



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0027489

(51)⁷ A61K 31/196; A61K 47/10; A61P 43/00; (13) B
A61K 9/08; A61P 19/02; A61P 29/00;
A61K 31/355; A61K 47/12

(21) 1-2016-04047 (22) 26/03/2015
(86) PCT/JP2015/059321 26/03/2015 (87) WO 2015/151989 A1 08/10/2015
(30) 2014-070677 30/03/2014 JP
(45) 25/02/2021 395 (43) 27/02/2017 347A
(73) KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
4-10, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) ADO, Kazuyoshi (JP); IMAI, Kozue (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM ĐỂ SỬ DỤNG BÊN NGOÀI VÀ PHƯƠNG PHÁP NGĂN CHẶN
SỰ HÓA VÀNG CỦA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất kỹ thuật bào chế có thể ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao để tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội, trong khi kết hợp diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa nước.

Cách thức giải quyết vấn đề

Khi axit lactic và/hoặc muối của nó được trộn vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước, có thể ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, và tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước, trong đó ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, và tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong cuộc sống hiện đại, ngày càng có nhiều người bị cứng vai, đau khớp, đau cơ và các bệnh tương tự gây ra bởi việc duy trì tư thế giống nhau trong nhiều giờ do sự phổ biến của thiết bị OA, căng thẳng quá mức, thiếu vận động và các vấn đề tương tự. Thông thường, đối với việc điều trị cứng vai, đau cơ và khớp, và các vấn đề tương tự ở trên, các tác nhân kháng viêm được sử dụng để giảm viêm tại các vùng bị ảnh hưởng, và cải thiện các triệu chứng.

Các thuốc kháng viêm không chứa steroid như diclofenac, felbinac, dexametason, indometaxin, và ibuprofen thông thường được đưa vào sử dụng trong thực tế làm các tác nhân kháng viêm. Trong số các thuốc kháng viêm không chứa steroid, diclofenac được biết đến có hoạt chất ức chế xyclooxygenaza cao, và có thể thể hiện hiệu quả kháng viêm vượt trội. Khi diclofenac được sử dụng qua đường miệng hoặc trực tràng, tác dụng phụ đó là có thể gây ra rối loạn dạ dày-ruột non, thận, hoặc gan, và cụ thể, có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng trong đường tiêu hóa. Do đó, việc sử dụng diclofenac làm các chế phẩm bên ngoài đã tăng lên gần đây.

Tài liệu phi sáng chế 1 bộc lộ tocopherol axetat là thành phần hoạt hóa-lưu thông máu tiêu biểu, và giảm các tác dụng phụ khi được sử dụng kết hợp với natri diclofenac cho các bệnh nhân thấp khớp, để tạo ra các tác dụng trị bệnh dùng cho bệnh viêm xương khớp, viêm khớp, đau khớp, và tương tự.

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ chế phẩm hữu ích để điều trị viêm và đau chứa diclofenac hoặc muối của nó (0,5 đến 2% trọng lượng), menthol (0,2 đến 1%

trọng lượng), chất làm đặc (0,4% trọng lượng) và các chất phụ tùy ý khác ở dạng hỗn hợp của nước và alkanol thấp.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ chế phẩm chống viêm và giảm đau dạng gel chứa diclofenac hoặc muối của nó, hợp chất cao phân tử không điện ly, este diaxit và rượu thấp, trong đó diclofenac hoặc muối của nó có khả năng hấp phụ dưới da để bộc lộ hoàn toàn tác dụng dược lý và có độ ổn định kéo dài ngay cả khi chứa diclofenac hoặc muối của nó ở hàm lượng cao.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ thuốc dạng lỏng chứa nước kháng viêm và giảm đau để sử dụng bên ngoài mà có khả năng hấp phụ dưới da tốt và tiện lợi và ổn định theo thời gian. Thuốc này chứa diclofenac hoặc muối của nó, este diaxit, rượu thấp và chất nhót với lượng 0,05 đến 0,45% trọng lượng.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ chế phẩm dùng ngoài da chứa natri diclofenac và có độ ổn định và khả năng thẩm thấu qua da tốt.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: CH 699814 B1 (MEPHA AG) 14 May 2010

