzalkon clorua thường được sử dụng, mà được đặc trưng bởi công thức: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, thường là hỗn hợp của hợp chất có C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$ làm nhóm alkyl R trong công thức như được mô tả trong từ điển dược học của Nhật Bản, Mỹ, và Châu Âu.

Benzalkon clorua được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể là một trong số các chất được đặc trưng bởi công thức: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ trong đó nhóm alkyl R là C_8H_{17} đến $C_{18}H_{37}$, hoặc hỗn hợp của của nó. Được ưu tiên là hỗn hợp chủ yếu chứa $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$, và được ưu tiên hơn là hỗn hợp chứa khoảng 80 đến 85% hợp chất của công thức trong đó R là $C_{12}H_{25}$ và chứa 98% hoặc nhiều hơn như tổng của hợp chất của công thức trong đó R là $C_{12}H_{25}$ và trong đó R là $C_{14}H_{29}$.

Giới hạn dưới của nồng độ của benzalkon clorua được bổ sung vào chế phẩm dạng lỏng trong nước trong phương pháp theo sáng chế thường cao hơn khoảng 0,0005%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,0006%, tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,0007%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,00075%, còn tốt hơn, nếu là khoảng 0,0008%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,001%. Giới hạn trên của nó thường thấp hơn khoảng 0,01%, tốt hơn, nếu là khoảng 0,005%, tốt hơn nữa, nếu thấp hơn khoảng 0,005%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,004%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,003%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,002%, còn tốt hơn nữa, nếu là khoảng 0,0015%, và tốt hơn một cách đặc biệt, nếu là khoảng 0,001%

Dải nồng độ của benzalkon clorua được trộn trong chế phẩm dạng lỏng trong nước trong phương pháp theo sáng chế thường cao hơn khoảng 0,0005% và thấp hơn khoảng 0,005%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,00075% đến 0,003%, và còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,002%.

Trong phương pháp theo sáng chế, chất bảo quản ngoài benzalkon clorua có thể không được sử dụng, nhưng, chất bảo quản bổ sung có thể được sử dụng nếu mong muốn. Làm chất bảo quản bổ sung là một trong số nhiều loại của, ví dụ, muối clohexidin, benzethonium clorua, p-hydroxybenzonat, benzyl alcohol, p-chlorometaxylenol, chlorocresol, phenetyl alcohol, axit sorbic hoặc muối của nó, thimerosal, chlorobutanol, boric axit, và natri editat.

Trong phương pháp theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng trong nước có thể còn chứa hợp chất có hoạt tính hoạt động bề mặt. Ví dụ của hợp chất có hoạt tính hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước được mô tả trên đây. Tốt hơn, nếu, chất hoạt động bề mặt không ion hóa được bổ sung.

Loại chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước mà có thể được trộn trong phương pháp theo sáng chế giống như các chất được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac được mô tả trên đây.

Các hợp chất có hoạt tính hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng trong sự kết hợp của hai hoặc nhiều loại của nó. Nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa được bổ sung và polyme được bổ sung có thể hòa tan trong nước là như được mô tả trên đây.

Trong phương pháp theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng trong nước theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều loại của các thành phần hoạt tính khác và/hoặc phụ gia được chọn một cách phù hợp phụ thuộc vào việc sử dụng hoặc dạng của chế phẩm miễn là thành phần hoạt tính và/hoặc phụ gia không ảnh hưởng đến hiệu quả theo sáng chế. Các thành phần hoạt tính và/hoặc phụ gia này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều của chúng. Tỷ lệ kết hợp của thành

phần hoạt tính bổ sung hoặc phụ gia có thể được xác định một cách phù hợp.

Ví dụ của các thành phần hoạt tính khác bao gồm kháng vi rút, kháng vi sinh vật, kháng nấm, chống dị ứng, chống viêm, chống viêm không steroid, kháng sinh, sulfa, penixillin tổng hợp, tác nhân điều trị bệnh tăng nhãn áp, tác nhân điều trị bệnh đục thủy tinh thể, xâm lấn niêm mạc, giãn đồng tử, se cục bộ, thuốc co mạnh, chất ức chế cho sự tăng áp nội nhãn cầu, tác nhân điều trị chứng tăng áp ở mắt, thuốc gây tê bề mặt, chất chặn α_1 , chất chặn β , chất chặn β_1 , chất ức chế cacbonat dehydrataza, chất chặn H1 chọn lọc để sử dụng cục bộ, hormon kích thích vỏ thượng thận, vitamin B12, vitamin loại coenzyme B2, thuốc chống cholinesteraza, chất pha chế iôt hữu cơ, v.v..

Ví dụ của phụ gia bao gồm chất mang thông thường được sử dụng cho chất pha chế bán rắn hoặc chất pha chế lỏng (nước, dung môi có nước, bazơ có nước hoặc dầu), chất làm đầy, sacarit, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, thuốc diệt khuẩn hoặc kháng vi sinh vật, chất điều chỉnh độ pH, chất phụ trợ, chất tạo mùi hoặc làm mát, chất chelat hóa, và chất đệm.

Độ pH của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó trong phương pháp theo sáng chế không bị giới hạn đặc biệt miễn là độ pH chấp nhận được đối với cơ thể sống và hiệu quả của chất bảo quản không bị cản trở, và thường nằm trong khoảng từ 3,5 đến 9, và tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 7 đến 8,5.

Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó trong phương pháp theo sáng chế có thể là bất kỳ trong số huyền phù, nhũ tương, chất keo, và dung dịch có nước, nhưng tốt hơn, nếu dung dịch có nước.

Theo phương pháp theo sáng chế, (b) benzalkon clorua mà hiệu quả bảo quản là không đủ khi sử dụng riêng được kết hợp với (a) bromfenac hoặc muối của nó để sản xuất chế phẩm dạng lỏng trong nước có hiệu quả bảo quản tốt. Chế phẩm dạng lỏng trong nước hiệu quả một cách đặc biệt trong việc giảm *Pseudomonas aeruginosa*. Sự có mặt hoặc vắng mặt của hiệu quả bảo quản của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó có thể được xác nhận bằng thử

thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được mô tả trên đây.

Phương pháp theo sáng chế, theo cách khác, có thể giảm đáng kể số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa* trong chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó. Đặc biệt là, khi thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được nêu trên đây được xác định trong phiên bản số 15 của từ điển dược học Nhật Bản đối với chế phẩm, vi khuẩn số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa* sau 14 ngày lưu giữ bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, và vi khuẩn số tế bào đếm có thể phát triển sau 28 ngày lưu giữ được duy trì ở mức tương tự như mức sau 14 ngày hoặc nhỏ hơn. Tương tự, khi <51> thử nghiệm hiệu quả kháng vi sinh vật (thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản) của “Thử nghiệm vi sinh vật” được xác định trong từ điển dược học Mỹ 32 đối với chế phẩm, vi khuẩn số tế bào đếm có thể phát triển sau 7 ngày lưu giữ bị giảm xuống 10% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, vi khuẩn số tế bào đếm có thể phát triển sau 14 ngày lưu giữ bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, và rằng sau 28 ngày lưu giữ được duy trì ở mức tương tự như mức sau 14 ngày.

