(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) **1-0023375**

(51)[7] **A61K 47/44**; A61K 47/34; A61P 27/02; A61K 9/107; A61K 47/04

(13) **B**

(21) 1-2014-00188
(22) 05/07/2012
(86) PCT/JP2012/067194 05/07/2012
(87) WO2013/008715A1 17/01/2013
(30) 2011-151652 08/07/2011 JP; 2012-144221 27/06/2012 JP
(45) 27/04/2020 385
(43) 26/05/2014 314A
(73) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
8-1, Tatsuminishi 1-chome, Ikuno-ku, Osaka-shi, Osaka 544-8666 Japan
(72) NAKATA, Atsuko (JP); MATSUMOTO, Eri (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM NHỎ MẮT DẠNG NƯỚC

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) có thời gian khử bọt giảm, hiệu quả bảo quản được nâng cao và độ bền quang được cải thiện.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thời gian khử bọt giảm, hiệu quả bảo quản cao và độ bền quang được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong lĩnh vực nhãn khoa, các chất hòa tan được bổ sung vào nhiều loại chế phẩm. Cụ thể, trong các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, các chất hòa tan khác nhau được bổ sung nhằm mục đích trợ giúp việc hòa tan các thành phần hoạt tính sinh học và các tá dược có độ tan trong nước tương đối thấp, và tương tự. Chất hoạt động bề mặt có thể lấy làm ví dụ cho các chất hòa tan được sử dụng trong lĩnh vực nhãn khoa. Đã biết rằng dầu thầu dầu polyoxyetylen là chất hoạt động bề mặt không ion và được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước để giúp hòa tan các thành phần khác (Tài liệu Patent 1).

Chế phẩm nước chứa chất hoạt động bề mặt được biết là dễ dàng tạo bọt, và bọt được sinh ra khi bị rung lắc hoặc bị tác động trong quá trình điều chế hoặc phân phối. Thông thường, để sử dụng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo cách thức an toàn cho mắt, việc kiểm tra độ hòa tan trong quá trình điều chế được xem là quan trọng. Trong số các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, các sản phẩm y tế như thuốc nhỏ mắt và rửa mắt cần phải được phát hiện vật lạ trong các bước điều chế. Tuy nhiên, khi có bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước trong khi điều chế, và tan biến ở tốc độ thấp, sẽ khó phân biệt giữa các thành phần hoạt tính hoặc vật lạ trong bọt. Bởi vậy, các bước như kiểm tra việc hòa tan và phát hiện vật lạ mất nhiều thời gian nên đã làm cho việc điều chế không hiệu quả.

Ngoài ra, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được mong đợi là có thể không bị hư hỏng do nhiễm khuẩn hoặc tương tự trong quá trình sử dụng. Vì thế, chất khử trùng được bổ sung vào mỗi chế phẩm nước nhằm ngăn cản việc hư hỏng để

đảm bảo độ ổn định bảo quản chế phẩm nước. Tuy nhiên, thông thường, các chất hoạt động bề mặt không ion được biết là làm khử hoạt tính các chất khử trùng nên làm giảm tác dụng khử trùng. Bởi vậy, hiệu quả bảo quản được mô tả là không đủ trong các chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt không ion.

Hơn nữa, các chế phẩm nước quan trọng là cần được bảo quản tính ổn định trong khi điều chế và lưu hành trên thị trường, và tính ổn định dài hạn sau khi mở. Vì thế, ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng bởi sự phân hủy các thành phần do phơi sáng là không thể bỏ qua. Do đó, phương pháp bảo quản dung dịch ổn định trong một thời gian dài trong quá trình ngăn cản sự phân hủy do ánh sáng được mong đợi.

Mặt khác, để cải thiện những đặc tính của các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, việc bổ sung dầu thực vật đã được thử nghiệm. Ví dụ, dưới dạng phương pháp làm ổn định độ nhớt của chế phẩm, tài liệu Patent 2 bộc lộ chế phẩm chứa dầu vừng mà có thể được sử dụng cho màng nhầy niêm mạc.

Tuy nhiên, những tác dụng đối với thời gian khử bọt, hiệu quả bảo quản và độ bền quang khi bổ sung dầu vừng vào chế phẩm nhỏ mắt vẫn chưa rõ ràng. Cụ thể là, hiệu quả đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được đề cập khi các thành phần này và chất hoạt động bề mặt cụ thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt không thể được dự đoán một cách dễ dàng.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu Patent

Tài liệu Patent 1: đơn patent Nhật Bản công bố số 2005-298448

Tài liệu Patent 2: đơn patent Nhật Bản công bố số 2006-117656

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được sáng chế giải quyết

Do tầm quan trọng của các bước điều chế như việc kiểm tra độ hòa tan và phát hiện vật lạ trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước như đã mô tả trên đây, việc

giảm thời gian khử bọt là vấn đề quan trọng của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Sáng chế được thực hiện khi xem xét tình trạng kỹ thuật này và đề xuất chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thời gian khử bọt giảm khi bọt được tạo ra do rung lắc hoặc tác động, trong đó chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là chế phẩm nhỏ mắt dạng nước mà dễ dàng tạo bọt do pha chế chất hòa tan như chất hoạt động bề mặt. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm giảm thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Một mục đích khác của sáng chế là nhằm đề xuất chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa chất hoạt động bề mặt không ion cụ thể có hiệu quả bảo quản được cải thiện trong thời gian dài bất kể có bổ sung chất khử trùng để tạo hiệu quả khử trùng hay không; và một mục đích khác nữa là nhằm đề xuất phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Ngoài ra, nghiên cứu của các tác giả sáng chế đã khẳng định rằng, trong số các thành phần chứa trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế được mô tả dưới đây, dầu thầu dầu polyoxyetylen có khả năng bị phân hủy khi phơi sáng. Vì sự phân hủy do ánh sáng các thành phần trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước làm giảm giá trị sản phẩm thương mại, chất lượng cũng như độ an toàn, và thêm nữa là ngăn cản các thành phần bộc lộ các đặc tính vốn có của chúng, việc cải thiện độ bền quang là vấn đề rất quan trọng.

Bởi vậy, một mục đích khác của sáng chế là nhằm đề xuất chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có độ bền quang được cải thiện và đề xuất phương pháp cải thiện tính ổn định trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để đạt được các mục đích trên đây, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu. Từ đó, họ đã phát hiện kết quả dưới đây. Khi bọt được tạo ra do rung lắc hoặc tác động, thời gian khử bọt sẽ giảm đáng kể bằng cách bổ sung dầu vừng (sau đây đôi khi được gọi là "thành phần (B)") vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (sau đây đôi khi được gọi

một cách đơn giản là "thành phần (A)") làm chất hoạt động bề mặt không ion. Việc này tạo khả năng thực hiện việc kiểm tra độ hòa tan và phát hiện vật lạ trong một thời gian ngắn. Ngoài ra, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước như thuốc nhỏ mắt trong đó bọt sinh ra thể hiện sự biến đổi lớn trong lượng nhỏ giọt mỗi lần sử dụng. Cụ thể là, vì thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch để đeo kính áp tròng sử dụng một lượng khá nhỏ mỗi lần, người sử dụng gặp khó khăn trong việc kiểm soát lượng dung dịch mỗi lần sử dụng, vì thế đã gây nên những bất lợi như khó xử lý. Cụ thể, khi chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được sử dụng dưới dạng sản phẩm thuốc, việc tuân thủ có thể bị giảm. Sáng chế, tuy nhiên, có thể giảm thời gian khử bọt; vì thế, sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước cũng có thể được làm giảm.

Nghiên cứu của các tác giả sáng chế cũng phát hiện rằng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa cả dầu thầu dầu polyoxyetylen và dầu vừng đã cải thiện hiệu quả bảo quản. Thông thường, các chất hoạt động bề mặt không ion được biết là làm khử hoạt tính các chất khử trùng nên làm giảm tác dụng khử trùng. Bởi vậy, sự thật là hiệu quả bảo quản được cải thiện khi dầu thầu dầu polyoxyetylen, là chất hoạt động bề mặt không ion, được sử dụng kết hợp với dầu vừng hoàn toàn là hiệu quả không mong đợi.