Tài liệu sáng chế 2: WO 92/07561 A1 (SSP CO., LTD.) 14 May 1992

Tài liệu sáng chế 3: JP 2005-336063 A (DOJIN IYAKU-KAKO CO., LTD.) 08 December 2005

Tài liệu sáng chế 4: JP 6-48939 A (SHISEIDO CO., LTD.) 22 February 1994

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Von H. Bartsch, Fat Sci. Technol. 92 jahrgang Nr. 5 1990, 197-201

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Như được bộc lộ trong tài liệu phi sáng chế 1, việc sử dụng diclofenac và/hoặc muối của nó kết hợp với tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó đã được biết đến là giảm các tác dụng phụ khi natri diclofenac được sử dụng cho các bệnh nhân thấp khớp, và có hiệu quả điều trị cho bệnh viêm xương khớp, viêm khớp, đau khớp, và tương tự. Tuy nhiên, mặc dù diclofenac và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó có thể được bào chế thành dược phẩm theo đường

miệng như là viên nhộng hoặc viên nén, các thuốc này có nhược điểm đó là khi được trộn vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa lượng nước tương đối lớn, dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chuyển thành màu vàng (sự hóa vàng) theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, và không thể duy trì các đặc tính bên ngoài trong suốt, dẫn đến giảm độ ổn định bảo quản.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất kỹ thuật bào chế mà có thể ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao để tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội, trong khi kết hợp diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó thành dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa nước.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu kỹ lưỡng để giải quyết vấn đề nêu trên, và nhận thấy rằng khi axit lactic và/hoặc muối của nó được trộn vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước, có thể ngăn chặn được sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, và tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài. Sáng chế được hoàn thành bằng việc tiến hành nghiên cứu sâu hơn dựa trên phát hiện này.

Tóm lại, sáng chế đề xuất các khía cạnh của sáng chế theo các mục dưới đây.

Mục 1. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, (C) axit lactic và/hoặc muối của nó, và (D) nước.

Mục 2. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục 1, còn chứa (E) menthol.

Mục 3. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục 1 hoặc 2, còn chứa (F) rượu thấp.

Mục 4. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 3, trong đó lượng thành phần (C) là 0,05 đến 1% trọng lượng.

Mục 5. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 4, trong đó lượng thành phần (D) là 15 đến 50% trọng lượng.

Mục 6. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 2 đến 5, trong đó lượng thành phần (E) là bằng hoặc lớn hơn 5% trọng lượng.

Mục 7. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 6, trong đó thành phần (B) là tocopherol axetat.

Mục 8. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 7, mà là chất lỏng hoặc gel.

Mục 9. Phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng của dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài gồm có việc trộn (C) axit lactic và/hoặc muối của nó vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dùng của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và (D) nước.

Hiệu quả của sáng chế

Trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, thậm chí mặc dù diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước đều có mặt cùng nhau, có thể ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, và tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội. Ngoài ra, dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể có độ ổn định bảo quản vượt trội thậm chí khi dược phẩm chứa lượng nước lớn tương đối, ví dụ, bằng hoặc lớn hơn 15% trọng lượng, và do đó, dược phẩm có ít ràng buộc hơn trong việc lập công thức dược, và có thể được sử dụng đối với nhiều công thức dược khác nhau.

Hơn nữa, khi dược phẩm theo sáng chế còn chứa menthol, có thể ngăn chặn được sự kết tủa và độ đục xảy ra khi có mặt diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước, dẫn đến các đặc tính bên ngoài vượt trội với độ trong suốt cao.