Do đó, chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac hoặc muối của nó, mà nồng độ của benzalkon clorua thấp, gây ra tác dụng phụ ít hơn và độ an toàn cao hơn.

Việc sử dụng được ưu tiên, sử dụng, v.v.. của chế phẩm dạng lỏng trong nước được điều chế bằng phương pháp theo sáng chế giống như việc sử dụng của chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac được mô tả trên đây có hiệu quả bảo quản.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước nhờ sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch. Ví dụ của muối của bromfenac bao gồm các muối được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng trong nước được mô tả trên đây.

Như được sử dụng ở đây, “tăng cường hiệu quả bảo quản” nghĩa là tăng sự hoạt động ức chế sự sinh sôi của ít nhất một loại vi khuẩn hoặc nấm và/hoặc cải

thiện hoạt động giảm số tế bào đếm có thể phát triển của ít nhất một loại vi khuẩn hoặc nấm.

Theo sáng chế, hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước có thể được tăng cường nhờ sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch, so với dung dịch mà không có sự bổ sung. Do đó, theo sáng chế, lượng giảm của chất bảo quản là đủ để ức chế hiệu quả sự sinh sôi của vi khuẩn hoặc nấm trong dung dịch có nước và giảm một cách có hiệu quả số tế bào đếm có thể phát triển của vi khuẩn hoặc nấm trong dung dịch có nước. Dung dịch có nước mà hiệu quả bảo quản được tăng cường bằng phương pháp theo sáng chế có thể chứa các thành phần được chứa trong chế phẩm dạng lỏng trong nước được mô tả trên đây nếu mong muốn. Phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng có lợi cho dung dịch có nước mà hiệu quả bảo quản là không đủ và không phù hợp với yêu cầu đối với hiệu quả bảo quản được xác định trong, ví dụ, Từ điển dược học Nhật Bản hoặc từ điển dược học Mỹ (USP). Hơn nữa, phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng phù hợp cho, ví dụ, dung dịch có nước mà chứa chất bảo quản nhưng hiệu quả bảo quản của nó bị giảm dưới ảnh hưởng của phụ gia, như chất hoạt động bề mặt không ion hóa hoặc polyme có thể hòa tan trong nước. Ví dụ của dung dịch có nước trong phương pháp theo sáng chế bao gồm dung dịch có nước mà hiệu quả bảo quản là không đủ và không phù hợp với yêu cầu đối với hiệu quả bảo quản được xác định trong, ví dụ, Từ điển dược học Nhật Bản hoặc từ điển dược học Mỹ, và tốt hơn nữa, nếu dung dịch có nước mà chứa chất bảo quản nhưng hiệu quả bảo quản của nó không đủ. Đặc biệt là, ví dụ được ưu tiên là bazơ được nêu trên đây có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

Trong phương pháp theo sáng chế, ví dụ của vi khuẩn bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, và *Pseudomonas aeruginosa*; và ví dụ của nấm bao gồm *Candida albicans* và *Aspergillus brasiliensis (niger)*. Không kể các chất khác, phương pháp theo sáng chế được sử dụng một cách phù hợp để tăng cường hiệu quả ức chế sự sinh sôi của vi khuẩn trong dung dịch có nước, và/hoặc hiệu quả làm giảm phép đếm tế bào có thể phát triển của vi khuẩn. Cụ thể là, hiệu quả tăng cường ức chế sự sinh sôi của *Staphylococcus aureus (S. aureus)* và/hoặc

hiệu quả làm giảm số tế bào đếm có thể phát triển của nó là đáng kể. Trong phương án được ưu tiên theo sáng chế, phép đếm tế bào có thể phát triển của *S. aureus* trong dung dịch có nước bị giảm bởi sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch.

Phương pháp theo sáng chế có thể được áp dụng một cách phù hợp đối với chế phẩm dạng lỏng trong nước, như dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng trong cơ thể, dung dịch tiêm, dung dịch dùng ngoài cơ thể, dung dịch dùng cho tai, v.v., mà yêu cầu chứa lượng giảm của chất bảo quản và vẫn có hiệu quả bảo quản tốt. Không kể các chất khác, phương pháp theo sáng chế đặc biệt có ích cho chế phẩm dạng lỏng trong nước làm dung dịch dùng cho mắt trong đó vấn đề như độ đục có thể xuất hiện phụ thuộc vào loại chất bảo quản.

Trong phương pháp theo sáng chế làm tăng cường hiệu quả bảo quản, lượng bromfenac hoặc muối của nó được bổ sung tốt hơn, nếu, ví dụ, khoảng 0,025% hoặc nhiều hơn của dung dịch có nước. Giới hạn trên của lượng bromfenac hoặc muối của nó được bổ sung có thể được xác định phù hợp phụ thuộc vào việc sử dụng hoặc lượng tương tự của dung dịch có nước mà hiệu quả bảo quản được tăng cường, nhưng tốt hơn, nếu là khoảng 1%. Lượng bromfenac hoặc muối của nó được bổ sung tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,025% đến 1%, và tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,2%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa chi tiết qua các ví dụ và ví dụ thử nghiệm, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1

Benzalkon clorua được bổ sung ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0005% đến 0,005% vào chất lỏng có nước chứa 0,1% của bromfenac natri, và thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thực hiện.

1. Tiến hành thử nghiệm

1.1 Chuẩn bị mẫu của Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 7

Dựa trên bảng 1 sau đây, mẫu (chế phẩm dạng lỏng trong nước) của Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 7 được điều chế theo cách thông thường.

Bảng 1

	Loại	Ví dụ		Ví dụ so sánh							
		1	2	1	2	3	4	5	6	7	
Bromfenac natri hydrat	-	0,1g	0,02g	0,1g	-	-	-	-	-	-	0,1g
Polysorbat 80	Từ điển dược học Nhật Bản	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g	0,15g
Natri clorua	Từ điển dược học Nhật Bản	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g
Dibasic natri phosphat hydrat	Từ điển dược học Nhật Bản	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
Benzalkon clorua	Từ điển dược học Nhật Bản	0,001g	0,005g	-	0,001g	0,002g	0,003g	0,004g	0,005g	0,0005g	
Natri hydroxit	Loại đặc biệt	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	
Nước được tinh chế	-	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	
Độ pH		8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	

Trong Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 7, bromfenac natri hydrat được sản xuất theo Hồ sơ chính của cơ quan dược phẩm liên bang số 16414 được sử dụng.

Benzalkon clorua được sử dụng là sản phẩm tạo ra theo Từ điển dược học Nhật Bản bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD, làm hỗn hợp của hợp chất của công thức $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ trong đó R là hỗn hợp mà trong đó lượng $C_{12}H_{25}$ nằm trong khoảng từ 80 đến 85% và lượng $C_{12}H_{25}$ và $C_{14}H_{29}$ cùng nhau là 98% hoặc nhiều hơn.

