



(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) 
1-0022796

(51)⁷ **A61K 31/4402, A61J 1/05, A61K 9/08,** (13) **B**
A61P 27/02

(21)	1-2015-04949	(22)	27.05.2014		
(86)	PCT/JP2014/063959	27.05.2014	(87)	WO2014/192737A1	04.12.2014
(30)	2013-114371	30.05.2013	JP		
(45)	27.01.2020	382	(43)	25.02.2016	335
(73)	SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)				
	1-9, Kawaramachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410048, Japan.				
(72)	NEMOTO, Fukiko (JP)				
(74)	Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)				

(54) **SẢN PHẨM CHỨA CLOPHENIRAMIN VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH CLOPHENIRAMIN VÀ MUỐI CỦA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa clopheniramin, trong đó bằng cách sử dụng nhựa chứa polybutylen terephthalat làm vật liệu nhựa chế tạo nên bề mặt thành bên trong (như bề mặt thành xung quanh khoảng trống bên trong phần đế rót và/hoặc bề mặt thành của nắp mà đối diện phần hở của phần đế rót) của vật chứa để thích ứng với dung dịch chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó, và có độ pH ít nhất 7,0, khả năng hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành trong có thể được ức chế, và hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó trong dung dịch có thể được duy trì ổn định. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sản phẩm có khả năng giữ ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Clopheniramin hoặc muối của nó được biết là có tác dụng kháng histamin, và được sử dụng trong các dược phẩm như thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, các chất dùng ngoài da và các chất dùng bên trong. Cho đến nay có nhiều báo cáo về các kỹ thuật điều chế sử dụng clopheniramin hoặc muối của nó. Ví dụ, có báo cáo rằng tác dụng kháng viêm và tác dụng chống ngứa tuyệt vời có thể được bộc lộ nhờ sử dụng clopheniramin hoặc muối của nó kết hợp với pranoprofen hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước để sử dụng tại chỗ đối với niêm mạc mắt hoặc niêm mạc mũi (tài liệu sáng chế 1); khả năng thẩm adapalen vào chất sừng hoặc da có thể được cải thiện nhờ sử dụng adapalen kết hợp với clopheniramin maleat trong chế phẩm chứa chất dùng bên ngoài (tài liệu sáng chế 2); và tác dụng tuyệt vời trong việc làm giảm/làm mất tình trạng viêm của niêm mạc (nghet mũi v.v.) có thể được bộc lộ nhờ sử dụng clopheniramin kết hợp với pseudoephidren trong chế phẩm dùng cho bệnh cảm lạnh nói chung (tài liệu sáng chế 3).

Mặt khác, vật chứa để chứa dược phẩm này đòi hỏi phải giữ ổn định các thành phần dược lý và chất phụ gia theo thời gian. Cụ thể, nếu dược phẩm được đề xuất là chế phẩm dạng lỏng, các thành phần dược lý và chất phụ gia có trong dược phẩm này luôn tiếp xúc với thành trong của vật chứa, và do đó điều quan

trọng là tạo ra một chế phẩm dạng lỏng theo phương pháp mà các thành phần được lý và chất phụ gia có trong được phẩm này hầu như không hấp phụ vào vật chứa.

Cho đến nay, các kỹ thuật điều chế khác nhau đã được nỗ lực để đảm bảo các thành phần được lý hầu như không hấp phụ vào vật chứa làm bằng chất dẻo. Ví dụ, tài liệu sáng chế 4 mô tả là bằng cách bổ sung amin hữu cơ trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước chứa được chất mà dễ dàng hấp phụ vào sản phẩm đúc từ nhựa tổng hợp, được chất trong chế phẩm dạng lỏng chứa nước có thể bị ngăn chặn hấp phụ vào sản phẩm đúc từ nhựa tổng hợp này. Tài liệu sáng chế 5 mô tả là bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt không mang điện tích trong chế phẩm thuốc nhỏ mắt chứa latanoprost, sự hấp phụ latanoprost vào vật chứa bằng chất dẻo có thể bị ngăn chặn. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 6 mô tả là nếu chế phẩm chứa chế phẩm dạng lỏng dùng cho mắt được đổ đầy vào vật chứa bằng chất dẻo mà sẽ bị thải bỏ sau sử dụng một lần chứa ít nhất một thành phần được lý được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng histamin, thuốc co mạch và chất chống viêm/chất làm se thì sẽ không chứa chất bảo quản, và ngoài ra, độ pH được điều chỉnh ở 5 đến 6, thì thành phần được lý này hầu như không hấp phụ vào vật chứa bằng chất dẻo.

Tuy nhiên, không có báo cáo về đặc tính hấp phụ vào vật chứa bằng chất dẻo nếu clopheniramin và/hoặc muối của nó có trong chế phẩm dạng lỏng trung tính hoặc kiềm, và trong các kỹ thuật thông thường, kỹ thuật giữ ổn định clopheniramin và/hoặc muối của nó trong vật chứa bằng chất dẻo ở dạng chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó, và là trung tính hoặc kiềm chưa được xác minh.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2002-193805

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2008-137936

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2002-332229

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-119422

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số WO 2008/96804

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2002-249445

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Trong lĩnh vực dược phẩm, vật chứa bằng chất dẻo có ống phun làm từ polyetylen thường được sử dụng làm vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng. Do đó, tác giả sáng chế đã chứa chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó trong vật chứa bằng chất dẻo thường được sử dụng cho đến nay đồng thời thay đổi độ pH khác nhau của chế phẩm dạng lỏng, đánh giá độ ổn định của clopheniramin và/hoặc muối của nó, và kết quả là nhận thấy chế phẩm dạng lỏng có độ pH được điều chỉnh bằng hoặc lớn hơn 7,0 gặp phải vấn đề đặc biệt là clopheniramin và/hoặc muối của nó bị hấp phụ vào ống phun được làm từ polyetylen, từ đó dẫn đến làm giảm clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng. Cụ thể, trong thuốc nhỏ mắt, hàm lượng của clopheniramin và/hoặc muối của nó được điều chỉnh tương đối thấp, và do đó sự giảm hàm lượng của nó làm giảm đáng kể tác dụng dược lý được xác định bởi clopheniramin và/hoặc muối của nó. Do đó, việc giải quyết vấn đề nêu trên là đặc biệt quan trọng trong lĩnh vực thuốc nhỏ mắt.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất kỹ thuật đảm bảo chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 có thể được giữ ổn định bằng cách ngăn chặn sự hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào vật chứa.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục

đích trên, và kết quả là nhận thấy nếu nhựa chứa polybutylen terephthalat được sử dụng làm nhựa chế tạo bề mặt thành trong của vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, (bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vòi rót, v.v.) thì sự hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành trong có thể bị ngăn chặn để giữ ổn định hàm lượng của clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng này. Sáng chế đã được hoàn thành dựa vào những phát hiện này.

Tức là, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa clopheniramin hoặc muối của nó, và phương pháp làm ổn định sản phẩm này, các khía cạnh của sáng chế được nêu dưới đây.

1. Sản phẩm chứa clopheniramin trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối được đựng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 được chứa trong vật chứa, trong đó:

vật chứa này gồm: thân vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng; phần vòi có một đầu ra mà qua đó chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa được rót ra ngoài; và phần nắp để nắp đầu này lại, và

ít nhất một bề mặt của thành của khoảng trống phía trong của phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

2. Sản phẩm chứa clopheniramin theo mục 1, trong đó phần vòi là ống phun mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt được rót ra; và bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của ống phun này làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

3. Sản phẩm chứa clopheniramin theo mục 1 hoặc 2, trong đó thân vật chứa làm từ nhựa chứa polyetylen terephthalat.

4. Sản phẩm chứa clopheniramin theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm dạng lỏng có độ pH từ 7,5 đến 9,0.
5. Sản phẩm chứa clopheniramin theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa 0,0006 đến 0,2% trọng lượng/thể tích clopheniramin và/hoặc muối dược dụng của nó.
6. Sản phẩm chứa clopheniramin theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm dạng lỏng là thuốc nhỏ mắt.
7. Phương pháp làm ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối dược dụng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0,

phương pháp này gồm bước chứa chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối dược dụng của nó trong một vật chứa trong đó ít nhất một phần của vùng tạo ra thành trong của vật chứa làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

8. Phương pháp theo mục 7, trong đó vật chứa này bao gồm: thân vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng; phần vòi có đầu ra mà qua đó chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa được rót ra; và phần nắp để nắp đầu này lại, và

ít nhất một bề mặt của thành của khoảng trống phía trong của phần vòi và bề mặt của thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra này làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

9. Phương pháp theo mục 7 hoặc 8, trong đó phần vòi là ống phun mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt được rót ra; và bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của ống phun này làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.
10. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 9, trong đó thân vật chứa này làm từ nhựa chứa polyetylen terephthalat.
11. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 10, trong đó chế phẩm dạng lỏng có độ pH từ 7,5 đến 9,0.
12. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 11, trong đó chế

phẩm dạng lỏng chứa 0,0006 đến 0,2% trọng lượng/thể tích clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó.

13. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 7 đến 12, trong đó chế phẩm dạng lỏng là thuốc nhỏ mắt.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 có thể được giữ ổn định theo thời gian bằng cách ngăn chặn hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng này.

Mặc dù các kỹ thuật thông thường đã được sử dụng, nhưng trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, clopheniramin và/hoặc muối của nó vẫn bị hấp phụ vào thành trong của vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng, vì thế sự giảm clopheniramin và/hoặc muối của nó là không thể tránh khỏi, và cụ thể trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc tương tự có hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó được điều chỉnh tương đối thấp, sự giảm tác dụng dược lý trong khi cất giữ là không thể tránh khỏi. Về điểm này, sáng chế có thể khắc phục hạn chế này của các kỹ thuật thông thường, để ngay cả khi chế phẩm dạng lỏng được đề xuất là thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc tương tự, thì sự giảm hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó có thể bị ngăn chặn để cất giữ chế phẩm dạng lỏng đồng thời giữ ổn định tác dụng dược lý của clopheniramin và/hoặc muối của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ mặt cắt một phía của vật chứa thuốc nhỏ mắt sử dụng trong sáng chế.

Fig.2 là hình vẽ mặt cắt một phần được phóng đại của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.1.

Fig.3 là hình vẽ mặt cắt của một phía khác của vật chứa thuốc nhỏ mắt

sử dụng trong sáng chế.

Fig.4 là hình vẽ mặt cắt của một phía nữa của vật chứa thuốc nhỏ mắt sử dụng trong sáng chế.

Fig.5 là hình vẽ mặt cắt một phần được phóng đại của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.4.

Fig.6 là hình vẽ mặt cắt của một phía của vật chứa thuốc rửa mắt sử dụng trong sáng chế

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, "làm ổn định" hoặc "độ ổn định" của clopheniramin và/hoặc muối của nó có nghĩa là ngăn chặn hàm lượng clopheniramin hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng giảm sút theo thời gian và nhờ đó giữ hàm lượng ổn định, hoặc đặc tính như vậy. Hơn nữa, trong bản mô tả này, "sản phẩm chứa clopheniramin" có nghĩa là sản phẩm trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó được chứa trong vật chứa. Hơn nữa, trong bản mô tả này, đơn vị "% trọng lượng/thể tích" là tỷ lệ phần trăm của khối lượng đối với thể tích và có nghĩa tương tự như g/100ml, và đơn vị "% trọng lượng/trọng lượng" là tỷ lệ phần trăm về khối lượng và có nghĩa tương tự như phần trăm theo trọng lượng.

1. Sản phẩm chứa clopheniramin

Sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế khác biệt ở chỗ chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 được chứa trong vật chứa trong đó bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vôi làm từ polybutylen terephthalat. Phần mô tả dưới đây mô tả chi tiết sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế.

Chế phẩm dạng lỏng

Trong sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng

chứa trong vật chứa chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó. Clopheniramin cũng được gọi là 3-(4-clophenyl)-N,N-dimetyl-3-pyridin-2-yl-propan-1-amin, và là hợp chất được biết đến là chất kháng histamin.

Muối của clopheniramin không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất được dụng, và ví dụ về nó gồm muối axit hữu cơ như maleat và fumarat; và muối axit vô cơ như hydroclorua và sulfat. Trong số các muối này của clopheniramin, maleat là được ưu tiên.

Clopheniramin và/hoặc muối của nó có thể ở dạng solvat như hydrat, và có thể là thể d hoặc thể dl.

Trong chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế, một clopheniramin và muối của nó có thể được sử dụng, hoặc hai hoặc nhiều clopheniramin và muối của nó có thể được sử dụng kết hợp. Trong clopheniramin và muối của nó, muối của clopheniramin là được ưu tiên, và maleat của clopheniramin là được ưu tiên hơn.

Hàm lượng của clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể được xác định một cách thích hợp theo sự sử dụng của chế phẩm dạng lỏng này. Ví dụ, hàm lượng của clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng từ 0,0006 đến 0,2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn, nếu từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa, nếu từ 0,001 đến 0,03% trọng lượng/thể tích, vẫn tốt hơn, nếu 0,006 đến 0,03% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế được điều chỉnh đến độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0. Ở các kỹ thuật thông thường, nếu độ pH của chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó được điều chỉnh đến bằng hoặc lớn hơn 7,0, thì tác dụng hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành vật chứa thường được sử dụng cho đến nay sẽ được bộc lộ. Trong sáng chế, ngay cả nếu độ pH của chế phẩm dạng lỏng được điều chỉnh đến bằng

hoặc lớn hơn 7,0, sự hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành vật chứa có thể bị ngăn chặn để giữ ổn định hàm lượng của nó.

Trong chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó, tác dụng hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành vật chứa được sử dụng từ trước đến nay có xu hướng trở nên rõ rệt hơn khi độ pH tăng. Mặt khác, theo sáng chế, ngay cả nếu độ pH của chế phẩm dạng lỏng được điều chỉnh, tốt hơn, đến bằng hoặc lớn hơn 7,5, tốt hơn nữa nếu bằng hoặc lớn hơn 8,0, thì sự hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó vào bề mặt thành vật chứa có thể bị ngăn chặn đủ để giữ ổn định clopheniramin và/hoặc muối của nó. Xét về tác dụng này theo sáng chế, khoảng pH đặc trưng của chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế là khoảng từ 7,0 đến 9,0, tốt hơn nữa, nếu từ 7,5 đến 9,0, đặc biệt tốt hơn, nếu từ 8,0 đến 9,0.

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể được điều chỉnh để có được độ pH trong khoảng nêu trên bằng cách, ví dụ, bổ sung chất điều chỉnh độ pH. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH gồm chất kiềm như natri hydroxit và kali hydroxit; và axit như axit axetic, axit xitric, axit clohydric, axit phosphoric và axit tartaric. Các chất điều chỉnh độ pH này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất điều chỉnh có thể được sử dụng kết hợp.

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể chứa các thành phần dược lý khác cùng với các thành phần nói trên theo sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng này. Thành phần dược lý được chứa này không bị giới hạn cụ thể. Thành phần dược lý này có thể được chọn thích hợp từ các thành phần dược lý đã biết thông thường như thuốc kháng viêm, chất giảm đau kháng viêm, hóa học trị liệu, thuốc kháng khuẩn, thuốc kháng vi rút, thuốc là hormon, vitamin, thuốc chống đục thủy tinh thể, thuốc ức chế sự hình thành mạch, thuốc ức chế miễn dịch, chất ức chế proteaza, chất ức chế aldoza reductaza, chất kháng histamin, chất chống dị ứng, chất chống lo âu, thuốc chống rối loạn thần kinh, kháng sinh,

thuốc chống khối u, thuốc chống tăng lipid huyết, thuốc chống ho và long đờm, thuốc giãn cơ, thuốc chống động kinh, thuốc chống loét, thuốc chống trầm cảm, thuốc trợ tim, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc gây giãn mạch, thuốc lợi tiểu giảm huyết áp, thuốc chống đái tháo đường, thuốc chống lao, chất đối kháng nha phiến, thuốc cho các bệnh về da, thuốc sử dụng cho răng và miệng, thuốc để chẩn đoán, và thuốc cho y tế công cộng.

Trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng là chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong lĩnh vực nhãn khoa hoặc khoa tai như thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt, thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc nhỏ tai, ví dụ cụ thể về thành phần dược lý gồm chất kháng viêm như pranoprofen, dikali glycyrrhizinat, alantoin, axit epsilon-aminocaproic, bromfenac, ketorolac trometamin, nepafenac, berberin clorua, berberin sulfat, azulen sulfonat natri, kẽm sulfat, kẽm lactat, và lysozym hydroclorua; chất kháng histamin như diphenhydramin hydroclorua; chất chống dị ứng như natri cromoglycat, ketotifen fumarat, acitazanolast, amlexanox, pemirolast kali, tranilast, ibudilast, levocabastin hydroclorua và olopatadin hydroclorua; chất kháng khuẩn như norfloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, gentamixin, và gatifloxacin; vitamin như axit ascorbic, flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, pyridoxin hydroclorua, tocopheryl axetat, retinol axetat, retinol palmitat, panthenol, canxi pantothenat, và natri pantothenat; chất kháng cholinesteraza như axit amin gồm axit aspartic, taurin và natri chondroitin sulfat, và neostigmin metylsulfat; thuốc co mạch như naphazolin, tetrahydrozolin, epinephrin, ephedrin, phenylephrin và dl-metylephedrin; thuốc để điều trị chứng rối loạn kết mạc như natri hyaluronat; và thuốc sulfa như sulfametoxazol, sulfadiazin, sulfisoxazol, sulfisomidin, sulfadimetoxin, sulfametoxypyridazin, sulfaethidol, sulfametomidin, sulfaphenazol, sulfaguanidin, phtalylsulfathiazol, và suxinylsulfathiazol. Mỗi hợp chất được minh họa ở đây có thể ở dạng muối hoặc một số muối khác, miễn là các hợp chất này là chất dược dụng. Các thành

phần dược lý này có thể sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều thành phần được sử dụng kết hợp.

Hàm lượng của các thành phần dược lý này được xác định một cách thích hợp theo loại thành phần dược lý hoặc sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng, v.v..

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể chứa chất phụ gia như chất đệm, chất trương lực, chất làm ổn định, chất nhót, chất giải độc, chất làm lạnh, chất bảo quản, chất ổn định và chất hoạt động bề mặt cùng với các thành phần nêu trên.

Ví dụ về chất đệm gồm đệm phosphat, đệm borat, đệm xitrat, đệm tartrat, đệm axetat, đệm Tris và axit amin. Các chất đệm này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất đệm có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất trương lực gồm sacarit như sorbitol, glucoza, và manitol; rượu polyhydric như glyxerin và propylen glycol; muối như natri clorua; và axit boric. Các chất trương lực này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất làm ổn định gồm chất hoạt động bề mặt không mang điện tích như polyoxyetylen sorbitan monooleat, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, tyloxapol và Pluronic; và rượu polyhydric như glyxerin và macrogol. Các chất làm ổn định này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất nhót gồm polyme tan được trong nước như polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyme carboxyvinyl, gôm xanthan, natri chondroitin sulfat, và natri hyaluronat; và xenluloza như hypromeloza, hydroxyetyl xenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và natri carboxymetyl xenluloza. Các chất nhót này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất có thể được sử dụng

kết hợp.

Ví dụ về chất giải độc gồm axit edetic, axit xitric, axit suxinic, axit ascorbic, trihydroxymetyl aminometan, axit nitrilotriaxetic, axit 1-hydroxyetan-1,1-diphosphonic, axit polyphosphoric, axit metaphosphoric, và axit hexametaphosphoric; và muối được dụng của nó. Các chất giải độc này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất giải độc có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất làm lạnh gồm l-menthol, borneol, long não, và tinh dầu eucalyptol. Các chất làm lạnh này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất làm lạnh có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất bảo quản gồm axit sorbic hoặc muối của nó, axit benzoic hoặc muối của nó, methyl parahydroxybenzoat, ethyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, clobutanol, clohexidin gluconat, axit boric, axit dehydroaxetic hoặc muối của nó, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, rượu benzylic, kẽm clorua, paraclometaxilenol, clo cresol, rượu phenetylic, polidroni clorua, thimerosal, dibutylhydroxytoluen, và polihexanit clorua. Các chất bảo quản này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất bảo quản có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất ổn định gồm polyvinylpyrrolidon, sulfit, monoetanolamin, glyxerin, propylen glycol, xyclodextrin, dextran, axit ascorbic, edetat, taurin, tocopherol, và dibutylhydroxytoluen. Các chất ổn định này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất ổn định có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt gồm chất hoạt động bề mặt không mang điện tích như tyloxapol, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, chất đồng trùng hợp khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, và octoxynol; chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như alkyl diamino etyl glyxin và lauryl dimethylamino axetat betain; chất hoạt động bề mặt anion như alkyl sulfat,

muối N-axyl taurin, polyoxyetylen alkyl ete phosphat, và polyoxyetylen alkyl ete sulfat; và chất hoạt động bề mặt cation như muối alkylpyridini, và muối alkylamin. Các chất hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng kết hợp.

Hàm lượng của các chất phụ gia này được xác định một cách thích hợp theo loại chất phụ gia hoặc sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng, v.v..

Dạng chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó chứa nước làm dung môi. Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng có thể ở dạng bất kỳ nào trong các dạng dung dịch nước, huyền phù, nhũ tương và dạng tương tự, nhưng tốt hơn, nếu ở dạng dung dịch nước.

Sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ về nó gồm dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc kính tiếp xúc. Ví dụ cụ thể về dược phẩm này gồm chế phẩm dạng lỏng dùng cho mắt như thuốc nhỏ mắt (gồm thuốc nhỏ mắt dùng cho kính tiếp xúc sử dụng được ngay cả khi kính tiếp xúc được đeo) và thuốc rửa mắt; chế phẩm dạng lỏng dùng cho tai như thuốc nhỏ mũi và nhỏ tai; và chất dùng bên trong, chất để tiêm, và chất dùng ngoài. Ví dụ cụ thể về sản phẩm chăm sóc kính tiếp xúc gồm dung dịch để đeo kính tiếp xúc và dung dịch ngâm tổng hợp dùng cho kính tiếp xúc.

Trong số sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng này, chế phẩm dạng lỏng dùng cho mắt, chế phẩm dạng lỏng dùng cho tai và sản phẩm chăm sóc kính tiếp xúc, cụ thể thuốc nhỏ mắt gặp phải vấn đề cụ thể là do hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của thường được điều chỉnh tương đối thấp, nên ngay cả một sự giảm nhỏ về hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó cũng có ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng dược lý của nó. Mặt khác, theo sáng chế, tác dụng tuyệt vời trong việc giữ ổn định hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó đã đạt được, vì thế ngay cả trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng trong đó hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó được điều chỉnh tương đối thấp, thì tác dụng

được lý của nó vẫn có thể được giữ ổn định theo thời gian. Xét về hiệu quả này của sáng chế, ví dụ được ưu tiên về chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế gồm chế phẩm dạng lỏng dùng cho mắt, chế phẩm dạng lỏng dùng cho tai và sản phẩm chăm sóc kính tiếp xúc, đặc biệt được ưu tiên là thuốc nhỏ mắt.

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể là sản phẩm đa liều chứa nhiều liều chế phẩm dạng lỏng và sử dụng nhiều lần. Theo cách khác, chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể là sản phẩm liều đơn vị chứa một liều chế phẩm dạng lỏng và để sử dụng một lần.

Chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sáng chế có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết, theo dạng và sự sử dụng chế phẩm dạng lỏng này, v.v.. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng là dược phẩm, chế phẩm dạng lỏng này có thể được tạo ra bằng phương pháp nêu trong Quy định chung cho các chất điều chế của Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16.

Vật chứa

Sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế sử dụng vật chứa gồm thân vật chứa, phần vòi và phần nắp để chứa chế phẩm dạng lỏng. Vật chứa này là vật chứa mà bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vòi làm bằng nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Cấu trúc của vật chứa

Thân vật chứa cấu thành vật chứa là một phần để chứa chế phẩm dạng lỏng. Hình dạng và kích thước của thân vật chứa không bị giới hạn cụ thể và có thể được xác định thích hợp theo loại chế phẩm dạng lỏng được đựng.