Ngoài ra, dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, mà chứa diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, có thể thể hiện hiệu quả kháng viêm vượt trội, và do đó, có thể giảm hoặc chữa một cách hiệu quả bệnh viêm xương khớp, viêm khớp, đau khớp, và bệnh tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế khác biệt ở chỗ dược phẩm chứa (A) diclofenac và/hoặc muối dược dụng của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, (C) axit lactic và/hoặc muối của nó, và (D) nước. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết sau đây.

(A) Diclofenac và/hoặc muối của nó

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa diclofenac và/hoặc muối của nó (sau đây đôi lúc cũng được đề cập là "thành phần (A)") làm thành phần kháng viêm.

Diclofenac được biết đến là hợp chất không chứa steroid cũng được đề cập là 2-(2-(2,6-diclophenylamino)phenyl)axetat.

Trong khi muối của diclofenac không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối dược dụng, các ví dụ của nó bao gồm các muối kim loại kiềm như là muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như là muối canxi; các muối với amoniac; các muối với alkylamin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba như là dimetylamin, dietylamin, trimetylamin, và trietylamin; và các muối với alkanol bậc một, bậc hai hoặc bậc ba như là monoetanolamin, dietanolamin, diisopropanolamin, trietanolamin, và triisopropanolamin. Trong số các chất này, tốt hơn là muối kim loại kiềm, và tốt hơn nữa là muối natri. Các muối dược dụng của diclofenac có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Làm thành phần (A) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, một trong số diclofenac và các muối của nó có thể được lựa chọn và sử dụng đơn lẻ, hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được sử dụng kết hợp. Trong số các thành phần (A), tốt hơn là muối diclofenac, tốt hơn nữa là muối kim loại kiềm của diclofenac, và đặc biệt tốt hơn là natri diclofenac.

Trong khi lượng thành phần (A) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không được giới hạn cụ thể, ví dụ có thể là 0,2 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là 0,5 đến 1,5% trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,7 đến 1,3% trọng lượng.

(B) Tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (B)") cùng với thành phần được mô tả ở trên (A), để tăng cường hiệu quả kháng viêm.

Tocopherol là hợp chất được biết đến như vitamin E. Trong khi tocopherol có thể ở bất kỳ dạng nào trong số các dạng d, l, và dl, tốt hơn là dạng dl. Ngoài ra, trong khi tocopherol có thể ở bất kỳ dạng nào trong số các dạng α , β , γ , và δ , tốt hơn là dạng α .

Trong khi dẫn xuất tocopherol không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối được dụng, các ví dụ của nó bao gồm các este với các axit cacboxylic như là axit axetic, axit nicotinic, và axit succinic, và các dieste với axit photphoric. Trong số các dẫn xuất tocopherol, tốt hơn là este với axit cacboxylic, và tốt hơn nữa là tocopherol axetat.

Trong khi dẫn xuất tocopherol có thể là bất kỳ dạng nào trong số các dạng d, l, và dl, tốt hơn là dạng dl. Ngoài ra, trong khi dẫn xuất tocopherol có thể là dạng bất kỳ trong số các dạng α , β , γ , và δ , tốt hơn là dạng α .

Làm thành phần (B) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, một trong số các tocopherol và các dẫn xuất của nó có thể được lựa chọn và sử dụng đơn lẻ, hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được sử dụng kết hợp. Trong số các thành phần này (B), tốt hơn là dẫn xuất tocopherol, tốt hơn nữa là este của tocopherol với axit cacboxylic, thậm chí tốt hơn nữa là tocopherol axetat, và đặc biệt tốt hơn là d- α -tocopherol axetat, l- α -tocopherol axetat, và dl- α -tocopherol axetat.

Trong khi lượng thành phần (B) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, có thể là từ 0,01 đến 2% trọng lượng, ví dụ, tốt hơn là từ 0,05 đến 1,5% trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,1 đến 1% trọng lượng.

(C) Axit lactic và/hoặc muối của nó

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa axit lactic và/hoặc muối của nó (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (C)"). Việc chứa axit lactic và/hoặc muối của nó có thể ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo

thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao để tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội.