Cũng được sử dụng là 10% benzalkon clorudung dịch sản xuất bởi NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD, polysorbat 80 sản xuất bởi NOF CORPORATION, natri clorua sản xuất bởi Manac Incorporated, dibasic natri phosphat hydrat sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd., và natri hydroxit sản xuất bởi Nacalai Tesque, INC.

1.2 Phương pháp tiến hành

Thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được xác định trong Phiên bản thứ 15 của Từ điển dược học Nhật Bản được thực hiện. Tức là, mỗi trong số năm chủng cho thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2 được nuôi cấy trên bề mặt của môi trường thạch trắng nghiêng và được nuôi cấy trước. Khi môi trường thạch trắng cho việc nuôi cấy trước, môi trường thạch trắng tiêu thụ casein đậu nành được sử dụng cho vi khuẩn, và môi trường thạch trắng đường glucoza Sabouraud được sử dụng cho the nấm. Vi khuẩn được nuôi cấy trước tại 30 đến 35°C trong vòng từ 18 đến 24 giờ, *Candida albicans* được nuôi cấy trước tại 20 đến 25°C trong vòng từ 40 đến 48 giờ, và *Aspergillus brasiliensis (niger)* được nuôi cấy trước tại 20 đến 25°C trong một tuần hoặc đến khi sự hình thành bào tử đầy đủ thu được. Mẫu của Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 7 được phân phối riêng đến 5 ống thử nghiệm được đậy nút vô trùng để mỗi ống chứa 10 mL mẫu. Các mẫu này được nuôi cấy trước làm vi sinh vật thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây tại 10^5 đến 10^6 tế bào/mL, và mẫu được trộn được chuẩn bị này được lưu ở 20 đến 25°C trong điều kiện chặn ánh sáng. Vi sinh vật thử nghiệm không được trộn lẫn nhau nhưng được nuôi cấy

phân tách trong các mẫu. Từ mỗi trong số các mẫu được trộn lẫn, 1 mL được tạo mẫu sau 1 tuần, 2 tuần, và 4 tuần lưu giữ, và được pha loãng bằng 9 mL dung dịch muối đẳng trương. Sự pha loãng tương tự còn được thực hiện hai hoặc 3 lần, và 1 mL của mỗi chất pha loãng được chuyển vào các đĩa petri vô trùng riêng biệt. Sau đó, môi trường thạch trắng tiêu thụ casein đậu nành được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80 được rót vào đĩa petri chứa vi khuẩn, và môi trường thạch trắng đường glucoza Sabouraud được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80 được rót vào đĩa petri chứa nấm. Sau nuôi cấy dưới điều kiện được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây, số nhóm được tạo thành được đếm, và sự đếm tế bào theo lý thuyết trong 1 mL của mỗi mẫu được trộn được tính toán.

Bảng 2

Chủng	Môi trường được sử dụng	Điều kiện nuôi cấy
<i>Staphylococcus aureus</i> (sau đây được đề cập đến như <i>S.a</i>) ATCC 6538	Môi trường thạch trắng tiêu thụ casein đậu nành được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80	Tại 30 đến 35°C trong khoảng từ 3 đến 5 ngày
<i>Escherichia coli</i> (sau đây được đề cập đến như <i>E.c</i>) ATCC 8739		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sau đây được đề cập đến như <i>P.a</i>) ATCC 9027		
<i>Candida albicans</i> (sau đây được đề cập đến như <i>C.a</i>) ATCC 10231	Môi trường thạch trắng đường glucoza Sabouraud được bổ sung với 0,1% lecithin và 0,7% polysorbat 80	Tại 20 đến 25°C trong khoảng từ 5 ngày
<i>Aspergillus brasiliensis(niger)</i> (sau đây được đề cập đến như <i>A.b</i>) ATCC 16404		

1.3 Tiêu chuẩn xác định

Mẫu được đánh giá như “có hiệu quả bảo quản” kháng lại loại đặc biệt của vi khuẩn trong trường hợp nơi mẫu thỏa mãn tất cả tiêu chuẩn sau: số tế bào đếm vi khuẩn có thể phát triển trong dung dịch được trộn sau 14 ngày lưu giữ bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn; và vi khuẩn số tế bào đếm có thể phát triển sau 28 ngày lưu giữ được duy trì ở mức tương tự như mức sau 14 ngày hoặc nhỏ hơn.

Mẫu được đánh giá như “có hiệu quả bảo quản” kháng lại loại đặc biệt của nấm trong trường hợp nơi số tế bào đếm nấm trong dung dịch được trộn sau 14 ngày và 28 ngày lưu giữ ở mức tương tự như số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn.

Trong trường hợp nơi mẫu có hiệu quả bảo quản kháng lại tất cả các chủng được thử nghiệm, mẫu được đánh giá như “có hiệu quả bảo quản”. Trong trường hợp nơi bất kỳ một trong số sự đếm vi khuẩn và nấm không thỏa mãn điều kiện nêu trên đây, mẫu được đánh giá như “không có hiệu quả bảo quản tốt”.

1.4 Đo hàm lượng Benzalkon Clorua

1.4.1 Điều chế dung dịch dung dịch mẫu tiêu chuẩn

Để đo chính xác 2,5 mL mẫu, chất pha loãng A (hỗn hợp của metanol và nước ở tỷ lệ thể tích 7:3) được bổ sung để thể tích tổng là 5 mL, và do đó dung dịch mẫu được điều chế. Một cách tách biệt, để đo chính xác 1 mL của dung dịch benzalkon clorua (10 % trọng lượng/thể tích), chất pha loãng A được bổ sung để thể tích tổng là 100 mL. Để đo chính xác 1 mL của dung dịch benzalkon clorua được pha loãng, chất pha loãng A được bổ sung để thể tích tổng là 200 mL, và do đó, dung dịch tiêu chuẩn được điều chế. Mỗi dung dịch mẫu và dung dịch tiêu chuẩn ở lượng 100 μ L được đưa đến phép sắc ký lỏng dưới điều kiện được thể hiện dưới đây để xác định vùng đỉnh $A_T(C_{12})$ và $A_T(C_{14})$ của benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) trong dung dịch mẫu và vùng đỉnh $A_S(C_{12})$ và $A_S(C_{14})$ của benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) trong the dung dịch tiêu chuẩn. Từ vùng đỉnh $A_T(C_{12})$ và $A_T(C_{14})$ được xác định của benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) trong dung dịch mẫu và vùng đỉnh $A_S(C_{12})$ và $A_S(C_{14})$ của benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) trong dung dịch tiêu chuẩn, sử dụng công thức toán học được thể hiện dưới đây, lượng benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) được tính toán. Benzalkon clorua (C_{12}) nghĩa là hợp chất có công thức trên đây trong đó R là $C_{12}H_{25}$. Benzalkon clorua (C_{14}) nghĩa là the hợp chất có công thức trên đây trong đó R là $C_{14}H_{29}$.