Một nghiên cứu khác của các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng, bằng cách bổ sung dầu vừng vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen, sự phân hủy do ánh sáng của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước bị ức chế, bằng cách đó cải thiện được độ bền quang.

Sáng chế được hoàn thành từ nghiên cứu dựa trên các phát hiện này.

Bởi vậy, sáng chế đề cập đến các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo các phương án sau đây.

Mục 1-1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

Mục 1-2. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-1, trong đó thành phần (A) là dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là từ 2 đến 70.

Mục 1-3. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-1 hoặc 1-2, trong đó thành phần (A) là dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là từ 2 đến 35.

Mục 1-4. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến mục 1-3, trong đó tổng hàm lượng thành phần (A) là từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích trên tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 1-5. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-4, trong đó tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 1-6. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-5, trong đó tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,00002 đến 10,000 phần theo trọng lượng so với 1 phần theo trọng lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Mục 1-7. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-6, trong đó tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,005 đến 10 phần theo trọng lượng so với 1 phần theo trọng lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Mục 1-8. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-7, còn bao gồm một thành phần (dưới đây đôi khi được gọi là "thành phần (C)") được chọn từ nhóm bao gồm các axit boric và muối của chúng.

Mục 1-9. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-8, trong đó tổng hàm lượng thành phần (C) là từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 1-10. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các

mục từ 1-1 đến 1-9, còn bao gồm chất đệm.

Mục 1-11. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-10, còn bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A).

Mục 1-12. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-11, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A) ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen, và các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen.

Mục 1-13. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-11 hoặc 1-12, trong đó tổng hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A) là từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 1-14. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-13, còn bao gồm chất trương lực.

Mục 1-15. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-14, trong đó chất trương lực ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, propylen glycol, glucoza, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, và magie clorua.

Mục 1-16. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục 1-14 hoặc 1-15, trong đó tổng hàm lượng chất trương lực là từ 0,005 đến 10% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 1-17. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-16, được đặt trong hộp polyetylen terephthalat.

Mục 1-18. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-17, được đặt trong hộp có gắn vòi phun polyetylen.

Mục 1-19. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-18, mà là thuốc nhỏ mắt.

Mục 1-20. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-18, mà là chế phẩm rửa mắt.

Mục 1-21. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-18, mà là dung dịch để đeo kính áp tròng.

Mục 1-22. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-18, mà là dung dịch chăm sóc kính áp tròng.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp làm giảm thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước và phương pháp làm giảm sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt khi sử dụng theo các phương án dưới đây.

Mục 2. Phương pháp làm giảm thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 3. Phương pháp làm giảm thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A).

Mục 4. Phương pháp làm giảm sự biến đổi lượng nhỏ giọt khi sử dụng trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo phương án dưới đây.

Mục 5. Phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các phương pháp cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo các phương án dưới đây.

Mục 6. Phương pháp cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng

nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A).

Mục 7. Phương pháp cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến sử dụng theo các phương án dưới đây.

Mục 8. Sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) để điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Mục 9. Sử dụng theo mục 8, trong đó chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-22.

Sáng chế cũng đề cập đến sử dụng theo các phương án dưới đây.

Mục 10. Sử dụng chế phẩm dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, chế phẩm chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

Mục 11. Sử dụng theo mục 10, trong đó chế phẩm là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-22.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến các chế phẩm theo các phương án dưới đây.

Mục 12. Chế phẩm để sử dụng dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, chế phẩm chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

Mục 13. Chế phẩm theo mục 12, mà được đề cập trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-22.

Sáng chế đề cập đến các phương pháp điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo các phương án dưới đây.

Mục 14. Phương pháp điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chất mang chứa nước.

Mục 15. Phương pháp theo mục 14, trong đó chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1-1 đến 1-22.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, đơn vị hàm lượng "%" là % trọng lượng/thể tích và giống như g/100ml.

Trong bản mô tả này, từ viết tắt "POE" có nghĩa là polyoxyetylen trừ phi được quy định khác.

Trong bản mô tả này, từ viết tắt "POP" có nghĩa là polyoxypropylen trừ phi được quy định khác.

Trong bản mô tả này, kính áp tròng gồm tất cả các loại kính áp tròng gồm thấu kính cứng, thấu kính cứng có thể thẩm thấu oxy, thấu kính mềm (gồm thấu kính hydrogel silicon), và thấu kính màu trừ phi được quy định khác.

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây.

1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (thành phần (A)). Bằng cách sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen kết hợp với dầu vừng được mô tả dưới đây, sáng chế có thể thu được những hiệu quả tuyệt vời như nêu trên.

Dầu thầu dầu polyoxyetylen là hợp chất đã biết thu được bằng cách bổ sung polyme hóa etylen oxit với dầu thầu dầu, và nhiều loại dầu thầu dầu polyoxyetylen có số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung khác nhau đã được biết đến. Theo sáng chế, số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung trong dầu thầu dầu polyoxyetylen được sử dụng dưới dạng thành phần (A) là không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là khoảng từ 2 đến 70. Các ví dụ cụ thể gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen 3 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 3, dầu thầu dầu polyoxyetylen 4 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 4, dầu thầu dầu polyoxyetylen 6 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 6, dầu thầu dầu polyoxyetylen 7 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 7, dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 10, dầu thầu dầu polyoxyetylen 13,5

trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 13,5, dầu thầu dầu polyoxyetylen 17 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 17, dầu thầu dầu polyoxyetylen 20 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 20, dầu thầu dầu polyoxyetylen 25 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 25, dầu thầu dầu polyoxyetylen 30 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 30, dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 35, dầu thầu dầu polyoxyetylen 40 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 40, dầu thầu dầu polyoxyetylen 50 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 50, dầu thầu dầu polyoxyetylen 60 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 60, và dầu thầu dầu polyoxyetylen 70 trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 70.

Trong số này, dầu thầu dầu polyoxyetylen trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là từ 2 đến 35, tốt hơn là từ 2 đến 30, tốt hơn nữa là từ 2 đến 20, và đặc biệt tốt hơn là từ 2 đến 12, là ví dụ về dầu thầu dầu polyoxyetylen mà đã bộc lộ đúng những hiệu quả của sáng chế.

Theo sáng chế, các dầu thầu dầu polyoxyetylen này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều loại. Lưu ý rằng dầu thầu dầu polyoxyetylen được sử dụng theo sáng chế là hợp chất mà là khác và có thể khác biệt với dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen thu được bằng cách bổ sung polyme hóa dầu thầu dầu đã hydro hóa với etylen oxit.

Hàm lượng thành phần (A) trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể và được định lượng phù hợp theo loại thành phần (A), loại và hàm lượng thành phần (B) được sử dụng kết hợp với thành phần (A), và việc ứng dụng, dạng bào chế, sử dụng, v.v... chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Ví dụ, tổng hàm lượng thành phần (A) là từ 0,0005 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,001 đến 4% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,002 đến 3% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 2, và đặc biệt

tốt hơn là từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Hàm lượng nêu trên của thành phần (A) tốt hơn là để cải thiện hiệu quả của việc giảm thời gian khử bọt, hiệu quả của việc cải thiện hiệu quả bảo quản, và hiệu quả cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế cần cho dầu vừng (thành phần (B)) bổ sung vào thành phần (A). Vì thế, bằng cách sử dụng kết hợp thành phần (A) và thành phần (B), các hiệu quả nêu trên, tức là, hiệu quả làm giảm thời gian khử bọt, hiệu quả của cải thiện hiệu quả bảo quản, và hiệu quả cải thiện độ bền quang có thể được bộc lộ.

Dầu vừng có nghĩa là dầu thực vật thu được từ các hạt cây trồng thuộc chi vừng của họ vừng, ví dụ, *Sesamumindicum Linne* (họ vừng).

Dầu vừng được sử dụng theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là dầu sinh lý hoặc dược lý có thể sử dụng trong lĩnh vực y tế. Dầu vừng thu được từ các hạt bằng cách sử dụng phương pháp khai thác đã biết, hoặc phương pháp tinh chế đã biết, hoặc dầu có bán sẵn có thể được sử dụng.

Hàm hượng thành phần (B) trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể và có thể được định lượng phù hợp theo loại và hàm lượng thành phần (A) được sử dụng kết hợp với thành phần (B), và việc sử dụng, dạng bào chế, sử dụng, v.v… chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Ví dụ, tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,0005 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,005 đến 0,1% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Hàm lượng thành phần (B) nêu trên tốt hơn là để cải thiện thêm hiệu quả sáng chế.