Trong khi muối axit lactic không bị giới hạn cụ thể miễn là muối được dụng, các ví dụ của muối axit lactic bao gồm các muối kim loại kiềm như là muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như là muối canxi và muối magie; và các muối với amoniac. Các muối này của axit lactic có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Làm thành phần (C) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, một trong số axit lactic và các muối của nó có thể được lựa chọn và sử dụng đơn lẻ, hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được sử dụng kết hợp. Trong số các thành phần (C), tốt hơn là axit lactic và muối kim loại kiềm của axit lactic, tốt hơn nữa là axit lactic và natri lactat, và đặc biệt tốt hơn là axit lactic, dựa trên việc cải thiện độ ổn định bảo quản.

Trong khi lượng thành phần (C) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, có thể là 0,01 đến 1,5% trọng lượng, ví dụ, tốt hơn là từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,6% trọng lượng.

(D) Nước

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa nước (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (D)") sao cho thành phần được mô tả ở trên (A) đến (C) đều có mặt trong nước.

Trong khi lượng thành phần (D) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được thiết lập sao cho phù hợp, phụ thuộc vào dạng bào chế, ví dụ, có thể từ 15 đến 50% trọng lượng. Nhìn chung, khi diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó có mặt dưới các điều kiện có lượng nước cao, ví dụ, bằng hoặc lớn hơn 15% trọng lượng, và cụ thể bằng hoặc lớn hơn 20% trọng lượng, xảy ra sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao. Ngược lại, trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, thậm chí khi lượng nước tương đối cao như được mô tả ở trên, có thể ngăn chặn được sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao. Theo hiệu quả của sáng chế, lượng thành phần (D) trong

dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là từ 15 đến 45% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 20 đến 45% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 20 đến 24% trọng lượng, và tốt nhất là từ 20,3 đến 23,3% trọng lượng.

(E) Menthol

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể tùy ý chứa menthol (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (E)"). Việc chứa menthol có thể ngăn chặn độ đục xảy ra với sự có mặt của diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước, dẫn đến các đặc tính bên ngoài vượt trội với độ trong suốt cao. Việc chứa menthol có thể ảnh hưởng mạnh hơn đến cảm giác mát lạnh trên da khi sử dụng, dẫn đến cảm giác dễ chịu khi sử dụng.

Trong khi menthol có thể là dạng bất kỳ trong số các dạng d, l, và dl, tốt hơn là dạng l.

Trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, tinh dầu chứa menthol có thể được sử dụng làm thành phần (E). Trong khi tinh dầu chứa menthol được sử dụng có thể được lựa chọn làm tinh dầu phù hợp từ các tinh dầu đã biết, các ví dụ của nó bao gồm tinh dầu bạc hà, tinh dầu bạc hà cay, và tinh dầu bạc hà lục.

Trong số các thành phần (E), tốt hơn là l-menthol và tinh dầu chứa l-menthol, xét trên hiệu quả ngăn chặn độ đục và sự kết tủa xảy ra với sự có mặt của diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước.

Trong khi lượng thành phần (E) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, có thể bằng hoặc lớn hơn 1% trọng lượng, ví dụ, tốt hơn là 1 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là 3 đến 10% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là 5 đến 10% trọng lượng, và tốt nhất là 5 đến 8% trọng lượng.

(F) Rượu thấp

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể tùy ý chứa rượu thấp (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (F)"). Việc chứa rượu

thấp có thể ngăn chặn độ đục và việc hình thành kết tủa xảy ra với sự có mặt của diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước.

Trong khi rượu thấp không bị giới hạn cụ thể, các ví dụ của nó bao gồm rượu thấp hóa trị một với một đến bốn nguyên tử cacbon, như là etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, và tert-butanol. Trong số các rượu thấp này, tốt hơn là etanol, propanol, isopropanol, và isopropanol, và tốt hơn nữa là etanol, dựa trên việc ngăn chặn hiệu quả độ đục và sự kết tủa xảy ra trong sự có mặt của diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước. Các rượu thấp này có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Trong khi lượng thành phần (F) trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, có thể từ 50 đến 80% trọng lượng, ví dụ, tốt hơn là từ 55 đến 75% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 55 đến 70% trọng lượng.