Công thức toán học 1

Lượng benzalkon clorua (C_{12} và C_{14}) (% của lượng được đánh dấu)

$$= \frac{A_T(C_{12})+A_T(C_{14})}{A_S(C_{12})+A_S(C_{14})} \times 0,001/(\text{nồng độ của benzalkon clorua (\%)} \text{ như được xác định trước}) \times 100$$

1.4.2 Điều kiện HPLC cho việc đo hàm lượng Benzalkon Clorua

Thiết bị HPLC (sản xuất bởi Shimadzu)

Thiết bị kiểm soát hệ thống: CBM-20A, SCL-10A_{VP}

Đơn vị bơm: LC-20AD, LC-10AD_{VP}

Khử khí trực tuyến: DGU-20A₃, DGU-14A

Bộ dò UV-VIS: SPD-20A, SPD-10A, SPD10A_{VP}

Lò thắp: CTO-20AC, CTO-10AC, CTO10A_{VP}

Thiết bị tạo mẫu tự động: SIL-20A_{HT}, SIL-20AC, SIL-10A_{VP}

Điều kiện vận hành HPLC

Thiết bị thăm dò: máy đo hấp thụ cực tím (measured bước sóng: 214 nm)

Cột: cột có sẵn trên thị trường (sản xuất bởi YMC, tên sản phẩm YMC-Pack C8 OC12S05-1546WT, 4,6 mm × 150 mm, 5 μm) là ống thép không gỉ có đường kính trong 4,6 mm và chiều dài 150 mm được điền đầy bằng 5-μm octylsilylated silica gel cho phép sắc ký lỏng được sử dụng.

Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi quanh 40°C

Pha di động: 15,2 g triethylamin được hòa tan trong 900 mL nước, và độ pH được điều chỉnh đến 2,5 bằng axit phosphoric. 2100 mL metanol được bổ sung vào hỗn hợp và được trộn đều. Hỗn hợp được lọc qua màng lọc (sản xuất bởi Millipore, 0,45 μm HVLP, 47 mm) và sau đó được khử khí. Lượng điều chế được điều chỉnh phù hợp phụ thuộc vào lượng cần thiết.

Tốc độ dòng: được điều chỉnh để thời gian lưu của benzalkon clorua (C12) là khoảng 9 phút (1,0 mL/phút).

Dung dịch làm sạch vòi phun: hỗn hợp của nước và metanol ở tỷ lệ

thể tích 1:1.

Khoảng thời gian đo: 25 phút

Nhiệt độ của thiết bị làm nguội mẫu: 20°C

1.5 Đo hàm lượng bromfenac

1.5.1 Điều chế dung dịch mẫu và dung dịch tiêu chuẩn

Để đo chính xác 2 mL mẫu, chất pha loãng B (hỗn hợp của 0,02 mol/L chất đệm amoni phosphat (pH 7,3) và axetonitril ở tỷ lệ thể tích 75:25) được bổ sung để thể tích tổng là 20 mL, và do đó, dung dịch mẫu được điều chế. Một cách tách biệt, để đo chính xác 0,02 g của bromfenac natri hydrat, chất pha loãng B được bổ sung để thể tích tổng là 20 mL. Để đo chính xác 2 mL của dung dịch bromfenac natri hydrat được pha loãng, chất pha loãng B được bổ sung để thể tích tổng là 20 mL, và do đó, dung dịch tiêu chuẩn được điều chế. Mỗi dung dịch mẫu và the dung dịch tiêu chuẩn ở lượng 10 µL được đưa đến phép sắc ký lỏng dưới điều kiện được thể hiện dưới đây để xác định vùng đỉnh A_T của bromfenac trong dung dịch mẫu và vùng đỉnh A_S của bromfenac trong dung dịch tiêu chuẩn. Từ vùng đỉnh A_T được xác định của bromfenac trong dung dịch mẫu và vùng đỉnh A_S của bromfenac trong dung dịch tiêu chuẩn, sử dụng công thức toán học được thể hiện dưới đây, lượng bromfenac được tính toán.

Công thức toán học 2

Lượng bromfenac natri hydrat trong mẫu (% của lượng được đánh dấu) =

Lượng của bromfenac đối với anhydride trong dung dịch tiêu chuẩn (mg) $\times A_T/A_S \times 5 \times (383,17/356,16) \times 0,1/$ (nồng độ bromfenac hydrat (%)) như được xác định trước)

1.5.2 Điều kiện HPLC để đo hàm lượng bromfenac

Thiết bị HPLC (sản xuất bởi Shimadzu)

Thiết bị kiểm soát hệ thống: CBM-20A, SCL-10A_{VP}

Đơn vị bơm: LC-10AD

Khử khí trực tuyến: DGU-12A₃, DGU-20A₃

Bộ dò UV-VIS: SPD-10A

Lò tháp: CTO-10AC

Thiết bị tạo mẫu tự động: SIL-10AC/MẪU COOLER

Điều kiện vận hành HPLC

Thiết bị thăm dò: máy đo hấp thụ cực tím (bước sóng được đo: 266 nm)

Cột: cột có sẵn trên thị trường (sản xuất bởi SHISEIDO CO., LTD, tên sản phẩm CAPCELL PAKC18, SG120, 5 µm, 4,6 mm × 250 mm, 5 µm) là ống thép không gỉ có đường kính trong 4,6 mm và chiều dài 250 mm được điền đầy bằng 5-µm silica gel được octadexylsilylat hóa cho phép sắc ký lỏng được sử dụng.

Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi ở quanh 40°C

Pha di động: 5,94 g của dibazo amoni phosphat được hòa tan trong 2250 mL nước, và độ pH được điều chỉnh đến 7,3 bằng axit phosphoric. 750 mL axetonitril được bổ sung vào hỗn hợp và được trộn đều. Hỗn hợp được lọc qua màng lọc (sản xuất bởi Millipore, 0,45 µm HVLP, 47 mm). Lượng điều chế được điều chỉnh phù hợp phụ thuộc vào lượng cần thiết.

Tốc độ dòng: được điều chỉnh để thời gian lưu của bromfenac là khoảng 19 phút (1,0 mL/phút).

Dung dịch làm sạch vòi phun: hỗn hợp của nước và axetonitril ở tỷ lệ thể tích 3:1

Khoảng thời gian đo: 22 phút

Nhiệt độ của thiết bị làm nguội mẫu: nhiệt độ phòng (không được kiểm soát)

2. Kết quả

Mỗi mẫu được xác nhận chứa benzalkon clorua và bromfenac natri hydrat như được xác định trước. Hàm lượng (% của lượng được đánh dấu) của benzalkon

clorua và bromfenac natri hydrat trong mỗi mẫu được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

		Ví dụ		Ví dụ so sánh						
		1	2	1	2	3	4	5	6	7
Hàm lượng được đo (% của giá trị được xác định trước)	Bromfenac natri hydrat	101	111	101	-	-	-	-	-	102
	Benzalkon clorua	101	102	-	101	101	99	99	98	100

Kết quả của thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thể hiện trong Bảng 4 đến 11. Giá trị trong Bảng 4 đến 11 là số tế bào đếm có thể phát triển (cfu/mL). “*” trong Bảng 5 đến 11 nghĩa là hiệu quả bảo quản kháng lại chủng được thử nghiệm là không đủ. Mặc dù kết quả của số tế bào đếm có thể phát triển trong thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản là không được thể hiện đối với mẫu của Ví dụ 2, mẫu này cũng được xác nhận có hiệu quả bảo quản như với mẫu trong Ví dụ 1. Kết quả đánh giá từ kết quả trong Bảng 4 đến 11 được thể hiện trong Bảng 12. Trong Bảng 12, “có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng P (đạt), và “không có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng F (không đạt). Kết quả đánh giá thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thể hiện trong Bảng 12. Trong Bảng 12 này, “có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng P (đạt), và “không có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng F (không đạt).