Phần vòi cấu thành vật chứa là một phần có khoảng trống phía trong mà qua đó thân vật chứa và bên ngoài của thân vật chứa thông với nhau, gồm đầu ra mà qua đó chất điều chế chứa trong thân vật chứa được rót ra và được thiết kế để thông với phần hở của thân vật chứa, và nó được thiết kế để rót (đổ) chế phẩm ra

ngoài vật chứa qua đầu ra qua khoảng trống bên trong. Phần vòi không bị giới hạn cụ thể về cấu trúc của nó, miễn là phần vòi được thiết kế để chất điều chế có thể được rót ra ngoài thân vật chứa qua đầu ra. Ví dụ, phần vòi có thể được thiết kế để chất điều chế ở dạng giọt chảy ra được, hoặc để chất điều chế không phải dạng giọt chảy ra được. Theo quan điểm để đạt được hiệu quả của sáng chế hơn nữa, tốt hơn, nếu phần vòi là ống phun được thiết kế để chất điều chế ở dạng giọt chảy ra được. Phần vòi này có thể có nút bên trong giống như, ví dụ, ống phun bên trong hoặc nút bên trong lõm vào.

Một phần hoặc toàn bộ phần vòi có thể được đúc nguyên khối với thân vật chứa. Theo cách khác, phần vòi có thể được chèn vào trong phần hở của thân vật chứa hoặc gắn vào bên ngoài phần hở của thân vật chứa.

Phần nắp cấu thành vật chứa là một phần mà nắp đầu ra này. Phần nắp này có thể có cấu trúc khít với thân vật chứa và/hoặc đầu ra. Cụ thể hơn, trong trường hợp sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế là sản phẩm đa liều, phần nắp có cấu trúc được lắp có thể tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc đầu ra. Trong trường hợp sản phẩm chứa clopheniramin theo sáng chế là sản phẩm liều đơn vị, phần nắp này có cấu trúc lắp có thể tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc đầu ra. Một ví dụ thích hợp về cấu trúc được lắp có thể tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc đầu ra gồm phần nắp được vặn có thể tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi rút. Trong trường hợp phần nắp được vặn có thể tháo rời vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi rút, phần nắp này có phần ren để vặn vào thân vật chứa và/hoặc phần vòi rút.

Hình dạng vật chứa được xác định thích hợp theo sự sử dụng sản phẩm chứa clopheniramin để chứa chế phẩm dạng lỏng này. Ví dụ cụ thể về sự sử dụng gồm vật chứa thuốc nhỏ mắt, vật chứa nước rửa mắt và vật chứa thuốc nhỏ mũi.

Fig.1 đến 6 minh họa các ví dụ về một mặt cụ thể của vật chứa sử dụng

trong sáng chế.

Fig.1 là mặt cắt ngang của một mặt của thân vật chứa thuốc nhỏ mắt, và Fig.2 là mặt cắt ngang một phần được phóng đại của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.1. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt minh họa trong Fig.1, phần vòi 2 mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt có thể được rót ra được chèn vào trong phần hở của thân vật chứa 1, và phần nắp 3 được vặn có thể tháo ra vào thân vật chứa 1 để đầu ra của phần vòi 2 được nắp lại. Theo vật chứa thuốc nhỏ mắt, chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa 1 được rót ra khỏi vật chứa qua đầu ra nhờ khoảng trống phía trong 4 của phần vòi 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt minh họa trong Fig.1 có thể được sử dụng để chứa chế phẩm dạng lỏng liều đơn vị, nhưng được sử dụng thích hợp để chứa chế phẩm dạng lỏng đa liều.

Fig.3 là mặt cắt ngang của một mặt của vật chứa thuốc nhỏ mắt. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.3 là vật chứa mà thân vật chứa 1 và phần vòi 2 được làm từ cùng một vật liệu và được tạo nguyên khối với nhau mà không có chỗ gắn kết hoặc nối cơ học, và được thiết kế để chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt có thể nhỏ ra khỏi vật chứa qua đầu ra nhờ khoảng trống phía trong 4 của phần vòi 2. Trong Fig.3, phần nắp không được minh họa, để cho thuận tiện, đường ẩn (đường gạch đứt) được vẽ. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.3, phần vật chứa ở dưới đường ẩn tương ứng với thân vật chứa 1, và phần vật chứa ở trên đường ẩn tương ứng với phần vòi 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.3 có thể được sử dụng để chứa chế phẩm dạng lỏng liều đơn vị, nhưng được sử dụng thích hợp để chứa chế phẩm dạng lỏng đa liều.

Fig.4 là mặt cắt ngang của một mặt của vật chứa thuốc nhỏ mắt, và Fig.5 là mặt cắt ngang một phần được phóng đại của vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.4. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.4 là vật

chứa mà thân vật chứa 1, phần vôi 2 và phần nắp 3 được đúc nguyên khối với nhau. Phần vôi 2 và phần nắp 3 được nối với nhau. Khi phần vôi 2 và phần nắp 3 tách nhau ra, chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa 1 có thể được rót ra ngoài vật chứa qua đầu ra nhờ khoảng trống phía trong 4 của phần vôi 2. Để cho tiện lợi, đường ẩn (đường gạch đứt) được vẽ trong Fig.4 và 5. Trong mỗi Fig.4 và 5, phần vật chứa ở giữa hai đường ẩn tương ứng với phần vôi 2, và khoảng trống ở giữa hai đường ẩn tương ứng với khoảng trống phía trong 4 của phần vôi 2. Vật chứa thuốc nhỏ mắt được minh họa trong Fig.4 được sử dụng một cách thích hợp để chứa chế phẩm dạng lỏng liều đơn vị.

Fig.6 là mặt cắt ngang của vật chứa thuốc rửa mắt. Vật chứa thuốc rửa mắt minh họa trong Fig.6 là vật chứa mà thân vật chứa 1 và một phần của phần vôi 2 được đúc nguyên khối với nhau. Vật chứa thuốc rửa mắt được thiết kế để cho chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa 1 được rót ra ngoài vật chứa qua đầu ra nhờ khoảng trống phía trong 4 của phần vôi 2. Để cho thuận tiện, đường ẩn (đường gạch đứt) được vẽ trong Fig.6.

Fig.1 đến 6 minh họa các mặt cụ thể của vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa thuốc rửa mắt. Tuy nhiên, lưu ý là sáng chế không bị giới hạn ở cấu trúc và hình dạng này. Sáng chế có thể ứng dụng cho các vật chứa ngoài vật chứa thuốc nhỏ mắt và vật chứa thuốc rửa mắt, miễn là các vật chứa này được xác định trước đặc điểm.

Vật liệu cấu tạo nên vật chứa

Trong vật chứa, ít nhất một bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat (PBT). Như được sử dụng ở đây, "bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra" tương ứng với phần thành trong của phần nắp mà trù lên đầu ra khi phần nắp được gắn vào thân vật chứa và/hoặc phần vôi rút. Cụ thể, ví dụ, trong trường hợp hình Fig.2, 5 và 6, các bề mặt này được chỉ ra bởi số chỉ

dẫn 5 đều tương ứng với "bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi rút," và các bề mặt được chỉ ra bởi số chỉ dẫn 6 đều tương ứng với "bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra".

Do bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vòi được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat, nên sự hấp phụ và tích tụ clopheniramin và/hoặc muối của nó trên phần vòi và/hoặc phần nắp bị ngăn chặn hiệu quả, và do đó hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng có thể được giữ ổn định.

Nhựa cấu tạo bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vòi rút, có thể được làm từ polybutylen terephthalat, hoặc có thể được làm từ polyme hỗn hợp chứa polybutylen terephthalat và một số polyme khác. Trong trường hợp nhựa cấu tạo bề mặt thành của phần vòi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vòi là polyme hỗn hợp chứa polybutylen terephthalat và một số polyme khác, tỷ lệ pha trộn không bị giới hạn cụ thể, miễn là đạt được hiệu quả của sáng chế. Phần trăm của polybutylen terephthalat đối với tổng lượng polyme pha trộn được mong muốn là không nhỏ hơn 50% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn, nếu không nhỏ hơn 70% trọng lượng/trọng lượng, và còn tốt hơn, nếu không nhỏ hơn 90% trọng lượng/trọng lượng.