Các thành phần khác

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể tùy ý chứa các thành phần dược ngoài các thành phần ở trên, miễn là chúng không gây trở ngại đến hiệu quả của theo sáng chế. Trong khi các thành phần dược mà có thể được trộn vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, các ví dụ của nó bao gồm các thuốc kháng viêm như là axit glyxyrrhetic, dikali glyxyrrhizinat, amoni glyxyrrhizinat, và stearyl glyxyrrhizinat; các kháng histamine như là diphenylimidazol, diphenhydramin và muối dược dụng của nó, và clorpheniramin maleat; các chất gây mê cục bộ như là lidocain và muối dược dụng của nó, dibucain và muối dược dụng của nó, và etyl aminobenzoat; các chất hoạt hóa lưu thông máu như là benzyl nicotinat, vanillylamin axit nonanoic, và cồn thuốc ớt đỏ; và các thuốc thảo dược như là cồn thuốc kim sa, chiết xuất vỏ cây Phellodendron amurens, chiết xuất quả dành dành Florida, chiết xuất Aesculus hippocastanum, chiết xuất scopolia, chiết xuất cây cà độc dược, Chiết xuất Angelica acutiloba, chiết xuất gốc rễ Lithospermi, và chiết xuất Zanthoxylum piperitum.

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế cũng có thể chứa bazo như là ba zơ ngâm nước hoặc ba zơ chứa dầu ngoài các thành phần được mô tả ở trên (D) và (F), được công thức thành dạng bào chế mong muốn.

Các ví dụ về các ba zơ ngâm nước ngoài các thành phần (D) và (F) được mô tả ở trên gồm có các rượu polyhydric như là glyxeron, propylen glycol, dipropylen glycol, và butylen glycol.

Các ví dụ về ba zơ chứa dầu gồm có các dầu không cực và các dầu có cực. Các ví dụ cụ thể về các dầu không cực gồm có các hydrocacbon như là các parafin và các isoparaffin; và các hydrocacbon không bão hòa và sáp. Các ví dụ cụ thể về các dầu có cực gồm có các este axit monocarboxylic béo, chất béo trung tính, các dieste axit dicarboxylic béo, các este glycol alkylen axit dicarboxylic béo, và các axit béo cao hơn.

Ngoài các thành phần được mô tả ở trên, dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể còn tùy ý chứa các phụ gia khác thông thường được sử dụng trong các dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài. Các ví dụ về các phụ gia này gồm có chất điều chỉnh pH, chất hoạt tính bề mặt, chất nhũ hóa, chất hòa tan, chất khử trùng, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm ổn định, chất tạo chelat, chất cô đặc, dầu thơm, và chất tạo màu. Trong khi chất cô đặc mà có thể được trộn vào trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, các ví dụ của nó bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, cacboxyvinyl polime, axit hyaluronid, và gôm xanthan.

Độ pH

Trong khi pH của dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được thiết lập sao cho phù hợp trong khoảng mà dược phẩm có thể được áp dụng qua da, pH có thể là 3,0 đến 9,0, ví dụ, tốt hơn là 4,0 đến 9,0, và tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 9,0.

Dạng bào chế

Trong khi dạng bào chế của dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể áp dụng qua da, các ví dụ của nó bao gồm các chất lỏng (gồm có nước xức ngoài da, bình phun, sol khí, và

nhũ tương), bột, dầu cao, kem, gel, và miếng đắp. Trong số các chất này, tốt hơn là các chất lỏng hoặc gel. Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được điều chế theo các dạng bào chế này, bằng cách sử dụng các phụ gia khác phù hợp cho dạng bào chế, ví dụ, tương ứng với các phương pháp đã biết được mô tả trong General Rules for Preparations trong dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16.