Bảng 4

Ví dụ 1 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$3,8 \times 10^5$	$1,0 \times 10^1$	<10	<10
<i>E.c</i>	$5,4 \times 10^5$	$2,7 \times 10^4$	$2,0 \times 10^1$	<10
<i>P.a</i>	$1,4 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$9,6 \times 10^4$	$3,5 \times 10^3$	<10
<i>A.b</i>	$2,4 \times 10^5$	$2,1 \times 10^5$	$4,1 \times 10^5$	$2,6 \times 10^5$

Bảng 5

Ví dụ so sánh 1 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$3,8 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$5,4 \times 10^5$	$1,4 \times 10^5$	$1,2 \times 10^4$ *	$2,0 \times 10^2$
<i>P.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$6,4 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$ *	$2,1 \times 10^6$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$1,0 \times 10^5$	$3,1 \times 10^4$	<10
<i>A.b</i>	$2,4 \times 10^5$	$2,3 \times 10^5$	$4,8 \times 10^5$	$2,9 \times 10^5$

Bảng 6

Ví dụ so sánh 2 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$3,8 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$5,4 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>P.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$1,7 \times 10^3$	$2,0 \times 10^5$ *	$4,7 \times 10^5$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$7,7 \times 10^3$	$3,4 \times 10^2$	<10
<i>A.b</i>	$2,4 \times 10^5$	$1,8 \times 10^5$	$3,8 \times 10^5$	$3,8 \times 10^5$

Bảng 7

Ví dụ so sánh 3 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$3,8 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$5,4 \times 10^5$	$1,0 \times 10^1$	<10	<10
<i>P.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$3,3 \times 10^5$	$3,2 \times 10^5$ *	$4,7 \times 10^5$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$8,6 \times 10^2$	$1,3 \times 10^2$	$1,0 \times 10^1$
<i>A.b</i>	$2,4 \times 10^5$	$1,8 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	$5,5 \times 10^5$ *

Bảng 8

Ví dụ so sánh 4 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$1,2 \times 10^6$	$1,1 \times 10^4$	<10	<10
<i>E.c</i>	$3,6 \times 10^6$	$5,0 \times 10^2$	<10	<10
<i>P.a</i>	$2,5 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$ *	$1,3 \times 10^6$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$2,0 \times 10^1$	$2,0 \times 10^1$	$1,0 \times 10^1$
<i>A.b</i>	$5,2 \times 10^5$	$4,1 \times 10^5$	$5,6 \times 10^4$	$2,0 \times 10^5$

Bảng 9

Ví dụ so sánh 5 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$1,2 \times 10^6$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$3,6 \times 10^6$	$2,9 \times 10^2$	<10	<10
<i>P.a</i>	$2,5 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$	$7,5 \times 10^5$ *	$2,6 \times 10^6$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$3,0 \times 10^1$	<10	<10
<i>A.b</i>	$5,2 \times 10^5$	$4,2 \times 10^5$	$6,5 \times 10^4$	$2,8 \times 10^5$

Bảng 10

Ví dụ so sánh 6 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$1,2 \times 10^6$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$3,6 \times 10^6$	$3,0 \times 10^1$	<10	<10
<i>P.a</i>	$2,5 \times 10^6$	$1,2 \times 10^6$	$9,9 \times 10^5$ *	$9,3 \times 10^5$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	<10	<10	$2,9 \times 10^2$
<i>A.b</i>	$5,2 \times 10^5$	$4,1 \times 10^5$	$5,1 \times 10^4$	$1,1 \times 10^5$

Bảng 11

Ví dụ so sánh 7 (cfu/mL)

Vi sinh vật thử nghiệm	Số tế bào đếm được nuôi cấy	Sau 7 ngày lưu giữ	Sau 14 ngày lưu giữ	Sau 28 ngày lưu giữ
<i>S.a</i>	$3,8 \times 10^5$	<10	<10	<10
<i>E.c</i>	$5,4 \times 10^5$	$2,8 \times 10^5$	$1,5 \times 10^5$ *	$1,7 \times 10^4$ *
<i>P.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$5,2 \times 10^5$	$7,8 \times 10^5$ *	$1,6 \times 10^6$ *
<i>C.a</i>	$1,4 \times 10^5$	$1,0 \times 10^5$	$2,2 \times 10^4$	$1,0 \times 10^1$
<i>A.b</i>	$2,4 \times 10^5$	$2,8 \times 10^5$	$5,8 \times 10^5$ *	$2,7 \times 10^5$

Bảng 12

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Hiệu quả bảo quản	P	P	F	F	F	F	F	F	F

Ví dụ 1, mà chứa 0,001% benzalkon clorua và 0,1% bromfenac natri, và Ví dụ 2, mà chứa 0,005% benzalkon clorua và 0,02% bromfenac natri, cả hai ví dụ thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Từ điển dược học Nhật Bản và được xác định như chất lỏng có nước có hiệu quả bảo quản.

Tuy nhiên, Ví dụ so sánh 2 đến 6, được điều chế bằng sự bổ sung lần lượt 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, và 0,005% benzalkon clorua vào dung dịch có nước chứa 0,15% polysorbat 80 không thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Từ điển dược học Nhật Bản và không đủ về hiệu quả bảo quản. Các kết quả này cho thấy rằng bằng cách kết hợp 0,02% đến 0,1% bromfenac và 0,001% đến 0,005% (không đủ để tạo ra hiệu quả bảo quản) benzalkon clorua, chất lỏng có nước mà thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản có thể được điều chế.

Đặc biệt là, lý do để sự đánh giá không có hiệu quả bảo quản trong Ví dụ so sánh 2 đến 6 trong Ví dụ thử nghiệm 1 là không có sự giảm trong số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa*. Trong khi đó, Ví dụ so sánh 1 được

điều chế bằng sự bổ sung 0,0005% benzalkon clorua vào dung dịch có nước chứa 0,15% polysorbat 80 và 0,1% bromfenac natri cũng không thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Tủ điện dược học Nhật Bản và là không đảm bảo hiệu quả bảo quản. Lý do để sự đánh giá không có hiệu quả bảo quản cũng là không có sự giảm trong số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa*.

Dưới điều kiện thử nghiệm, trong khi chất lỏng có nước chỉ chứa 0,001% benzalkon clorua hoặc chỉ 0,1% bromfenac natri không có hiệu quả trong việc giảm số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa*, chất lỏng có nước chứa cả 0,001% benzalkon clorua và 0,1% bromfenac natri có hiệu quả làm giảm số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa* đến mức độ thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Tủ điện dược học Nhật Bản. Hiệu quả làm giảm số tế bào đếm có thể phát triển của *Pseudomonas aeruginosa* đến mức độ thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Tủ điện dược học Nhật Bản cũng đạt được nhờ sự bổ sung 0,02% bromfenac natri đến 0,005% benzalkon clorua.