Tỉ lệ hàm lượng thành phần (B) trên thành phần (A) trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể và được định lượng

phù hợp theo các loại thành phần (A) và (B), và việc ứng dụng, dạng điều chế, sử dụng, v.v... chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Ví dụ, tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,00002 đến 10,000 phần theo trọng lượng, tốt hơn là từ 0,0001 đến 1,000 phần theo trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,0005 đến 200 phần theo trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,002 đến 50 phần theo trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,005 đến 10 phần theo trọng lượng so với 1 phần theo trọng lượng của tổng hàm lượng thành phần (A) chứa trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Tỉ lệ hàm lượng thành phần (B) trên thành phần (A) nêu trên tốt hơn được xem là cải thiện thêm hiệu quả sáng chế.

Như được mô tả dưới đây, các thành phần hoạt tính dược lý, các thành phần hoạt tính sinh học, v.v... có thể được bổ sung, tuỳ theo mục đích sử dụng, vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, và các loại tá dược khác nhau có thể cũng được bổ sung. Trong trường hợp này, để cải thiện khả năng hòa tan của các thành phần hoạt tính sinh học, các tá dược, v.v... chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A) có thể được bổ sung dưới dạng chất làm hoà tan. Thông thường, việc bổ sung chất hoạt động bề mặt này làm gia tăng bọt; tuy nhiên, theo sáng chế, thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước mà có khả năng tạo bọt do việc bổ sung chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A) cũng có thể giảm bằng cách bổ sung đồng thời thành phần (A) và thành phần (B). Hiệu quả điều chế cũng có thể được cải thiện, và ngoài ra, sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt có thể giảm.

Chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A), mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất hoạt động bề mặt sinh lý hoặc dược lý (dược) có thể sử dụng trong lĩnh vực y khoa. Chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt ampholytic, chất hoạt động bề mặt anion, hoặc chất hoạt động bề mặt cation.

Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A) mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế gồm sorbitan monolaurat POE (20) (polysorbat 20), sorbitan monopalmitat POE (20) (polysorbat 40), sorbitan monostearat POE (20) (polysorbat 60), sorbitan tristearat POE (20) (polysorbat 65), và sorbitan monooleat POE (20) (polysorbat 80), và tương tự các este của axit béo sorbitan POE; dầu thầu dầu đã hydro hóa POE (40) (dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen 40), dầu thầu dầu đã hydro hóa POE (60) (dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen 60), và tương tự các dầu thầu dầu đã hydro hóa POE; lauryl ete POE (9), và tương tự các POE alkyl ete; xetyl ete POE (20) POP(4), và tương tự các alkyl ete POE-POP; glycol POE (196) POP (67) (poloxame 407, pluronic F127), glycol POE (200) POP (70), và tương tự các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen. Trong các hợp chất được liệt kê trên đây, mỗi trong số các số trong ngoặc đơn thể hiện số lượng các mol của các hợp chất bổ sung.

Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt ampholytic mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế gồm alkyldiaminoetylglyxin hoặc muối của chúng (ví dụ hydroclorua).

Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt cation mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, và tương tự.

Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt anion mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế gồm alkylbenzen sulfonat, alkyl sulfat, polyoxyetylen alkyl sulfat, α-sulfometyl este béo, axit α-olefin sulfonic, và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A), mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, gồm các chất hoạt động bề mặt không ion, tốt hơn nữa là các este của axit béo sorbitan POE, các dầu thầu dầu đã hydro hóa POE, và Các copolyme khối POE-

POP, và đặc biệt tốt hơn là polysorbat 80, dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen 60, và poloxame 407.

Trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A) có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Khi bổ sung chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, hàm lượng của nó được định lượng phù hợp theo loại chất hoạt động bề mặt, loại và hàm lượng các thành phần khác, và việc ứng dụng, dạng điều chế, sử dụng, v.v.. của chế phẩm nhỏ mắt. Ví dụ, tổng hàm lượng chất hoạt động bề mặt ngoài thành phần (A) là từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,005 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,05 đến 1% trọng lượng/thể tích, tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế tốt hơn là bao gồm ít nhất một chất (thành phần (C)) được chọn từ nhóm bao gồm các axit boric và muối của chúng. Bằng cách cho ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các axit boric và muối của chúng, hiệu quả sáng chế có thể được cải thiện thêm.

Axit boric đề cập đến oxoaxit được sản sinh từ hydrat hoá dibo trioxit, và các ví dụ về chúng gồm axit orthoboric, axit metaboric, axit tetraboric, và tương tự. Axit boric là hợp chất đã biết và có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết hoặc có thể thu được dưới dạng sản phẩm có bán sẵn.

Các ví dụ về các muối của axit boric gồm các muối axit boric như muối kim loại kiềm của axit boric và muối kim loại kiềm thổ của axit boric. Dưới dạng muối axit boric, hydrat của muối axit boric có thể cũng được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về thành phần (C) gồm axit boric (axit orthoboric), natri borat, kali tetraborat, kali metaborat, amoni borat, borac, và tương tự. Các axit boric và muối của chúng có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp hai hoặc nhiều loại. Các ví dụ được ưu tiên về thành phần (C) gồm hợp phần axit boric và muối

của nó, tốt hơn nữa là hợp phần axit boric và muối kim loại kiềm của axit boric và/hoặc muối kim loại kiềm thổ của axit boric, còn tốt hơn nữa là hợp phần axit boric và muối kim loại kiềm của axit boric, và đặc biệt tốt hơn là hợp phần axit boric và borac.

Trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, hàm hượng thành phần (C) là không bị giới hạn cụ thể và có thể được định lượng phù hợp theo loại thành phần (C), loại và hàm lượng các thành phần khác, và việc ứng dụng, dạng điều chế, sử dụng, v.v.. chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Ví dụ, tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, tổng hàm lượng thành phần (C) là từ 0,01 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,2 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể có thêm chất đệm. Bằng cách đó, độ pH của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể được điều chỉnh. Chất đệm mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất đệm sinh lý hoặc dược lý (dược) có thể sử dụng trong lĩnh vực y khoa. Các ví dụ về chất đệm này gồm các chất đệm của axit phosphoric, các chất đệm của axit carbonic, các chất đệm của axit xitric, các chất đệm của axit axetic, các chất đệm tris, các axit aspartic, các muối của axit aspartic, các axit epsilon-aminocaproic, và tương tự. Các chất đệm này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp hai hoặc nhiều loại. Các ví dụ về các chất đệm của axit phosphoric gồm axit phosphoric hoặc các muối của axit phosphoric như phosphat kim loại kiềm và phosphat kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về các chất đệm axit carbonic gồm axit carbonic hoặc các muối của axit carbonic như carbonat kim loại kiềm và carbonat kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về các chất đệm axit xitric gồm axit xitric hoặc xitrat kim loại kiềm, xitrat kim loại kiềm thổ, và tương tự. Dưới dạng chất đệm của axit phosphoric, hydrat của muối axit phosphoric cũng có thể được sử dụng. Đặc biệt

hơn, các ví dụ về chất đệm của axit phosphoric gồm axit phosphoric hoặc muối của chúng (dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali dihydro phosphat, trinatri phosphat, dikali phosphat, canxi monohydro phosphat, canxi dihydrophosphat, v.v.); các ví dụ về chất đệm axit carbonic gồm axit carbonic hoặc muối của chúng (natri bicarbonat, natri carbonat, amoni carbonat, kali carbonat, canxi carbonat, kali bicarbonat, magie carbonat, v.v.); các ví dụ về chất đệm của axit xitric gồm axit xitric hoặc muối của chúng (natri xitrat, kali xitrat, canxi xitrat, natri dihydro xitrat, dinatri xitrat, v.v.); các ví dụ về chất đệm của axit axetic gồm axit axetic hoặc muối của chúng (amoni axetat, kali axetat, canxi axetat, natri axetat, v.v.); axit aspartic hoặc muối của chúng (natri aspartat, magie aspartat, kali aspartat, v.v.), và tương tự. Trong số các chất đệm này, các chất đệm của axit phosphoric (kết hợp dinatri hydro phosphat và natri dihydrophosphat) được ưu tiên.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể bao gồm thêm chất trương lực. Chất trương lực mà có thể được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là chất trương lực dược lý (dược) hoặc sinh lý có thể được sử dụng trong lĩnh vực y khoa. Các ví dụ về chất trương lực gồm dinatri hydrophosphat, natri dihydrophosphat, kali dihydro phosphat, natri hydro sulfit, natri sulfit, kali clorua, canxi clorua, natri clorua, magie clorua, kali axetat, natri axetat, natri bicarbonat, natri carbonat, natri tiosulfat, magie sulfat, glyxerin, propylen glycol, polyetylen glycol, glucoza, manitol, sorbitol, và tương tự. Trong số các chất trương lực này, glyxerin, propylen glycol, glucoza, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, và magie clorua được ưu tiên. Các chất trương lực này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Khi chất trương lực được bổ sung vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, hàm lượng của chúng được định lượng phù hợp theo loại chất trương lực, loại và hàm lượng các thành phần khác, và việc ứng dụng, dạng điều chế, sử