Cách sử dụng

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế được sử dụng bằng cách sử dụng bên ngoài đến vị trí cục bộ (da) chỗ vùng đau. Trong khi liều lượng của dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế được thiết lập sao cho phù hợp dựa trên vị trí áp dụng, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng có thể được chữa trị, và tương tự, lượng mong muốn là lượng diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó được áp dụng trên liều lượng, trên cm^2 của vị trí cục bộ áp dụng, là xấp xỉ khoảng 10 đến 500 mg.

Dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc kháng viêm để sử dụng bên ngoài, cho mục đích chữa trị vết thương ở vai gây ra bởi các chứng cứng vai, đau khớp, đau lưng dưới, đau cơ, viêm bao gân (đau ở các tay và cổ tay), đau ở các khuỷu tay (như là khuỷu tay quần vợt), đau vết thâm, đau bong gân, đau gãy xương, đau dây thần kinh, bệnh viêm xương khớp, viêm khớp, và tương tự.

2. Phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao trong dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và (D) nước. Cụ thể, phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng theo sáng chế khác biệt ở chỗ nó bao gồm việc trộn (C) axit lactic và/hoặc muối của nó vào dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và (D) nước. Trong phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng theo sáng chế, các loại hoặc lượng thành phần được sử dụng, pH hoặc dạng bào chế của dược phẩm dùng để

sử dụng bên ngoài, và v.v. được mô tả trong phần "1. Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài" trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sau đây sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng việc tham khảo các ví dụ, nhưng không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ kiểm tra 1

Các dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài của các chế phẩm được thể hiện trên các bảng 1 và 2 được điều chế. Cụ thể, các lượng xác định của natri diclofenac và l-menthol (chỉ trong các ví dụ 1 và 2) được thêm vào và được hòa tan với lượng xác định etanol, và lượng xác định tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat) và lượng xác định axit lactic hoặc natri lactat cũng được thêm vào và khuấy. Tiếp đó, các lượng xác định nước và hydroxypropylxenluloza (chỉ trong ví dụ 2) được thêm vào và khuấy, do đó thu được dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài (làm các chất lỏng trong các ví dụ ngoại trừ ví dụ 2, và làm gel trong ví dụ 2).

Từng dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài thu được được bảo quản tại 60°C trong vòng 1 tuần dưới điều kiện kín sáng. Đặc tính bên ngoài của từng dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài trước và sau khi bảo quản được đánh giá bằng mắt thường. Cụ thể, các đặc tính bên ngoài được đánh giá tương ứng với các tiêu chí xác định sau đây:

Tiêu chí xác định đối với các đặc tính bên ngoài

- A: không đục, không màu và trong suốt.
- B: đục nhưng không màu, và quan sát được sắc vàng.
- C: đục, và quan sát được sắc vàng tương đương PANTONE 712C.
- D: đục, và quan sát được sắc vàng tương đương PANTONE 713C.
- E: đục, và quan sát được sắc vàng tương đương PANTONE 714C hoặc 715C.

Cần lưu ý rằng PANTONE 712C, 713C, 714C, và 715C là các số mẫu màu trong các mẫu màu Formula Guide Solid Coated được công bố bởi Pantone LLC, và tất cả các sắc vàng giả thiết, với các sắc độ vàng tăng dần theo thứ tự 712C<713C<714C<715C.