Ngoài ra, chế phẩm dạng lỏng trong nước của Ví dụ 1 được xác nhận thỏa mãn tiêu chuẩn của thử nghiệm vi sinh vật ở Mỹ, tức là, (1) số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn trong dung dịch được trộn sau 7 ngày lưu giữ bị giảm xuống 10% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn sau 14 ngày lưu giữ bị giảm xuống 0,1% của số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn, và số tế bào đếm có thể phát triển vi khuẩn sau 28 ngày lưu giữ vẫn ở mức tương tự như mức sau 14 ngày lưu giữ hoặc nhỏ hơn, và (2) số tế bào đếm nấm trong dung dịch được trộn sau 7, 14, và 28 ngày lưu giữ đều ở cùng mức như số tế bào đếm được nuôi cấy hoặc nhỏ hơn.

Kết quả thử nghiệm cho thấy rằng chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản có thể được điều chế bằng sự bổ sung bromfenac vào bazơ có nước mà chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt.

Kết quả thử nghiệm cũng cho thấy rằng bromfenac và benzalkon clorua hiệp đồng tăng cường hiệu quả bảo quản trong chất lỏng có nước.

Ví dụ thử nghiệm 2

Sự ảnh hưởng của polysorbat 80, hydroxyetylxenluloza, và povidon (K-30) đối với hiệu quả bảo quản trong chất lỏng chứa 0,1% bromfenac natri và 0,001% benzalkon clorua được thử nghiệm.

Trong Ví dụ thử nghiệm và Ví dụ tham khảo sau, bromfenac natri hydrat, benzalkon clorua, v.v.. được sử dụng cho điều chế mẫu là giống như chất được sử dụng trong Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 7.

1. Tiến hành thử nghiệm

1.1 Chuẩn bị mẫu của Ví dụ 3 đến 7 và Ví dụ so sánh 8 đến 18

Dựa vào Bảng 13, 14, và 15 sau đây, mẫu (chế phẩm dạng lỏng trong nước) của Ví dụ 3 đến 7 và Ví dụ so sánh 8 đến 18 được điều chế theo cách thông thường. Povidon được sử dụng là sản phẩm phù hợp với Từ điển dược học Nhật Bản sản xuất bởi BASF Nhật Bản.

Bảng 13

	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ so sánh 14
Bromfenac natri hydrat	-	-	-	-	-	-	-
Polysorbat 80	-	0,001g	0,025g	0,04g	0,1g	0,15g	0,25g
Natri clorua	0,9g	0,9 g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g	0,9g
Dibasic natri phosphat hydrat	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g	0,1g
Benzalkon clorua	0,001g	0,001g	0,001g	0,001g	0,001g	0,001g	0,001g
Natri hydroxit	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ
Nước được tinh chế	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL
pH	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3

Bảng 14

	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 15
Bromfenac natri hydrat	0,1g	0,1g	0,1g
Polysorbat 80	0,001g	0,15g	0,25g
Natri clorua	0,9g	0,9g	0,9g
Dibasic natri phosphat hydrat	0,1g	0,1g	0,1g
Benzalkon clorua	0,001g	0,001g	0,001g
Natri hydroxit	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ
Nước được tinh chế	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL
pH	8,3	8,3	8,3

Bảng 15

	Ví dụ so sánh 16	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ so sánh 18	Ví dụ 7
Bromfenac natri hydrat	-	0,1 g	0,1 g	0,1 g	-	0,1 g
Hydroxyetyl xenluloza	0,05 g	0,05 g	0,3 g	0,5 g	-	-
Povidon (K30)	-	-	-	-	1,4 g	1,4 g
Polysorbat 80	-	-	-	-	-	-
Natri clorua	0,9 g	0,9 g	0,9 g	0,9 g	0,9 g	0,9 g
Dibasic natri phosphat hydrat	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Benzalkon clorua	0,001 g	0,001 g	0,001 g	0,001 g	0,001 g	0,001 g
Natri hydroxit	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ
Nước được tinh chế	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL
pH	8,3	8,3	8,3	8,3	7,4	7,5

1.2 Phương pháp tiến hành

Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo Ví dụ 3 đến 7 và Ví dụ so sánh 8 đến 18 được đưa đến thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản theo Phương pháp tiến hành

1.2 và Tiêu chuẩn xác định 1.3 của Ví dụ thử nghiệm 1 trên đây.

2. Kết quả

Kết quả của thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thể hiện trong Bảng 16 và 17. Trong Bảng 16 và 17, “có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng P (đạt), và “không có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng F (không đạt).

Bảng 16

	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 15
Hiệu quả bảo quản	Đạt	Đạt	Không đạt	Không đạt	Không đạt	Không đạt	Không đạt	Đạt	Đạt	Không đạt

Bảng 17

	Ví dụ so sánh 16	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ so sánh 18	Ví dụ 7
Hiệu quả bảo quản	Không đạt	Đạt	Đạt	Không đạt	Không đạt	Đạt

Trong khi bazơ chứa 0,001% benzalkon clorua đạt thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản (ví dụ, Ví dụ so sánh 8), trong trường hợp nơi 0,025% hoặc nhiều hơn polysorbat 80 tồn tại trong dung dịch chứa 0,001% benzalkon clorua, dung dịch không thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản (Ví dụ so sánh 10 đến 14). Tuy nhiên, thậm chí trong trường hợp nơi 0,025% đến thấp hơn 0,25% polysorbat 80 được chứa, khi 0,1% bromfenac được bổ sung, chất lỏng thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Tủ điện dược học Nhật Bản (Ví dụ 4). Các kết quả cho thấy rằng thậm chí khi hiệu quả bảo quản bị giảm do sự bổ sung của polysorbat 80 vào bazơ, sự kết hợp bromfenac và benzalkon clorua tăng cường hiệu quả bảo quản.

Trong khi bazơ chứa 0,001% benzalkon clorua đạt thử nghiệm hiệu quả chất

bảo quản (ví dụ, Ví dụ so sánh 8), trong trường hợp nơi 0,05% hoặc nhiều hơn hydroxyetylxenluloza tồn tại trong dung dịch chứa 0,001% benzalkon clorua, dung dịch không thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản (Ví dụ so sánh 16). Tuy nhiên, thậm chí trong trường hợp nơi 0,05% đến thấp hơn 0,5% hydroxyetylxenluloza được chứa, khi 0,1% bromfenac được bổ sung, chất lỏng thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Từ điển dược học Nhật Bản (Ví dụ 5 và 6). Các kết quả cho thấy rằng thậm chí khi hiệu quả bảo quản bị giảm do sự bổ sung của hydroxyetylxenluloza vào bazơ, sự kết hợp bromfenac và benzalkon clorua tăng cường hiệu quả bảo quản. Cũng được thể hiện rằng thậm chí khi bazơ mà povidon (K-30) được bổ sung vào được sử dụng (Ví dụ so sánh 18), sự kết hợp bromfenac và benzalkon clorua tăng cường hiệu quả bảo quản (Ví dụ 7).