dụng, v.v. chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Ví dụ, tổng hàm lượng chất trương lực là từ 0,005 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 3% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Độ pH của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó nằm trong phạm vi sinh lý hoặc dược lý (dược) có thể sử dụng trong lĩnh vực y khoa. Ví dụ, độ pH của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,5, tốt hơn là 5,0 đến 9,0, và tốt hơn nữa là 5,5 đến 8,5.

Áp suất thấm của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là nằm trong phạm vi có thể chấp nhận đối với cơ thể người. Ví dụ, tỉ lệ áp suất thấm của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là từ 0,5 đến 5,0, tốt hơn là từ 0,6 đến 3,0, tốt hơn nữa là từ 0,7 đến 2,0, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,9 đến 1,55. Áp suất thấm được điều chỉnh sử dụng muối vô cơ, rượu polyhydric, rượu đường, đường, v.v. theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Tỉ lệ áp suất thấm là tỉ lệ áp suất thấm của mẫu đến 286 mOsm (áp suất thấm của 0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch natri clorua nước) dựa trên dược điển Nhật, tái bản lần thứ 16, và có thể được đo theo phương pháp đo độ thấm (phương pháp phân tán điểm đông đặc) được mô tả trong dược điển Nhật. Dung dịch tham chiếu để đo tỉ lệ áp suất thấm (0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch natri clorua), sau khi natri clorua (thuốc thử tiêu chuẩn theo dược điển Nhật được làm khô từ 40 đến 50 phút ở 500 đến 650 °C, natri clorua được làm mát trong bình làm khô (silica gel), và 0,900g chất thu được được đo một cách chính xác. Chất thu được sau đó được hoà tan trong nước tinh khiết, từ đó điều chế 100ml dung dịch được chính xác. Theo cách khác, dung dịch tham chiếu có bán sẵn để đo tỉ lệ áp suất thấm (0,9% trọng lượng/thể tích dung dịch natri clorua) có thể được sử dụng.

Độ nhớt của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó nằm trong phạm vi có thể chấp nhận với cơ thể người. Ví

dụ, độ nhớt ở 25°C, mà được đo bằng nhớt kế quay (nhớt kế loại RE550, do Toki Sangyo Co., Ltd., sản xuất rôto: 1° 34'x24) là từ 0,01 đến 1,000 mPa·s, tốt hơn là từ 0,05 đến 100 mPa·s, và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 10 mPa·s.

Miễn là chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế đạt được hiệu quả sáng chế, ngoài các thành phần nêu trên, nó có thể chứa thêm một lượng thành phần hoạt tính dược lý khác nhau và/hoặc thành phần hoạt tính sinh học đơn lẻ hoặc dạng hợp phần. Các thành phần này là không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ về các thành phần cụ thể được sử dụng trong thuốc về mắt như sau:

các thuốc kháng histamin hoặc dị ứng như iproheptin, diphenhydramin hydroclorua, clophenylamin maleat, ketotifen fumarat, pemirolast kali, và natri cromoglycat;

thuốc chống sung huyết như tetrahydrozolin hydroclorua, naphazolin hydroclorua, naphazolin sulfat, epinephrin hydroclorua, ephedrin hydroclorua, và metylephedrin hydroclorua;

các vitamin như flavin adenin dinucleotit natri, xyanocobalamin, retinol axetat, retinol palmitat, pyridoxin hydroclorua, pantenol, canxi pantothenat, và tocopherol axetat;

các amino axit như kali aspartat, magie aspartat, axit epsilon-aminocaproic, và natri chondroitin sulfat;

thuốc chống viêm như kẽm sulfat, kẽm lactat, bromfenac natri, dikali glyxyrrhizat, pranoprofen, allantoin, azulen, natri azulen sulfonat, guaiazulen, berberin clorua, berberin sulfat, lysozym clorua, và cam thảo; và

các chất khác như natri hyaluronat, sulfamethoxazol, và sulfamethoxazol natri.

Ngoài ra, trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, miễn là hiệu quả sáng chế đạt được, có thể bổ sung một lượng thích hợp của một hoặc nhiều tá dược được chọn từ các loại tá dược bằng các phương pháp thông thường theo việc ứng dụng, dạng điều chế, v.v.. chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Thành phần

điển hình gồm các tá dược dưới đây:

chất mang như nước, etanol ẩm, và các chất mang dạng nước tương tự;

đường như xyclodextrin;

rượu đường như xylitol, sorbitol, và manitol, trong đó các hợp chất này có thể ở dạng d, dạng l hoặc dạng dl;

chất khử trùng, chất tẩy uế, và chất sát trùng như xetyl pyridini, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, polyhexanit hydroclorua, alkyldiaminoetylglyxin hydroclorua, natri benzoat, ethanol, clohexidin gluconat, cloo butanol, axit sorbic, kali sorbat, natri dehydroaxetat, metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, butyl parahydroxybenzoat, oxyquinolin sulfat, phenetyl alcohol, benzyl alcohol, và Glokill (thương hiệu, Rhodia Co., Ltd.);

chất làm đặc hoặc chất cô đặc như Acacia dạng bột, natri alginat, propylen glycol alginat, natri chondroitin sulfat, sorbitol, dextran 70, tragacanth bột, metylxenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, carboxyvinyl polyme, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrolidon, và macrogol 4000;

các dầu như dầu thầu dầu; và tương tự.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách bổ sung một lượng mong muốn của từng thành phần (A) và thành phần (B), và nếu cần, các thành phần khác vào chất mang sao cho chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có nồng độ mong muốn. Ví dụ, thuốc nhỏ mắt, dung dịch rửa kính áp tròng, rửa mắt, hoặc dung dịch chăm sóc kính áp tròng được điều chế bằng cách hoà tan hoặc tạo huyền phù các thành phần nêu trên trong nước tinh khiết, điều chỉnh độ pH và áp suất thẩm đến các mức đã được xác định trước, và cho các thành phần này khử trùng bằng cách lọc thanh trùng, v.v.. Về việc hoà tan các thành phần (A) và (B), và hoà tan các thành phần có thuộc tính kị nước cao, các thành phần có hoạt tính hoà tan như các chất hoạt động bề mặt có thể được bổ

sung trước, sau đó hỗn hợp được khuấy, sau đó bổ sung nước tinh khiết vào đó, và tiếp theo là hoà tan hoặc tạo huyền phù.

Bởi vậy, theo quan điểm khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chất mang chứa nước.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế đề cập đến chế phẩm nhỏ mắt mà trong đó lượng nước chiếm hơn 85% trọng lượng/thể tích hoặc hơn tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Hàm hượng nước trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước tốt hơn là 90% trọng lượng/thể tích hoặc hơn, tốt hơn nữa là 92% trọng lượng/thể tích hoặc hơn, còn tốt hơn nữa là 94% trọng lượng/thể tích hoặc hơn, và đặc biệt tốt hơn nữa là 96% trọng lượng/thể tích hoặc hơn. Dưới dạng nước được sử dụng trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, nước sinh lý hoặc dược lý (dược) có thể được sử dụng trong lĩnh vực y khoa có thể được sử dụng. Các ví dụ về nước gồm nước chưng cất, nước, nước tinh khiết, nước tinh khiết khử trùng, nước để tiêm, nước chưng cất để tiêm, và tương tự. Dạng liều của chế phẩm nhỏ mắt là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử có thể sử dụng trong lĩnh vực nhãn khoa. Dạng liều tốt hơn là dạng lỏng. Những định nghĩa này dựa trên dược điển Nhật, tái bản lần thứ 16.