Trong vật chứa, chỉ cần ít nhất một bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra của phần vòi chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, trong trường hợp phần vòi mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt được nhỏ ra (ví dụ, ống phun được thiết kế để nhỏ chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt) được sử dụng, theo quan điểm về ngăn chặn sự giảm hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó một cách hiệu quả, tốt hơn, nếu ít nhất bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi

được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat, và tốt hơn nữa cả bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, trong trường hợp phần vôi mà qua đó chế phẩm dạng lỏng không phải ở dạng giọt được đổ hết ra, theo quan điểm ngăn chặn hiệu quả sự giảm hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó một cách hiệu quả, tốt hơn, nếu ít nhất bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vôi được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat, và tốt hơn, nếu cả bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vôi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vôi được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

Vật liệu cấu tạo các phần ngoài các bề mặt thành này không bị giới hạn cụ thể, miễn là bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vôi và/hoặc bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vôi được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat. Ví dụ, các phần ngoài các bề mặt thành này có thể được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat, hoặc có thể được làm từ vật liệu ngoài polybutylen terephthalat.

Trong trường hợp vật chứa có thân vật chứa và phần vôi được đúc nguyên khối với nhau, thân vật chứa được làm từ cùng một loại nhựa với phần vôi rót.

Trong trường hợp vật chứa được cấu tạo bởi thân vật chứa và phần vôi được chèn vào trong phần hở của thân vật chứa này để gắn vào, thân vật chứa này có thể được làm từ thủy tinh hoặc chất dẻo. Tốt hơn, nếu thân vật chứa được làm từ chất dẻo. Trong trường hợp thân vật chứa của vật chứa có mặt này được làm từ chất dẻo, loại nhựa tạo ra thân vật chứa không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ về nó gồm có polyetylen terephthalat, polybutylen terephthalat, polystyren và acrylonitril-butadien-styren. Trong số chúng, polyetylen terephthalat có khả năng ngăn chặn hấp phụ clopheniramin và/hoặc muối của nó đồng thời có khả năng

đúc tốt, và do đó thích hợp sử dụng làm nhựa để tạo ra thân vật chứa.

2. Phương pháp làm ổn định

Phương pháp làm ổn định theo sáng chế là phương pháp làm ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, phương pháp này gồm bước chứa chế phẩm dạng lỏng trong vật chứa trong đó ít nhất một phần vùng tạo ra thành trong của vật chứa làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

"Chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0" sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế giống như chế phẩm dạng lỏng sử dụng trong sản phẩm chứa clopheniramin.

Vật chứa sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế là vật chứa trong đó ít nhất một phần vùng tạo ra thành trong của vật chứa làm từ có nhựa chứa polybutylen terephthalat. Vùng tạo ra thành trong của vật chứa là vùng bề mặt thành tạo ra khoảng trống phía trong của vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng. Cụ thể, vùng này cấu tạo bởi bề mặt thành trong của thân vật chứa, bề mặt thành trong của phần vòi rót, và bề mặt thành trong của phần nắp. Tức là, vật chứa sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế có thể được thiết kế để ít nhất một phần của bề mặt thành trong của thân vật chứa, bề mặt thành trong của phần vòi rót, và bề mặt thành trong của phần nắp được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat. Bề mặt thành trong của phần vòi là phần bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi rót. Bề mặt thành trong của phần nắp là vùng bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vòi rót. Hình dạng cấu trúc của thân vật chứa, phần vòi và phần nắp là như được mô tả trong phần "Thân vật chứa" của "1. Sản phẩm chứa clopheniramin."

Vật chứa sử dụng trong phương pháp làm ổn định theo sáng chế có thể được thiết kế để ít nhất một phần vùng cấu tạo nên thành trong của vật chứa được làm từ nhựa chứa polyme nêu trên. Tuy nhiên, tốt hơn, nếu vật chứa là vật

chứa sử dụng trong sản phẩm chứa clopheniramin nêu trên.

Phương pháp làm ổn định theo sáng chế có khả năng cải thiện độ ổn định bảo quản của clopheniramin và/hoặc muối của nó bằng cách ngăn chặn hiệu quả sự giảm hàm lượng clopheniramin và/hoặc muối của nó trong chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0. Do đó, phương pháp làm ổn định theo sáng chế cũng có thể được thực hiện như phương pháp cất giữ chế phẩm dạng lỏng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần mô tả dưới đây mô tả cụ thể sáng chế bằng các ví dụ. Tuy nhiên, cần lưu ý là sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này. Trong các ví dụ thử nghiệm dưới đây, Clopheniramin Maleat trong Dược điển Nhật Bản (được sản xuất bởi KONGO CHEMICAL Co., Ltd.) được sử dụng làm clopheniramin maleat.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá đặc tính hấp phụ clopheniramin maleat (kiểm tra ảnh hưởng của độ pH)

Mỗi chế phẩm dạng lỏng trong các bảng 2 và 3 được điều chế, và sự thay đổi hàm lượng clopheniramin maleat theo thời gian trong mỗi chế phẩm dạng lỏng được chứa và được cất giữ trong các vật chứa khác nhau được xác định. Cụ thể, mỗi chế phẩm dạng lỏng trong các bảng 2 và 3 được điều chế theo phương pháp thông thường, được chứa trong mỗi vật chứa trong bảng 1, được hàn kín khí, và được cất giữ trong khi được giữ ở nhiệt độ 50°C trong 8 tuần. Ở thời điểm này, lượng chế phẩm dạng lỏng được chứa là 10 ml trong trường hợp các vật chứa 1 và 3, và lượng chế phẩm dạng lỏng được chứa là 5 ml trong trường hợp vật chứa 2. Trong trường hợp các vật chứa 1 và 3, các vật chứa này được giữ yên ở trạng thái được lật úp để phần nắp tương ứng với mặt dưới và đáy của thân vật chứa tương ứng với mặt trên trong khi cất giữ. Chế phẩm dạng lỏng trong vật chứa được lấy mẫu trước khi bắt đầu cất giữ, và 2 tuần và 8 tuần sau

khi bắt đầu cất giữ, và hàm lượng clopheniramin maleat trong chế phẩm dạng lỏng được xác định bằng HPLC để tính tỷ lệ phần trăm (%) của clopheniramin maleat còn lại sau khi cất giữ. Vật chứa 3 là ví dụ về vật chứa thuốc nhỏ mắt thường được sử dụng cho đến nay. Thuốc được biết là không hấp phụ vào thủy tinh nói chung, và vật chứa 2 là ví dụ về vật chứa mà clopheniramin maleat hầu như không hấp phụ vào vật chứa này.

Bảng 1

	Thân vật chứa	Ống phun	Nắp
Vật chứa 1	vật chứa thuốc nhỏ mắt làm từ PET ^{#1} dung tích 10ml	Làm từ PBT ^{#2}	Nắp làm từ PP ^{#4}
Vật chứa 2	ống thuốc tiêm làm từ thủy tinh dung tích 5ml	Không có	-(được hàn kín khí bằng cách nấu chảy phần hở)
Vật chứa 3	vật chứa thuốc nhỏ mắt làm từ PET ^{#1} dung tích 10ml	Làm từ PE ^{#3}	Nắp làm từ PP ^{#4}

#1 Vật chứa thuốc nhỏ mắt làm từ polyetylen terephthalat dung tích 10ml

#2 Ống phun làm từ polybutylen terephthalat (ống phun đối với vật chứa thuốc nhỏ mắt; tên sản phẩm "NOVADURAN (tên thương mại được đăng ký) 5010R5X," được sản xuất bởi Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation)

#3 Ống phun làm từ polyetylen (ống phun đối với vật chứa thuốc nhỏ mắt, làm từ nhựa polyetylen tỷ trọng thấp; tên sản phẩm "NOVATEC (tên thương mại được đăng ký) LD LJ808," được sản xuất bởi Japan Polyetylen Corporation)

#4 Nắp làm từ polypropylen

Kết quả thu được được thể hiện trên các bảng 2 và 3. Kết quả này cho thấy là trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa trong vật chứa 3 có ống phun làm từ polyetylen, hàm lượng clopheniramin maleat không giảm, và do đó chế phẩm dạng lỏng được giữ ổn định ở độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,5, nhưng hàm lượng clopheniramin maleat giảm ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, và cụ thể, hàm lượng clopheniramin maleat giảm đáng kể ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 8,0. Ngược lại, trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa trong vật chứa 1 có ống phun làm từ polybutylen terephthalat, sự giảm hàm lượng clopheniramin maleat bị ngăn chặn hiệu quả ngay cả ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0. Trong vật chứa 2,

ví dụ ống thuốc tiêm làm từ thủy tinh, hàm lượng clopheniramin maleat không giảm ngay cả ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, và do đó hiển nhiên là sự giảm hàm lượng clopheniramin maleat trong chế phẩm dạng lỏng chứa trong vật chứa 3 do sự hấp phụ clopheniramin maleat vào ống phun làm từ polyetylen.