Ví dụ thử nghiệm 3

Hiệu quả bảo quản chất lỏng bromfenac chứa 0,001% benzalkon clorua cùng với chất hoạt động bề mặt không ion hóa ngoài polysorbat 80 được thử nghiệm.

1. Tiến hành thử nghiệm

1.1 Chuẩn bị mẫu của Ví dụ 8 và 9

Dựa trên bảng 18 sau đây, mẫu (chế phẩm dạng lỏng trong nước) của Ví dụ 8 và 9 và Ví dụ so sánh 19 được điều chế theo cách thông thường. Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60 được sử dụng được sản xuất bởi Wako Pure Chemical và the polyoxyl 40 stearat được sử dụng là sản phẩm phù hợp với Từ điển dược học Nhật Bản sản xuất bởi Công ty Nihon Surfactant Kogyo.

Bảng 18

	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 19
Bromfenac natri hydrat	0,1 g	0,1 g	-
Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60	0,15 g	-	-
Polyoxyl 40 stearat	-	0,05 g	0,05 g
Natri clorua	0,9 g	0,9 g	0,9 g
Dibasic natri phosphat hydrat	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Benzalkon clorua	0,001 g	0,001 g	0,001 g
Natri hydroxit	lượng đủ	lượng đủ	lượng đủ
Nước được tinh chế	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL	Để tạo ra 100 mL
Độ pH	8,3	8,3	8,3

1.2 Phương pháp thực hiện

Chế phẩm dạng lỏng trong nước của Ví dụ 8 và 9 và Ví dụ so sánh 19 được đưa đến thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản theo Phương pháp thực hiện 1.2 và Tiêu chuẩn xác định 1.3 của Ví dụ thử nghiệm 1 trên đây.

2. Kết quả

Kết quả của thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thể hiện trong Bảng 19. Trong Bảng 19, “có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng P (đạt), và “không có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng F (không đạt).

Bảng 19

	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 19
Hiệu quả bảo quản	Đạt	Đạt	Không đạt

Bảng 19 thể hiện rằng, với trường hợp polysorbat 80 được sử dụng, chế phẩm lỏng bromfenac chứa 0,001% benzalkon clorua và thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản có thể được điều chế thậm chí với việc sử dụng của dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60 và polyoxyl 40 stearat làm chất hoạt động bề mặt không ion hóa.

Ví dụ thử nghiệm 4

1. Tiến hành thử nghiệm

1.1 Chuẩn bị mẫu của Ví dụ 10 đến 13

Chất cô đặc lỏng chứa 2% (trọng lượng/thể tích) bromfenac natri được điều chế bằng cách hòa tan 4 g bromfenac natri trong dung dịch muối đẳng trương để thể tích tổng là 200 mL, sau đó khử trùng sử dụng màng lọc 0,22- μ m. Chất cô đặc lỏng được pha loãng bằng dung dịch Muller-Hinton Broth (môi trường MHB, sản xuất bởi Difco) để điều chế môi trường lỏng chứa 0,0125%, 0,025%, 0,05%, hoặc 0,2% bromfenac natri, mà được sử dụng lần lượt như mẫu của Ví dụ 10, 11, 12, và 13. Tất cả các mẫu này là sạch và ở độ pH bằng 7,2, và có áp suất thẩm thấu 280 mOsm (Ví dụ 10), 281 mOsm (Ví dụ 11), 284 mOsm (Ví dụ 12), và 290mOsm (Ví dụ 13).

1.2 Phương pháp tiến hành

Trong mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ có các lỗ đáy tròn (sản xuất bởi Corning), 100 μ L của mỗi mẫu và 5 μ L của vi khuẩn lỏng *Staphylococcus aureus* được đặt ($n = 3$), và trộn bằng pipet để chuẩn bị dung dịch được trộn của mỗi mẫu. Mỗi dung dịch được trộn chứa khoảng $8,7 \times 10^4$ cfu/lỗ của *Staphylococcus aureus*. Dung dịch được trộn được nuôi cấy ở khoảng 35°C trong vòng 18 đến 24 giờ, và sau đó sự phát triển vi khuẩn trong mỗi lỗ được quan sát. Sự đánh giá được thực hiện dựa trên sự có mặt hoặc vắng mặt của sự kết tụ vi khuẩn và kích thước của sự kết tụ.

2. Kết quả

Sau nuôi cấy, sự kết tụ vi khuẩn có đường kính lớn hơn 1 mm được quan sát trong mẫu của Ví dụ 10 chứa 0,0125% bromfenac natri, và sự kết tụ vi khuẩn có đường kính 1 mm hoặc nhỏ hơn được quan sát trong mẫu của Ví dụ 11 chứa 0,025% bromfenac natri. Không có sự kết tụ vi khuẩn được quan sát thấy ở mẫu của Ví dụ 12 chứa 0,05% bromfenac natri và mẫu của Ví dụ 13 chứa 0,2% bromfenac natri. Các kết quả này cho thấy rằng, với sự tăng về lượng bromfenac natri được bổ sung, đường kính của sự kết tụ vi khuẩn giảm, và ở nồng độ bromfenac natri cao hơn, không có sự kết tụ vi khuẩn được quan sát thấy. Kết quả trên đây cho thấy rằng bromfenac có thể tăng cường hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước và làm giảm số tế bào đếm có thể phát triển của, đặc biệt là, *Staphylococcus aureus*.

Ví dụ 1 và 2 tham khảo

1. Tiến hành thử nghiệm

1.1 Chuẩn bị mẫu của Ví dụ tham khảo 1 và 2

Dựa trên Bảng 20 sau đây, mẫu (chế phẩm dạng lỏng trong nước) của Ví dụ tham khảo 1 và 2 được điều chế theo cách thông thường. Hydroxyetyl xenluloza được sử dụng là chất sản xuất bởi Wako Pure Chemical.

Bảng 20

	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2
Bromfenac natri hydrat	0,1 g	0,1 g
Hydroxyetyl xenluloza	5 g	5 g
Polysorbat 80	2 g	2 g
Boric axit	0,025 g	0,025 g
Borax	0,025 g	0,025 g
Benzalkon clorua	0,001 g	0,001 g
Anhydrous natri sulfit	2 g	-
Natri hydroxit	lượng đủ	lượng đủ
Nước được tinh chế	Đề tạo ra 100 mL	Đề tạo ra 100 mL
Độ pH	8,3	8,3

1.2 Phương pháp tiến hành

Chế phẩm dạng lỏng trong nước của Ví dụ tham khảo 1 và 2 được đưa đến thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản theo Phương pháp tiến hành 1.2 và Tiêu chuẩn xác định 1.3 của Ví dụ thử nghiệm 1 trên đây.

2. Kết quả

Kết quả của thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản được thể hiện trong Bảng 21. Trong Bảng 21, “có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng P (đạt), và “không có hiệu quả bảo quản tốt” được thể hiện bằng F (không đạt).