Các ví dụ về chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế gồm thuốc nhỏ mắt (cũng được gọi là dung dịch nhỏ mắt hoặc thuốc tra mắt) [lưu ý là các ví dụ về thuốc nhỏ mắt gồm các thuốc dùng cho mắt mà có thể được nhỏ vào mắt khi sử dụng kính áp tròng,] rửa mắt (cũng được gọi là thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch nhỏ mắt) [lưu ý là các ví dụ về rửa mắt gồm rửa mắt mà có thể rửa mắt khi sử dụng kính áp tròng,] dung dịch để đeo kính áp tròng, sản phẩm chăm sóc kính áp tròng, (dung dịch tẩy rửa kính áp tròng, dung dịch bảo quản kính áp tròng, dung dịch làm sạch kính áp tròng, dung dịch làm sạch và bảo quản kính áp tròng, dung dịch tẩy rửa, bảo quản và làm sạch kính áp tròng (dung dịch đa năng dùng cho kính áp tròng), v.v.. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế đảm bảo

thời gian khử bọt giảm, và sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt thấp khi sử dụng. Vì thế, sáng chế tốt hơn là được sử dụng ở thuốc nhỏ mắt và dung dịch đeo kính áp tròng mà được sử dụng một lượng cực nhỏ mỗi lần so với các dạng định liều khác. Sáng chế đặc biệt tốt hơn là được sử dụng cho thuốc nhỏ mắt.

Do hiệu quả bảo quản của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế được cải thiện, chế phẩm có hiệu quả khử trùng tuyệt vời. Vì lý do này, sáng chế tốt hơn là được sử dụng dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước đa liều, tức là, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, mà được sử dụng hơn một lần sau khi sản phẩm được mở. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thể được giữ một cách ổn định trong một vài ngày hoặc vài tuần hoặc lâu hơn.

Dưới dạng hộp chứa chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, hộp mà thông thường được sử dụng để đựng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thể được sử dụng. Hộp có thể được làm bằng thủy tinh hoặc nhựa. Khi hộp nhựa được sử dụng chứa chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, dù các nguyên liệu thay thế của hộp nhựa là không bị giới hạn cụ thể, polyetylennaphthalat, polyarylat, polyetylen terephthalat, polypropylen, polyetylen, và polyimit có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp hai hoặc nhiều loại. Các copolyme của chúng cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ về các copolyme gồm các copolyme có chứa các đơn vị polyeste hoặc đơn vị imit khác, bổ sung vào bất kỳ một trong số đơn vị etylen-2,6-naphthalat, đơn vị arylat, đơn vị etylen terephthalat, đơn vị propylen, đơn vị etylen, và đơn vị imit, mà được sử dụng như thành phần chính. Theo sáng chế, ví dụ, hộp polyetylen terephthalat container là hộp trong đó polyetylen terephthalat chiếm 50% thể tích/thể tích hoặc nhiều hơn tính trên trọng lượng của tổng trọng lượng nguyên liệu thay thế của hộp.

Cấu trúc, nguyên liệu thay thế, v.v.. của chu vi vòi hộp chứa như vòi được đúc trên hộp chứa chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể. Cấu trúc của chu vi vòi hộp chứa như vòi có thể có cấu trúc được áp dụng thông thường như vòi (ví dụ, vòi phun) của hộp đựng chế phẩm dùng cho

mắt (ví dụ, hộp đựng thuốc nhỏ mắt), và vòi có thể tạo thành khối liền hoặc tháo rời hộp. Các ví dụ về các nguyên liệu thay thế của chu vi vòi hoặc vòi (ví dụ, vòi) gồm các nguyên liệu thay thế được đề cập ở các nguyên liệu thay thế của hộp nhựa.

Cụ thể, để cải thiện thêm khả năng linh hoạt, chi phí, và/hoặc hiệu quả làm giảm sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt, vòi mà chứa polyetylen hoặc polypropylen dưới dạng nguyên liệu thay thế được ưu tiên. Các ví dụ về polyetylen gồm polyetylen mật độ cao, polyetylen mật độ thấp, và tương tự; đặc biệt, trong số chất này, vòi chứa polyetylen mật độ thấp dưới dạng nguyên liệu thay thế được ưu tiên. Dưới dạng vòi, vòi được sử dụng cho hộp thuốc nhỏ mắt được ưu tiên.

Dưới dạng kết hợp ưu tiên của hộp chứa mà chứa chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế và chu vi vòi của hộp chứa, có thể sử dụng kết hợp hộp polyetylen terephthalat và chu vi vòi hộp chứa làm bằng polyetylen, tốt hơn nữa là, kết hợp hộp đựng thuốc nhỏ mắt polyetylen terephthalat và vòi polyetylen, và đặc biệt tốt hơn nữa là, kết hợp hộp thuốc nhỏ mắt polyetylen terephthalat và vòi polyetylen mật độ thấp. Sự kết hợp này thể hiện đáng kể hiệu quả làm giảm sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt theo sáng chế.

Vì chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể giảm thời gian khử bọt, giảm sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt khi sử dụng, và có thể nhỏ vào mắt một lượng nhất định cho mỗi lần sử dụng, nó đặc biệt thích hợp được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt chứa thành phần hoạt tính dược lý và/hoặc thành phần hoạt tính sinh lý. Thuốc nhỏ mắt này có thể được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt cho bệnh mắt khô, thuốc nhỏ mắt chống sung huyết, thuốc nhỏ mắt kháng khuẩn, thuốc nhỏ mắt kháng viêm, thuốc nhỏ mắt làm giảm chứng ngứa mắt, thuốc nhỏ mắt làm giảm chứng mỏi mắt, v.v..

Theo một quan điểm khác, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B), để điều chế chế phẩm nhỏ mắt

dạng nước.

Theo một quan điểm khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng chế phẩm dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, chế phẩm chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

Theo một quan điểm khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, chế phẩm chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

2. Phương pháp làm giảm thời gian khử bọt

Như đã đề cập trên đây, trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế, bằng cách bổ sung thành phần (A) và thành phần (B), thời gian khử bọt có thể giảm trong chế phẩm nhỏ mắt; kết quả là, sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt khi sử dụng có thể giảm.

Vì thế, theo một quan điểm khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm giảm thời gian khử bọt của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A).

Sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm sự biến đổi trong lượng nhỏ giọt khi sử dụng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt.

Ở các phương pháp này, miễn là cả hai thành phần (A) và thành phần (B) có mặt, chúng có thể được bổ sung cùng một lúc hoặc riêng lẻ, và thứ tự bổ sung chúng là không bị giới hạn cụ thể. Các loại thành phần (A) và thành phần (B) được sử dụng, hàm lượng (hoặc hàm lượng bổ sung) và tỉ lệ của nó, các loại và hàm lượng (hàm lượng bổ sung) của các thành phần được bổ sung thêm trên đây, dạng điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, loại và kết hợp hộp chứa,

phương pháp theo phương án thực hiện, và tương tự là giống như ở phần "1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước" trên đây.

Cụ thể, các phương pháp được mô tả trên đây được sử dụng một cách thích hợp khi chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt hoặc dung dịch đeo kính áp tròng.

Trong bản mô tả này, việc thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có được rút ngắn hay không, nó có thể được xác định theo phương pháp ở phần ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây.

3. Phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản

Như được mô tả trên đây, hiệu quả bảo quản có thể được cải thiện đáng kể trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước do có chứa thành phần (A) và thành phần (B).

Bởi vậy, theo một quan điểm khác, sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Ở phương pháp này, miễn là cả hai thành phần (A) và thành phần (B) có mặt, chúng có thể được bổ sung cùng một lúc hoặc riêng biệt, và thứ tự bổ sung chúng là không bị giới hạn cụ thể. Các loại, hàm lượng (hoặc hàm lượng bổ sung), và tỉ lệ thành phần (A) và thành phần (B), các loại và hàm lượng (hàm lượng bổ sung) của các thành phần được bổ sung thêm trên đây, dạng điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, loại và sự kết hợp hộp thuốc, phương pháp của phương án thực hiện, và tương tự là giống như ở phần "1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước" trên đây.