Tức là, từ các kết quả này cho thấy trong chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin maleat, ở độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0, clopheniramin maleat bị hấp phụ vào ống phun làm từ polyetylen, dẫn đến sự giảm hàm lượng clopheniramin maleat trong chế phẩm dạng lỏng, nhưng nếu ống phun làm từ polybutylen terephtalat được sử dụng, sự hấp phụ clopheniramin maleat vào ống phun bị ngăn chặn ngay cả ở độ pH bằng 7,0, vì thế hàm lượng clopheniramin maleat trong chế phẩm dạng lỏng được giữ ổn định.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 2-1	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 3-1	Ví dụ so sánh 3-2	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 4-1	Ví dụ so sánh 4-2	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 5-1	Ví dụ so sánh 5-2
Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Axit boric	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	9,0	9,0	9,0	8,5	8,5	8,5	8,0	8,0	8,0	7,5	7,5	7,5	7,0	7,0	7,0
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của clopheniramin maleat còn lại (%)	Trước khi bắt đầu cất giữ	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	2 tuần sau														
	khí bắt đầu cất giữ	98,5	100,0	80,8	99,5	88,3	99,4	99,9	94,6	100,0	98,7	98,4	99,9	99,9	99,3
	8 tuần sau														
	khí bắt đầu cất giữ	97,1	97,9	68,0	98,2	82,6	99,5	98,6	91,4	100,0	98,6	95,0	99,3	99,9	96,0

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích.”

Bảng 3

	Ví dụ so sánh 6-1	Ví dụ so sánh 6-2	Ví dụ so sánh 6-3	Ví dụ so sánh 7-1	Ví dụ so sánh 7-2	Ví dụ so sánh 7-3	Ví dụ so sánh 8-1	Ví dụ so sánh 8-2	Ví dụ so sánh 8-3	Ví dụ so sánh 9-1	Ví dụ so sánh 9-2	Ví dụ so sánh 9-3
Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Axit boric	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	6,5	6,5	6,5	6,0	6,0	6,0	5,5	5,5	5,5	5,0	5,0	5,0
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của clopheniramin maleat còn lại (%)	Trước khi bắt đầu cất giữ	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	2 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	100,0	99,5	100,0	100,0	100,0	100,0	99,5	99,8	100,0	99,9	100,0
	8 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	100,0	98,7	98,5	99,5	100,0	99,8	99,2	99,3	100,0	99,6	99,1

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích.”

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá đặc tính hấp phụ clopheniramin maleat (kiểm tra ảnh hưởng của các thành phần được chứa khác)

Mỗi chế phẩm dạng lỏng trong các bảng 4 và 5 được điều chế theo a phương pháp thông thường, và phương pháp giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được tiến hành để xác tỷ lệ phần trăm của clopheniramin maleat còn lại trong mỗi chế phẩm dạng lỏng được chứa và được cất giữ trong các vật chứa trong bảng 1. Ở thử nghiệm này, thời gian cất giữ ở 50°C là trong 4 tuần.

Kết quả thu được được thể hiện trong các bảng 4 và 5. Từ các kết quả này, cho thấy là trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin maleat và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7 được chứa trong vật chứa 1 có ống phun làm từ polybutylen terephthalat, sự giảm hàm lượng clopheniramin maleat có thể bị ngăn chặn hiệu quả ngay cả nếu loại chất đệm thay đổi hoặc chất giải độc được bổ sung vào.

Bảng 4

	Ví dụ 2	Ví dụ sánh 2-1	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 10-1	Ví dụ so sánh 10-2	Ví dụ 11	Ví dụ so sánh 11-1	Ví dụ so sánh 11-2
Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Axit boric	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Trometamol	-	-	-	1	1	1	-	-	-
Natri hydro phosphat	-	-	-	-	-	-	1	1	1
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của clopheniramin maleat còn lại(%)	Trước khi bắt đầu cất giữ	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	2 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	99,5	99,1	88,3	100,0	95,0	99,1	99,7	89,3
	4 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	97,5	98,9	83,7	97,2	89,9	96,9	98,2	82,4

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích.”

Bảng 5

	Ví dụ 2	Ví dụ sánh 2-1	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ 12	Ví dụ so sánh 12-1	Ví dụ so sánh 12-2	Ví dụ 13	Ví dụ so sánh 13-1	Ví dụ so sánh 13-2	Ví dụ 14	Ví dụ so sánh 14-1	Ví dụ so sánh 14-2
Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Axit boric	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1	1
Dinatri edetat hydrat	-	-	-	0,02	0,02	0,02	-	-	-	-	-	-
Natri xitrat hydrat	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-
Polyhexametylen biguanit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0001	0,0001	0,0001
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của clopheniramin maleat còn lại (%)	Trước khi bắt đầu cất giữ	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	2 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	99,5	99,1	88,3	100,0	88,5	99,1	99,3	90,1	99,8	98,1	88,8
	4 tuần sau khi bắt đầu cất giữ	97,5	98,9	83,7	98,3	81,7	95,3	97,4	83,1	96,6	97,6	78,5

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trong lượng/thể tích.”

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá đặc tính hấp phụ clopheniramin maleat (kiểm tra ảnh hưởng của các thành phần được chứa khác và hàm lượng clopheniramin maleat)

Mỗi chế phẩm dạng lỏng trong bảng 6 được điều chế theo phương pháp thông thường, và phương pháp giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được tiến hành để xác định tỷ lệ phần trăm clopheniramin maleat còn lại trong mỗi chế phẩm dạng lỏng được chứa và được cất giữ trong các vật chứa trong bảng 1. Ở thử nghiệm này, thời gian cất giữ ở 50°C là trong 4 tuần.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 6. Từ kết quả này cho thấy là trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin maleat và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7 được chứa trong vật chứa 1 có ống phun làm từ polybutylen terephthalat, sự giảm hàm lượng clopheniramin maleat có thể bị ngăn chặn thích đáng ngay cả khi pranoprofen được bổ sung hoặc hàm lượng clopheniramin maleat thay đổi từ hàm lượng thấp đến hàm lượng cao.

Bảng 6

	Ví dụ 2	Ví dụ sánh 2-1	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ 15	Ví dụ so sánh 15-1	Ví dụ so sánh 15-2	Ví dụ 16	Ví dụ so sánh 16-1	Ví dụ so sánh 16-2	Ví dụ 17	Ví dụ so sánh 17-1	Ví dụ so sánh 17-2
Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,1	0,1	0,1	0,001	0,001	0,001	0,03	0,03	0,03
Pranoprofen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,05
Axit boric	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của clophenira min maleat còn lại (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Trước khi bắt đầu cắt giữ	2 tuần sau khi bắt đầu cắt giữ	88,3	98,0	98,1	87,1	98,8	100,0	85,8	99,8	100,0	89,0
	4 tuần sau khi bắt đầu cắt giữ	99,1	83,7	94,0	96,8	80,6	91,8	93,3	72,1	98,2	98,4	84,6

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích.”

Ví dụ tham khảo 1: Đánh giá đặc tính hấp phụ các thành phần dược lý ngoài clopheniramin maleat

Mỗi chế phẩm dạng lỏng trong bảng 7 được điều chế theo phương pháp thông thường, và phương pháp giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được tiến hành để chứa và cất giữ chế phẩm dạng lỏng trong mỗi vật chứa trong bảng 1, đánh giá sự thay đổi hàm lượng của mỗi thành phần dược lý theo thời gian (dibucain hydroclorua, naphazolin hydroclorua và pyridoxin hydroclorua) bằng HPLC, và xác định tỷ lệ phần trăm của thành phần dược lý còn lại. Ở thử nghiệm này, thời gian cất giữ ở 50°C là trong 2 tuần.

Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 7. Trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa dibucain hydroclorua, dibucain hydroclorua không bị hòa tan và chế phẩm dạng lỏng trở nên đục khi độ pH được điều chỉnh đến 8,5. Trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa naphazolin hydroclorua, tỷ lệ phần trăm của naphazolin hydroclorua còn lại giảm đáng kể bất kể vật chứa chứa chế phẩm dạng lỏng này. Trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng chứa pyridoxin hydroclorua, tỷ lệ phần trăm của pyridoxin hydroclorua còn lại được giữ ở mức cao bất kể vật chứa chứa chế phẩm dạng lỏng này, và do đó không gặp vấn đề hấp phụ vào vật chứa.

Từ kết quả này cho thấy là đặc tính mà thành phần dược lý trong chế phẩm dạng lỏng có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 bị hấp phụ vào vật chứa có ống phun làm bằng polyetylen, nhưng không bị hấp phụ vào vật chứa có ống phun làm bằng polybutylen terephthalat là đặc tính đặc trưng được thừa nhận ở clopheniramin maleat.

Bảng 7

	Ví dụ tham khảo 1-1	Ví dụ tham khảo 1-2	Ví dụ tham khảo 1-3	Ví dụ tham khảo 2-1	Ví dụ tham khảo 2-2	Ví dụ tham khảo 2-3	Ví dụ tham khảo 3-1	Ví dụ tham khảo 3-2	Ví dụ tham khảo 3-3
Dibucain hydroclorua	0,25	0,25	0,25	-	-	-	-	-	-
Naphazolin hydroclorua	-	-	-	0,003	0,003	0,003	-	-	-
Pyridoxin hydroclorua	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Axit boric	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Natri hydroxit	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Vật chứa được dùng để đựng	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3	Vật chứa 1	Vật chứa 2	Vật chứa 3
Tỷ lệ phần trăm của thành phần được lý còn lại (%)	Không thể đo được do thành phần không bị hòa tan			100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Trước khi bắt đầu cất giữ									
2 tuần sau khi bắt đầu cất giữ				0,0	0,0	0,0	99,6	99,5	99,5

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích”.

Ví dụ tham khảo 2: Đánh giá chất chống oxy hóa tan được trong chất béo

Mỗi chế phẩm dạng lỏng trong bảng 8 được điều chế, tiến hành đánh giá đặc tính hấp phụ chất chống oxy hóa tan được trong chất béo (butylhydroxyanisol) vào polyetylen hoặc polybutylen terephthalat khi chế phẩm dạng lỏng được cho tiếp xúc với polyetylen hoặc polybutylen terephthalat. Cụ thể, ống phun được làm từ polyetylen (ống phun dùng cho vật chứa thuốc nhỏ mắt, làm từ nhựa polyetylen tỷ trọng thấp; tên sản phẩm "NOVATEC (tên thương mại được đăng ký) LD LJ808," mua từ Japan Polyethylene Corporation) hoặc ống phun làm từ polybutylen terephthalat (ống phun dùng cho vật chứa thuốc nhỏ mắt; tên sản phẩm "NOVADURAN (tên thương mại được đăng ký) 5010R5X," mua từ Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation) được đặt trong ống thuốc tiêm bằng thủy tinh chứa 6 ml chế phẩm dạng lỏng, và phần hở của ống thuốc tiêm bằng thủy tinh được hàn lại và nhờ đó ống thuốc tiêm này đóng kín mít. Ống thuốc tiêm bằng thủy tinh này được giữ vẫn trong điều kiện nhiệt độ 50°C trong 2 tuần với ống phun được nhúng trong chế phẩm dạng lỏng này. Tiếp đó, ống thuốc tiêm bằng thủy tinh được đóng kín mít này được mở ra, và hàm lượng của chất chống oxy hóa tan được trong chất béo trong chế phẩm dạng lỏng được xác định bằng HPLC. Ở phương pháp này, tỷ lệ phần trăm (%) của chất chống oxy hóa tan được trong chất béo còn lại sau khi cất giữ được tính toán. Để so sánh, thử nghiệm tương tự như trên được tiến hành mà không có ống phun.

Kết quả được thể hiện trong bảng 8. Như có thể thấy rõ ràng từ kết quả của các ví dụ tham khảo 4-1 đến 4-3, butylhydroxyanisol được giữ ổn định và thực chất cho thấy không có sự thay đổi về hàm lượng của nó trong chế phẩm dạng lỏng bất kể là ống phun làm từ polyetylen hay ống phun làm từ polybutylen terephthalat được nhúng trong chế phẩm dạng lỏng này. Do đó, sự hấp phụ vào ống phun làm từ polyetylen được cho là vấn đề đặc trưng được thừa nhận trong clopheniramin maleat.

Bảng 8

	Ví dụ tham khảo 4-1	Ví dụ tham khảo 4-2	Ví dụ tham khảo 4-3
Butylhydroxyanisol	0,005	0,005	0,005
Dinatri edetat hydrat	0,01	0,01	0,01
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng	100	100	100
Nhựa cấu tạo nên ống phun được nhúng	PBT	PE	Không có ống phun
Tỷ lệ phần trăm chất chống oxy hóa tan được trong chất béo còn lại (%)	90,9	89,5	99,4

Trong bảng này, hàm lượng của mỗi thành phần được biểu thị dưới dạng “% trọng lượng/thể tích.”

PBT: polybutylen terephthalat

PE: polyetylen

Danh sách trích dẫn số chỉ dẫn

- 1 Thân vật chứa
- 2 Phần vòi rót
- 3 Phần nắp
- 4 Khoảng trống phía trong của phần vòi rót
- 5 Bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi rót
- 6 Bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra của phần vòi

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm chứa clopheniramin trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0 được chứa trong vật chứa, trong đó:

vật chứa gồm này bao gồm thân vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng; phần vòi có đầu ra mà qua đó chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa này được rót ra ngoài; và phần nắp để bịt kín đầu ra này, và

ít nhất một bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện đầu ra, được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

2. Sản phẩm chứa clopheniramin theo điểm 1, trong đó phần vòi là ống phun mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt được rót ra ngoài; và bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của ống phun được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

3. Sản phẩm chứa clopheniramin theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thân vật chứa làm từ nhựa chứa polyetylen terephthalat.

4. Sản phẩm chứa clopheniramin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm dạng lỏng có độ pH từ 7,5 đến 9,0.

5. Sản phẩm chứa clopheniramin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa 0,0006 đến 0,2% trọng lượng/thể tích clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó.

6. Sản phẩm chứa clopheniramin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm dạng lỏng là thuốc nhỏ mắt.

7. Phương pháp làm ổn định chế phẩm dạng lỏng chứa clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó và có độ pH bằng hoặc lớn hơn 7,0,

phương pháp này bao gồm bước chứa chế phẩm dạng lỏng chứa

clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó trong vật chứa trong đó ít nhất một phần vùng tạo ra thành trong của vật chứa được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó vật chứa bao gồm: thân vật chứa để chứa chế phẩm dạng lỏng; phần vòi có đầu ra mà qua đó chế phẩm dạng lỏng chứa trong thân vật chứa này được rót ra; và phần nắp để bịt kín đầu ra này, và

ít nhất một bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong phần vòi và bề mặt thành của phần nắp mà đối diện với đầu ra được làm từ nhựa chứa polybutylen terephthalat.

9. Phương pháp theo điểm 7 hoặc 8, trong đó phần vòi là ống phun mà qua đó chế phẩm dạng lỏng ở dạng giọt được rót ra; và bề mặt thành ở phía khoảng trống bên trong của ống phun này làm từ có nhựa chứa polybutylen terephthalat.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 9, trong đó thân vật chứa làm từ nhựa chứa polyetylen terephthalat.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 10, trong đó chế phẩm dạng lỏng có độ pH từ 7,5 đến 9,0.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 11, trong đó chế phẩm dạng lỏng chứa 0,0006 đến 0,2% trọng lượng/thể tích clopheniramin và/hoặc muối được dụng của nó.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 12, trong đó chế phẩm dạng lỏng là thuốc nhỏ mắt.