Bảng 21

	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2
Hiệu quả bảo quản	Đạt	Không đạt

Bảng 21 thể hiện rằng trong khi chế phẩm dạng lỏng trong nước của Ví dụ tham khảo 1, mà chứa 0,1% bromfenac, 5% hydroxyetyl xenluloza, 2% polysorbat 80, và 2% natri sulfit, thỏa mãn tiêu chuẩn của hiệu quả bảo quản trong Từ điển

được học Nhật Bản, chế phẩm dạng lỏng trong nước của Ví dụ tham khảo 2, mà chứa 0,1% bromfenac, 5% hydroxyetylxenluloza, và 2% polysorbat 80, không thỏa mãn tiêu chuẩn nêu trên. Hiệu quả bảo quản của chế phẩm dạng lỏng trong nước Ví dụ tham khảo 1 được bộc lộ dựa trên hiệu quả của 2% natri sulfit.

3. Kết luận

Tác giả sáng chế xác nhận rằng thậm chí trong trường hợp nơi bazơ có nước chứa 0,001% đến 0,005% benzalkon clorua, khi bazơ có nước còn chứa nhiều hơn lượng polysorbat 80 xác định, hydroxyetylxenluloza, hoặc povidon, hiệu quả bảo quản là không đủ. Lý do để sự đánh giá không hiệu quả bảo quản của bazơ có nước là kết quả thử nghiệm đối với *Pseudomonas aeruginosa*.

Trong khi đó, cũng được xác nhận rằng hiệu quả bảo quản của bromfenac/chế phẩm dạng lỏng trong nước polysorbat 80, mà chứa 0,1% bromfenac, cũng không đủ. Lý do để sự đánh giá không hiệu quả bảo quản của chế phẩm dạng lỏng trong nước cũng là kết quả thử nghiệm đối với *Pseudomonas aeruginosa*, vì khuẩn tương tự như trong trường hợp trên đây của benzalkon clorua/bazơ có nước polysorbat 80.

Do đó, tác giả sáng chế đã điều chế bazơ có nước chứa 0,001% benzalkon clorua cùng với nhiều hơn lượng xác định của chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có thể hòa tan trong nước như polysorbat 80, hydroxyetylxenluloza, và povidon, và thấy rằng, mặc dù hiệu quả bảo quản của mỗi trong số chúng là không đủ, chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac, benzalkon clorua, và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có thể hòa tan trong nước có hiệu quả bảo quản.

Tác giả sáng chế cũng xác nhận rằng chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac, benzalkon clorua, và chất hoạt động bề mặt hoặc polyme có thể hòa tan trong nước có hiệu quả bảo quản phù hợp với <51> thử nghiệm hiệu quả kháng vi sinh vật (thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản) của “Thử nghiệm vi sinh vật” được xác định trong từ điển dược học Mỹ 32.

Cũng được biết rằng sự kết hợp của thuốc kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID) và muối amoni bậc bốn, như benzalkon clorua, tạo ra phức chất, làm giảm hiệu quả bảo quản. Bởi vì bromfenac

là chất không steroid và benzalkon clorua là muối amoni bậc bốn, người ta cho rằng sự kết hợp của hai chất này làm giảm hiệu quả bảo quản. Tuy nhiên, bất ngờ là, sự kết hợp bromfenac và benzalkon clorua, mà cả hai ở nồng độ không đủ để tạo ra hiệu quả bảo quản, được sản xuất chế phẩm dạng lỏng trong nước có hiệu quả bảo quản.

Hiệu quả đạt được theo sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có sự ổn định và hiệu quả bảo quản có thể thu được thậm chí khi lượng được bổ sung của benzalkon clorua bị giảm xuống mức tối thiểu. Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản có thể được đề xuất bằng cách kết hợp bromfenac và bazơ có nước mà chứa nồng độ thấp của benzalkon clorua hoặc chứa benzalkon clorua nhưng không có hiệu quả bảo quản tốt. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac có hiệu quả bảo quản mà phù hợp với <51> Thử nghiệm hiệu quả kháng vi sinh vật (thử nghiệm hiệu quả chất bảo quản) của “Thử nghiệm vi sinh vật” được xác định trong Từ điển dược học Mỹ (United States Pharmacopeia-USP) số 32. Do đó, sáng chế có thể đề xuất bromfenac chế phẩm dạng lỏng trong nước mà gây ra tác dụng phụ ít hơn và an toàn và ổn định.

Ngoài ra, theo sáng chế, hiệu quả bảo quản của dung dịch có nước có thể được tăng cường nhờ sự bổ sung bromfenac hoặc muối của nó vào dung dịch. Do đó, theo sáng chế, lượng nhỏ của chất bảo quản là đủ để ức chế sự sinh sôi của vi khuẩn hoặc vi sinh vật tương tự trong dung dịch có nước và do đó chế phẩm dạng lỏng trong nước có độ an toàn cao có thể được đề xuất.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac mà gây ra tác dụng phụ ít hơn và an toàn và ổn định có thể được đề xuất. Do đó, sự điều chế chất lỏng có nước theo sáng chế là có ích trong lĩnh vực dược, và được sử dụng một cách thích hợp như, ví dụ, dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho mũi, hoặc dung dịch dùng cho tai.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó, (b) benzalkon clorua, và (c) ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa và polyme có thể hòa tan trong nước, trong đó chế phẩm có hiệu quả bảo quản và nồng độ của bromfenac hoặc muối của nó là nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,15%, và (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,002%, trong đó khi chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa, nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hóa là 0,025% hoặc cao hơn và thấp hơn 0,25%, và/hoặc trong đó khi chế phẩm chứa polyme có thể hòa tan trong nước, nồng độ của polyme có thể hòa tan trong nước nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1,4%.
2. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt không ion hóa.
3. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hoá là polysorbat 80.
4. Chế phẩm dạng lỏng trong nước điểm 1, trong đó nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion hoá nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,15%.
5. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa polyme có thể hòa tan trong nước.
6. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo điểm 1, trong đó polyme có thể hòa tan trong nước là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetyl xenluloza và povidon.
7. Chế phẩm dạng lỏng trong nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng dung dịch dùng cho mắt, dung dịch dùng cho mũi, hoặc dung dịch dùng cho tai.
8. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó, (b) benzalkon clorua, và (c) chất hoạt động bề mặt không ion hoá, trong đó chế phẩm có hiệu quả bảo quản và nồng độ của (a) bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,15% và (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,002%, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hóa là polysorbat

80, và nồng độ của polysorbat 80 nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,15%.

9. Chế phẩm dạng lỏng trong nước chứa bromfenac chứa (a) bromfenac hoặc muối của nó, (b) benzalkon clorua, và (c) chất hoạt động bề mặt không ion hoá, trong đó chế phẩm có hiệu quả bảo quản và nồng độ của (a) bromfenac hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,15% và (b) benzalkon clorua nằm trong khoảng từ 0,001%, và trong đó chất hoạt động bề mặt không ion hóa là polysorbat 80, và nồng độ của polysorbat 80 nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,15%.