Trong số các phương pháp này, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước tốt hơn là được sử dụng dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước đa liều, tức là, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được sử dụng nhiều hơn một lần sau khi sản phẩm được mở. Các ví dụ về chế phẩm nhỏ mắt dạng nước như vậy bao gồm thuốc nhỏ mắt đa

liều, thuốc rửa mắt đa liều, dung dịch rửa kính áp tròng đa liều, và các sản phẩm chăm sóc kính áp tròng đa liều.

Trong bản mô tả này, việc hiệu quả bảo quản của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có được cải thiện hay không có thể xác định theo phương pháp trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây.

4. Phương pháp ổn định quang

Như được mô tả trên đây, bằng cách bổ sung dầu vừng (B) cùng với dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, sự phân hủy do ánh sáng của dầu thầu dầu polyoxyetylen chứa trong chế phẩm nhỏ mắt có thể bị ức chế.

Bởi vậy, sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A), bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cải thiện độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, bao gồm việc bổ sung dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu thầu dầu (B) vào chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

Theo các phương pháp này, miễn là cả hai thành phần (A) và thành phần (B) đều có mặt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước, thứ tự bổ sung của chúng là không bị giới hạn cụ thể. Các loại và hàm lượng của các thành phần (A) và (B), các loại và hàm lượng của các thành phần được bổ sung thêm trên đây, và dạng điều chế chế phẩm giống như phần tương ứng của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế.

Trong bản mô tả này, việc độ bền quang đối với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có được cải thiện hay không có thể được xác định theo phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm được đề cập dưới đây để minh họa sáng chế chi tiết; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này và tương

tự.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm thời gian khử bọt (1)

Các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có các dạng bào chế được thể hiện ở các bảng từ 1 đến 3 được điều chế bằng phương pháp tiêu chuẩn, và các thời gian khử bọt được đánh giá sử dụng các chế phẩm này. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 mà tuân thủ tiêu chuẩn dành cho dầu thầu dầu polyoxyetylen trong ấn phẩm Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 và có số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 10 được sử dụng, và dầu vừng do Sigma sản xuất được sử dụng.

Kết quả là, mỗi trong số các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thể tích 30ml được cho vào từng ống ly tâm thủy tinh loại 50ml, và các ống được lắc 1.500 lần sử dụng Recipad Shaker SR-2w (TAITEC). Ngay sau khi lắc, một phần bọt và một phần dung dịch nước được xác nhận quan sát bằng mắt, và thể tích của phần bọt được đo. Sau đó, các ống được để giữ yên, thể tích của phần bọt được đo quá lên, và thời gian cần để cho bọt hoàn toàn biến mất được đo.

Dựa trên thời gian khử bọt của mỗi đối chứng và thời gian khử bọt của mỗi ví dụ, các tỉ lệ giảm thời gian khử bọt do dầu vừng được tính theo công thức dưới đây. Tỉ lệ giảm lớn hơn có nghĩa là tốc độ bọt tan biến lớn hơn.

Tỉ lệ giảm thời gian khử bọt (%) = (thời gian khử bọt của đối chứng tương ứng - thời gian khử bọt của mỗi ví dụ)/(thời gian khử bọt của đối chứng tương ứng) × 100

Các đối chứng tương ứng là, cụ thể, đối chứng 1 cho các ví dụ 1-1 và 1-2, đối chứng 2 cho các ví dụ 2-1 và 2-2, đối chứng 3 cho các ví dụ 3-1 và 3-2, đối chứng 4 cho các ví dụ 4-1 và 4-2, đối chứng 5 cho các ví dụ 5-1 và 5-2, và đối chứng 6 cho các ví dụ 6-1 và 6-2. Các kết quả được thể hiện ở các Bảng 1 đến 3.

Bảng 1

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Đối chứng 1	Đối chứng 2	Đối chứng 3	Đối chứng 4	Đối chứng 5	Đối chứng 6
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 10	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0

Bảng 2

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Ví dụ 1-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 3-1	Ví dụ 4-1	Ví dụ 5-1	Ví dụ 6-1
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 10	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Dầu vừng	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỷ lệ giảm thời gian khử bọt (%)	98	91	60	79	86	70

Bảng 3

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Ví dụ 1-2	Ví dụ 2-2	Ví dụ 3-2	Ví dụ 4-2	Ví dụ 5-2	Ví dụ 6-2
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 10	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Dầu vừng	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nướctinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỷ lệ giảm thời gian khử bọt (%)	66	91	98	95	97	97

Như được thể hiện ở các bảng 1 đến 3, xác nhận rằng thời gian khử bọt đã giảm đáng kể trong các chế phẩm nhỏ mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 ở các nồng độ khác nhau và chứa dầu vừng (các ví dụ từ 1-1 đến 6-2), như được so sánh với các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 nhưng không chứa dầu vừng (các đối chứng từ 1 đến 6).

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm thời gian khử bọt (2)

Các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có các dạng bào chế được thể hiện trong các Bảng 4 và 5 dưới đây được điều chế theo phương pháp tiêu chuẩn, và thời gian khử bọt được đánh giá. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 mà tuân thủ tiêu chuẩn dành cho dầu thầu dầu polyoxyetylen trong ấn phẩm Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 và có số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là 35 được sử dụng, và dầu vừng giống như ở ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng.

Sử dụng các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước này, tỉ lệ giảm thời gian khử bọt do dầu vừng được tính theo công thức dưới đây theo cùng cách tính như ở ví dụ thử nghiệm 1. Vì thời gian khử bọt lâu hơn thời gian khử bọt ở ví dụ thử nghiệm 1, thời gian cần cho bọt lúc ban đầu đến khi giảm một nửa được đánh giá là thời gian nửa thể tích bọt, và tỉ lệ giảm của chúng được tính theo công thức dưới đây. Tỉ lệ giảm lớn hơn có nghĩa là tốc độ bọt tan biến cao hơn.

Tỉ lệ giảm về thời gian nửa thể tích bọt (%) = (thời gian nửa thể tích bọt của đối chứng tương ứng – thời gian nửa thể tích bọt của mỗi ví dụ)/(thời gian nửa thể tích bọt của đối chứng tương ứng) × 100

Các đối chứng tương ứng cụ thể là, đối chứng 7 cho Ví dụ 7, đối chứng 8 cho ví dụ 8, và đối chứng 9 cho ví dụ 9. Các kết quả được thể hiện ở các bảng 4 và 5.

Bảng 4

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Đối chứng 7	Đối chứng 8	Đối chứng 9
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 35	0,05	0,3	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5
Axit boric	0,5	0,5	0,5
Borac	0,1	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0

Bảng 5

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 35	0,05	0,3	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5
Dầu vừng	0,05	0,05	0,05
Axit boric	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,1
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0
Tỷ lệ giảm thời gian nửa thể tích bọt (%)	74	42	58

Như được thể hiện ở các Bảng 4 và 5, xác nhận rằng các thời gian nửa thể tích bọt đã giảm đáng kể trong các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu

dầu polyoxyetylen 35 ở các nồng độ khác nhau và chứa dầu vừng (các ví dụ 7 đến 9), như được so sánh với các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 nhưng không chứa dầu vừng (các đối chứng từ 7 đến 9).

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm thời gian khử bọt (3)

Các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có các dạng bào chế được thể hiện trong các bảng 6 và 7 dưới đây được điều chế bằng phương pháp tiêu chuẩn, và thời gian khử bọt được đánh giá. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 giống như ở ví dụ thử nghiệm 2 được sử dụng, và dầu thầu dầu do Wako sản xuất được sử dụng. Trong bảng này, dầu vitamin A chứa 55% trọng lượng retinol palmitat, mà là vitamin A, và 45% trọng lượng dầu hướng dương được sử dụng. Dầu vitamin A với lượng 1,000,000 IU/g tính theo IU, mà là đơn vị quốc tế cho lượng vitamin A. Sử dụng các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước này, tỉ lệ giảm trong thời kỳ nửa thể tích bọt được tính từ công thức dưới đây theo cùng cách tính ở ví dụ thử nghiệm 2.