FIG. 1

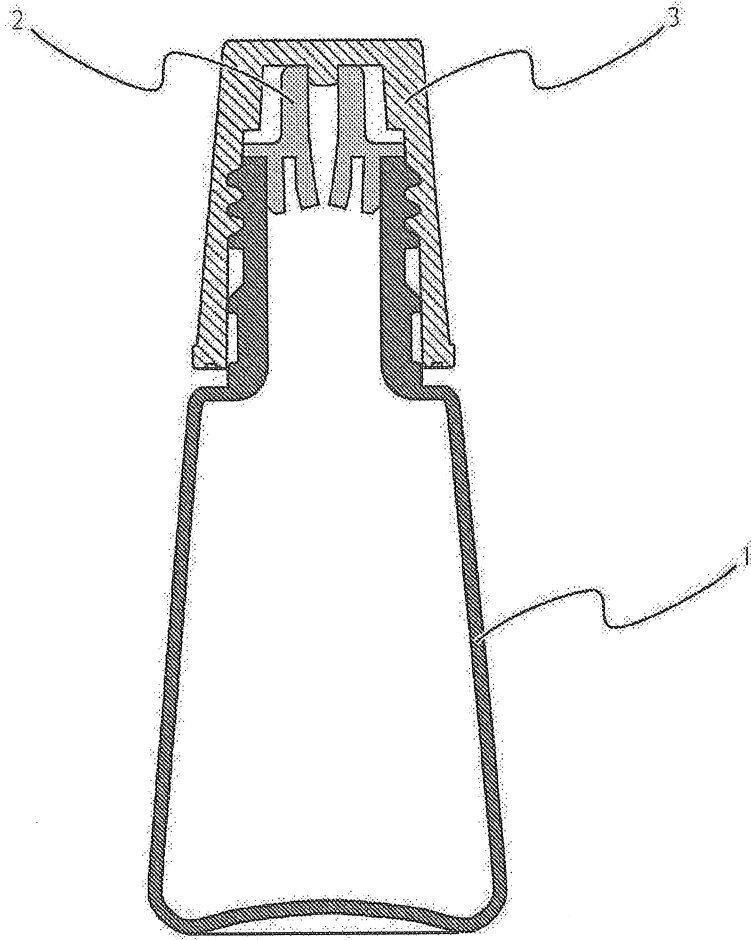


FIG. 2

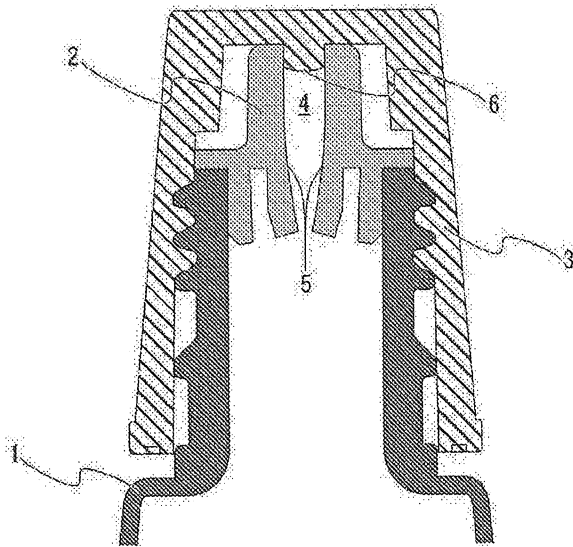


FIG.3

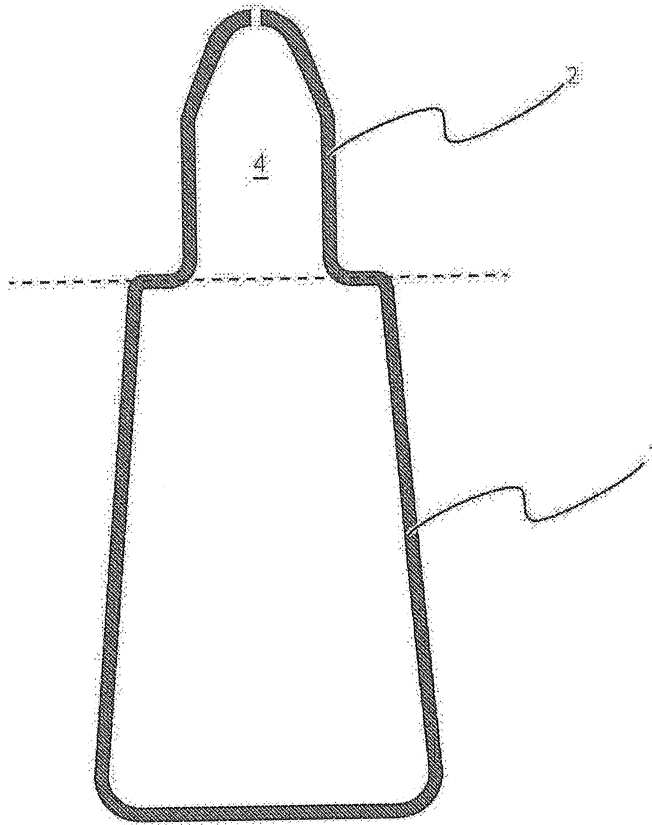


FIG. 4

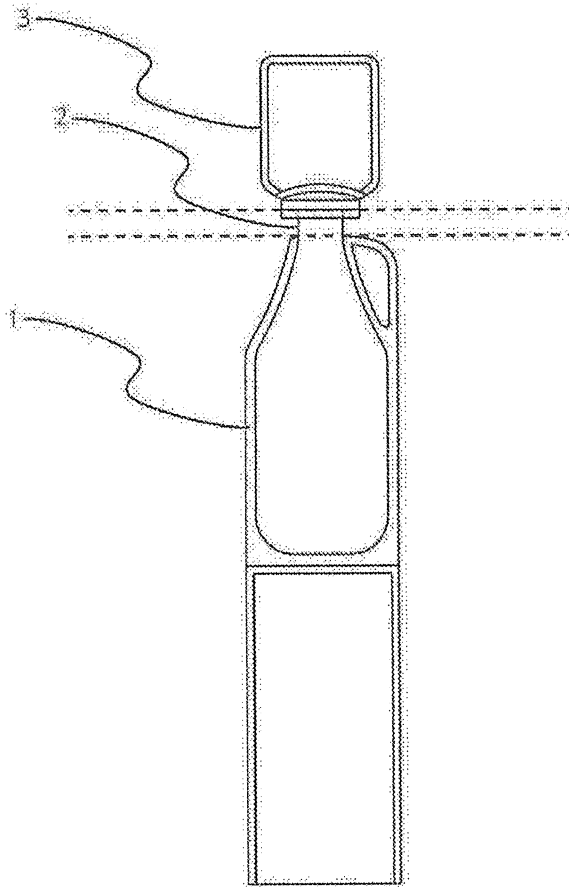


FIG. 5

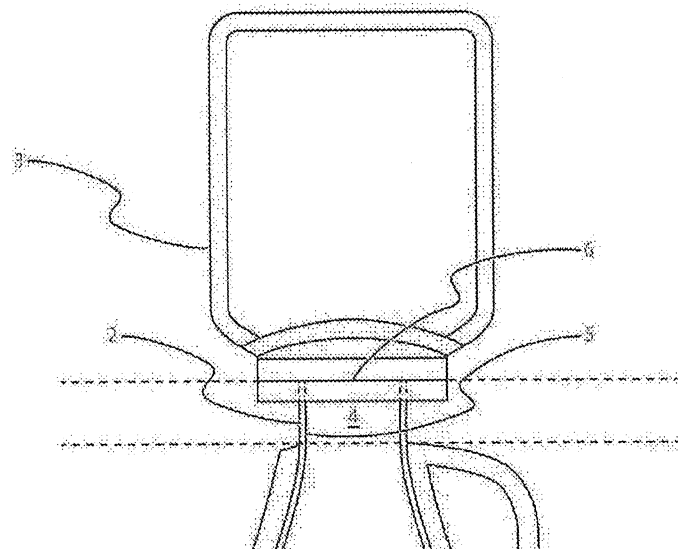


FIG.6