Các kết quả thu được được thể hiện trên các bảng 1 và 2. Khi natri diclofenac và tocopherol axetat có mặt cùng với nước, quan sát được sự hóa vàng sau khi bảo quản (các ví dụ so sánh 1 đến 3). Cụ thể, trong ví dụ so sánh 1, cũng quan sát được sự hình thành kết tủa. Ngoài ra, khi axit axetic có mặt cùng với natri diclofenac và tocopherol axetat với nước, quan sát được sự hóa vàng sau khi bảo quản (ví dụ so sánh 2). Mặt khác, khi axit lactic hoặc natri lactat có mặt cùng với natri diclofenac và tocopherol axetat với nước, không quan sát được sự thay đổi sắc màu nào sau khi bảo quản, và ngăn chặn sự hóa vàng (các ví dụ 1 đến 10). Ngoài ra, khi axit lactic và menthol có mặt cùng với natri diclofenac và tocopherol axetat với nước, ngăn chặn được độ đục, và duy trì trạng thái không màu và trong suốt thậm chí sau khi bảo quản (các ví dụ 1 và 2).

Bảng 1

	Các ví dụ									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tocopherol axetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Axit lactic	0,6	0,6	0,6	0,3	0,3	0,15	0,15	0,05	0,05	-
Natri lactat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3
Axit axetic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
l-Menthol	5,0	5,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanol	70,0	70,0	70,0	70,0	55,0	70,0	55,0	70,0	55,0	70,0
Hydroxypropylxenluloza	-	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Nước tinh chế	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 lượng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Các đặc tính bên ngoài trước khi bảo quản	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B
Các đặc tính bên ngoài sau khi bảo quản	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B

Trong bảng này, lượng của từng thành phần là "% trọng lượng".

Bảng 2

	Các ví dụ so sánh			
	1	2	3	4
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0

Tocopherol axetat	0,1	0,1	0,1	0,1
Axit lactic	-	-	-	-
Natri lactat	-	-	-	-
Axit axetic	-	-	-	0,3
l-Menthol	-	-	-	-
Etanol	70,0	55,0	50,0	70,0
Hydroxypropylxenluloza	-	-	-	-
Nước tinh chế	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng lượng	100	100	100	100
Các đặc tính bên ngoài trước khi bảo quản	B	B	B	B
Các đặc tính bên ngoài sau khi bảo quản	E	E	E	D

Trong bảng này, lượng của từng thành phần là "% trọng lượng".

Các ví dụ bào chế

Các dược phẩm dùng để sử dụng bên ngoài của các chế phẩm được thể hiện trên bảng 3 (như các chất lỏng trong các ví dụ bào chế 1, 3 và 5, và gel trong các ví dụ bào chế 2, 4 và 6) được điều chế. Tất cả dược phẩm thu được để sử dụng bên ngoài có các đặc tính bên ngoài vượt trội không màu và trong suốt, và không quan sát được sự hóa vàng hoặc độ đục thậm chí sau khi bảo quản ở 60°C trong vòng 1 tuần.

Bảng 3

	Các ví dụ bào chế					
	1	2	3	4	5	6
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Axit lactic	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
l-Menthol	3,0	3,0	5,0	5,0	7,0	7,0
Tocopherol axetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Vanillylamin axit nonanoic	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Benzyl nicotinat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Etanol	70,0	60,0	70,0	60,0	70,0	60,0
Propylen Glycol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Hydroxypropylxenluloza	-	3,0	-	3,0	-	3,0
Nước	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng lượng	100	100	100	100	100	100

Trong bảng này, lượng của từng thành phần là "% trọng lượng".

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, (B) tocopherol và/hoặc tocopherol axetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (C) axit lactic và/hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 1,5% trọng lượng, (F) ít nhất một rượu thấp được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, và tert-butanol với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 80% trọng lượng, và (D) nước.
2. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa (E) menthol.
3. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (F) là etanol.
4. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 2 hoặc 3, trong đó lượng thành phần (E) là bằng hoặc lớn hơn 5% trọng lượng.
5. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này là chất lỏng hoặc gel.
6. Phương pháp ngăn chặn sự hóa vàng của dược phẩm để sử dụng bên ngoài bao gồm việc trộn (C) axit lactic và/hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 1,5% trọng lượng vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, (B) tocopherol và/hoặc tocopherol axetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (F) ít nhất một rượu thấp được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, và tert-butanol với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 80% trọng lượng, và (D) nước.