Tỉ lệ giảm về thời gian nửa thể tích bọt (%) = (thời gian nửa thể tích bọt của đối chứng tương ứng – thời gian nửa thể tích bọt của mỗi ví dụ so sánh)/(thời gian nửa thể tích bọt của đối chứng tương ứng) × 100

Các đối chứng tương ứng cụ thể là đối chứng 10 cho ví dụ so sánh 1, đối chứng 11 cho ví dụ so sánh 2, và đối chứng 12 cho các ví dụ so sánh 3 và 4. Các kết quả được thể hiện ở các Bảng 6 và 7.

Bảng 6

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Đối chứng 7	Đối chứng 8	Đối chứng 9
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 35	0,05	0,3	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5
Axit boric	0,5	0,5	0,5
Borac	0,1	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0

Bảng 7

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

Lưu ý: Các số trong dấu ngoặc đơn thể hiện lượng vitamin A chứa trong 100ml chế phẩm.

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 35	0,05	0,3	0,5	0,5
Glyxerin	2,5	2,5	2,5	2,5
Dầu thầu dầu	0,01	0,01	0,01	-
Dầu vitamin A (1.000.000 IU/g)	-	-	-	0,01 (10.000 IU)
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0
Tỷ lệ giảm thời gian nửa thể tích bọt (%)	0	0	-120	0

Như được thể hiện ở các bảng 6 và 7, trong các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 ở các nồng độ khác nhau và chứa dầu thầu dầu hoặc dầu vitamin A (các ví dụ so sánh 1 đến 4), thời gian nửa thể tích bọt tương tự với thời gian nửa thể tích bọt của các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 35 nhưng không chứa dầu thầu dầu cũng như không chứa dầu vitamin A (các đối chứng 10 đến 12), hoặc được kéo dài so với đối chứng, không có hiệu quả giảm đối với thời gian khử bọt được quan sát.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm hiệu quả bảo quản

Các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước thể hiện ở bảng 8 dưới đây được điều chế theo phương pháp tiêu chuẩn, và thử nghiệm hiệu quả bảo quản được thực hiện theo phương pháp dưới đây cho mỗi chế phẩm nhỏ mắt dạng nước. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu vừng giống như ở ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng.

Staphylococcus aureus (ATCC6538) được cấy truyền trên bề mặt môi trường nghiêng tiêu hóa đậu nành-casein và được nuôi cấy ở 33°C trong 24 giờ. Các tế bào được nuôi cấy thu được một cách vô trùng bằng cách sử dụng vòng platin và tạo huyền phù trong một lượng nước muối sinh lý thích hợp để điều chế huyền phù khuẩn chứa các tế bào sống với lượng khoảng 1×10^6 CFU/ml.

Tổng số tế bào có khả năng sống trong huyền phù này được đo bằng cách nuôi cấy riêng. Tiếp theo, các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được khử trùng bằng máy lọc, và mỗi một lượng 5ml của chế phẩm nhỏ mắt được đặt trong mỗi ống hình nón cụt loại 15ml (PET). Huyền phù chứa khuẩn *staphylococcus aureus* (được tạo huyền phù trong nước muối sinh lý) được cấy truyền vào mỗi chế phẩm nhỏ mắt để tổng số tế bào sống (nồng độ đích) là khoảng 10^4 CFU/ml, và được khuấy kỹ để chuẩn bị các mẫu. Các mẫu này được lưu giữ ở 23°C trong 48 giờ tránh ánh sáng. Sau khi kết thúc 48 giờ, mỗi mẫu chứa tế bào sống được điều chỉnh để có nồng độ thích hợp cho việc đếm, được tạo hạt trong môi trường aga tiêu hóa đậu nành-casein (môi trường SCDLP aga) chứa lexitin và polysorbat 80, và được nuôi cấy qua đêm ở 33°C. Sau đó, số khuẩn lạc được quan sát được đếm để xác định số tế bào sống cho mỗi mẫu. Các kết quả được thể hiện ở bảng 8.

Bảng 8

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 10	-	0,2	0,5	-	0,2	0,5
Dầu vừng	-	-	-	0,05	0,05	0,05
Glyxerin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Polysorbat 80	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Axit boric	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Borac	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Số tế bào nhìn thấy sau 48 giờ	620	630	120	6420	80	100

Như được thể hiện ở Bảng 8, so với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của ví dụ so sánh 5 (không chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 hoặc dầu vừng), tổng số tế bào có khả năng sống của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của ví dụ so sánh 6

(chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10) hầu như không thay đổi, và tổng số tế bào sống của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của ví dụ so sánh 7 giảm xuống 120. Tuy nhiên, tổng số tế bào sống sau 48 giờ ở chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của ví dụ so sánh 8 (chứa dầu vừng) lớn hơn ở chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của ví dụ so sánh 5, đã chỉ ra rằng chỉ riêng dầu vừng không có tác dụng cải thiện hiệu quả bảo quản, mà còn trì hoãn sự giảm lượng tế bào nhìn thấy. Ngược lại, việc giảm tế bào lại càng nhanh trong các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước của các ví dụ 10 và 11 (chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu vừng), như được so sánh với các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước các ví dụ so sánh 6 và 7. Từ các kết quả này đã khẳng định rằng hiệu quả bảo quản được cải thiện khi dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu vừng được sử dụng.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm độ bền quang

Các chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có các dạng bào chế được thể hiện trong bảng 9 dưới đây được điều chế bằng phương pháp tiêu chuẩn, và độ bền quang được đánh giá. Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu vừng giống như ở ví dụ thử nghiệm 1 được sử dụng.

Tiếp theo, mỗi một lượng 5ml của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được đặt trong từng lọ thủy tinh loại 10ml. Mỗi chế phẩm nhỏ mắt được liên tục chiếu xạ bằng ánh sáng 5,000 lx trong 120 giờ ở nhiệt độ trong phòng sử dụng một dụng cụ thử nghiệm độ bền quang (Light-Tron LT-120 D3CJ do Nagano Science sản xuất) có đèn D65 như là nguồn ánh sáng để phơi sáng có lượng chiếu xạ tích lũy 600,000 lx·hr. Sau khi được phơi sáng, hàm hượng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 ở mỗi chế phẩm nhỏ mắt dạng nước được định lượng sử dụng HPLC để tính tỉ lệ cặn của dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 theo công thức sau.

Tỉ lệ cặn (%) = (hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 sau khi chiếu xạ ánh sáng)/(hàm lượng dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 trước khi chiếu xạ ánh sáng) × 100

Ngoài ra, tỉ lệ cải thiện độ bền quang (%) được tính toán theo công thức

dưới đây. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 9.

Tỉ lệ cải thiện độ bền quang (%) = {(tỉ lệ cặn của Ví dụ 12/tỉ lệ cặn của ví dụ so sánh 9)-1} × 100

Bảng 9

Đơn vị:% trọng lượng/thể tích

	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ 12
Dầu thầu dầu Polyoxyetylen 10	0,2	0,2
Dầu vừng	-	0,05
Polysorbat 80	0,2	0,2
Axit boric	0,5	0,5
Borac	0,03	0,03
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	7,0	7,0
Tỷ lệ cải thiện độ bền quang (%)	-	30,0

Như được thể hiện ở bảng 9 đã khẳng định rằng so với chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 (ví dụ so sánh 9), tỉ lệ cặn của dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 được cải thiện đáng kể và tỉ lệ cải thiện độ bền quang của dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 đã gia tăng ở chế phẩm nhỏ mắt chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen 10 và dầu vừng (Ví dụ 12).

Các ví dụ điều chế

Theo các ví dụ điều chế thể hiện ở các bảng 10 và 11, thuốc nhỏ mắt (các ví dụ điều chế từ 1 đến 8), rửa mắt (các ví dụ điều chế 9 và 10), và thuốc nhỏ mắt cho kính áp tròng mềm (ví dụ điều chế 11) được điều chế.

Bảng 10-1

Bảng 10

Đơn vị: % trọng lượng/thể tích

	Ví dụ điều chế 1	Ví dụ điều chế 2	Ví dụ điều chế 3	Ví dụ điều chế 4	Ví dụ điều chế 5	Ví dụ điều chế 6
	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 3	-	-	-	0,5	-	0,1
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	0,1	0,5	0,4	-	0,5	0,3
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	-	0,5	0,5	0,001	-	0,2
Dầu vừng	0,1	0,0025	0,05	0,05	0,1	0,05
Axit epxilon-aminocaproic				3		
Berberin sulfat hydrat	0,05	0,05	-	0,01	0,01	-
Natri azulen sulfonat hydrat	0,02		0,01			
Chlorpheniramin maleat	0,03	-	-	-	0,03	0,015
Pyridoxin Hydroclorua		0,1				
Kali L-aspartat	1	1	-	0,05	0,5	-
Axit aminoetylsulfonic	1	0,05	-	0,1	0,5	1
Natri chondroitin sulfat	-	0,2	0,1	-	-	-
Kali clorua	-	0,15	-	-	0,04	0,08
Canxi clorua	-	-	-	-	-	0,02
Natri clorua	0,1	0,3	-	-	0,2	0,4
Natri hydro phosphat			1,2			
Natri dihydro phosphat	-	-	0,22	-	-	-
Glucoza	-	-	0,2	-	-	0,1
Axit boric	0,4	1,2	-	0,6	1	0,5
Borac	0,1	0,3	-	0,1	0,25	0,1
l-mentol	0,03	0,004	-	0,008	0,005	-
d-camphor	-	-	0,005	0,002	0,003	-
d-borneol	-	-	0,001	-	0,005	-
Geraniol	0,003	-	-	-	-	-

Bảng 10-2

Dầu khuynh diệp	-	-	-	0,005	-	-
Dầu bergamot	0,002	0,005	-	-	-	-
Bạc hà lạnh số 71212	-	0,015	-	-	0,001	-
Dầu bạc hà	-	-	-	-	-	0,001
Dầu mentha		-	0,005	-	-	-
Benzalkonium clorua	-	0,01	-	-	0,005	-
Clorhexidin Gluconat	0,005					
Polyhexanit Hydroclorua		0,0005				
Metyl parahydroxybenzoat	-	-	-	0,05	-	-
Etyl parahydroxybenzoat	-	-	-	0,026	-	-
Clobutanol	0,05	-	-	-	-	-
Dầu thầu dầu đã được polyoxyetylen hóa 60	-	-	-	0,25	-	-
Polysorbat 80	0,3	-	0,15	-	0,3	0,5
Poloxame 407	0,05	-	-	0,05	0,05	-
Propylen glycol	0,1	-	0,1	0,01	-	-
Polyvinylpyrolidon K25	-	0,2	-	-	1	-
Hydroxyetyl xenluloza	0,05	-	0,1	-	-	0,2
Hypromeloza	-	0,1	-	0,05	-	-
Natri hyaluronat	0,05	-	-	0,02	-	-
Glyxerin đậm đặc	0,2	-	0,5	0,2	-	-
Trometamol	-	0,1	0,2	-	-	0,05
Dibutylhydroxytoluen (BHT)		0,005				
Natri edetat	0,03	-	-	-	0,005	-
Axit hydrocloric	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	8,5	7,0	6,2	4,5	6,0	6,8

Bảng 11-1

	Ví dụ điều chế 7	Ví dụ điều chế 8	Ví dụ điều chế 9	Ví dụ điều chế 10	Ví dụ điều chế 11
	Thuốc nhỏ mắt	Thuốc nhỏ mắt	Nước rửa mắt	Nước rửa mắt	Thuốc nhỏ mắt cho SCL
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 10	-	0,005	0,5	0,02	0,5
Dầu thầu dầu polyoxyetylen 35	0,3	0,5	0,1	-	0,1
Dầu vừng	0,025	0,01	0,005	0,01	0,03
Axit epxilon-aminocaproic	2	-	-	-	0,5
Berberin sulfat hydrat	0,05	-	-	0,002	-
Natri azulen sulfonat hydrat	0,015	-	-	-	-
Chlorpheniramin maleat	-	-	0,003	-	-
Pyridoxin hydroclorua	0,05	-	0,01	-	-
Kali L-aspartat	1	-	-	0,1	1
Axit aminoetylsulfonic	-	-	0,1	-	-
Natri chondroitin sulfat	0,5	-	0,05	0,01	-
Kali clorua	0,01	-	-	0,08	0,08
Canxi clorua	0,005	-	-	0,02	0,015
Natri clorua	-	0,5	-	0,3	0,4
Axit boric	0,5	-	1,6	0,5	0,1
Borac	0,1	-	0,35	0,01	0,1
l-mentol	0,004	0,002	0,0005	0,001	0,02
d-camphor	-	0,002	-	-	0,0001
dl-borneol	-	0,005	-	-	-
Geraniol	-	-	0,005	0,001	-

Bảng 11-2

Dầu khuynh diệp	-	-	-	0,001	0,001
Dầu bergamot	-	-	-	-	0,002
Dầu bạc hà	-	-	0,02	-	-
Dầu mentha	-	0,01	-	-	-
Kali sorbet	0,05	-	0,1	-	-
Chlorhexidin gluconat	0,001	-	-	-	-
Polyhexanit hydroclorua	0,0005	-	-	-	0,001
Clobutanol	-	-	-	0,2	0,4
Dầu thầu dầu đã được polyoxyetylen hóa 60	0,2	-	-	0,1	-
Polysorbat 80	-	0,1	0,1	0,3	-
Poloxame 407	0,1	-	0,05	-	0,05
Hydroxyetyl xenluloza	-	-	-	-	0,1
Hypromeloza	0,2	-	-	-	-
Natri hyaluronat	-		0,02	-	-
Glyxerin đậm đặc	-	-	-	-	0,2
Trometamol	-	-	-	1	-
Dibutylhydroxytoluen (BHT)	0,005	-	0,005	-	-
Natri xitrat	-	0,5	0,5	-	-
Natri edetat	0,05	0,02	-	0,03	0,01
Axit hydrocloric	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Natri hydroxit	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng	Cân bằng
Độ pH	5,5	7,0	7,5	6,5	6,5

Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Sáng chế có thể mang lại những hiệu quả dưới đây.

(1) Theo sáng chế, thời gian khử bọt trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen có thể giảm. Nhờ đó, việc kiểm tra độ hòa tan hoặc phát hiện vật lạ trong quá trình điều chế chế phẩm nhỏ mắt dạng nước có thể được thực hiện trong một thời gian ngắn, và vì thế hiệu quả điều chế có thể được cải thiện. Ngoài ra, sự biến đổi ở lượng nhỏ giọt có thể giảm bằng cách rút ngắn thời gian khử bọt.

(2) Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế đã cải thiện hiệu quả bảo quản. Vì thế, trong lĩnh vực nhãn khoa, lĩnh vực đặc biệt cần độ an toàn cao để chống lại việc nhiễm vi khuẩn, sự nhiễm bẩn cho chế phẩm nhỏ mắt dạng nước khi sử dụng, rủi ro lây nhiễm vi sinh vật, v.v... có thể giảm.

(3) Theo sáng chế, có khả năng ức chế độ sự phân hủy do ánh sáng của dầu thầu dầu polyoxyetylen, mà có khả năng xảy ra khi chế phẩm bị phơi sáng, trong chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen. Bởi vậy, chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có thể bộc lộ một cách ổn định các đặc tính tuyệt vời của dầu thầu dầu polyoxyetylen trong một thời gian dài mà không làm giảm độ an toàn và chất lượng.

Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo sáng chế có những hiệu quả tuyệt vời như nêu trên và có thể được sử dụng hiệu quả trong một thời gian dài một cách an toàn hơn và thuận tiện hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước chứa dầu thầu dầu polyoxyetylen (A) và dầu vừng (B).

2. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các axit boric và muối của chúng.

3. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A) hoặc chất trương lực.

4. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần (A) là dầu thầu dầu polyoxyetylen mà trong đó số mol trung bình của etylen oxit được bổ sung là từ 2 đến 70.

5. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích tính theo tổng lượng chế phẩm nhỏ mắt dạng nước.

6. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tổng hàm lượng thành phần (B) là từ 0,00002 đến 10000 phần theo trọng lượng so với 1 phần theo trọng lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

7. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion ngoài thành phần (A) ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyetylen và các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen.

8. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này còn chứa rượu polyhydric.

9. Chế phẩm nhỏ mắt dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó độ pH của chế phẩm nhỏ mắt dạng nước là từ 4,0 đến 9,5.