



(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)



1-0027505

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

(21) 1-2016-04049

(22) 26/03/2015

(86) PCT/JP2015/059327 26/03/2015

(87) WO 2015/151991 A1 08/10/2015

(30) 2014-070679 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 KẾT TỦA CỦA NATRI DICLOFENAC

(57) Sáng chế đề cập đến kỹ thuật bào chế để ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra độ ổn định vượt trội, thậm chí khi diclofenac và/hoặc muối của nó và axit lactic và/hoặc muối của nó được có mặt cùng nhau.

Cách thức giải quyết vấn đề

Việc sử dụng menthol kết hợp với diclofenac và/hoặc muối của nó và axit lactic và/hoặc muối của nó với lượng bằng 1% trọng lượng hoặc lớn hơn có thể ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra độ ổn định vượt trội.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó và axit lactic và/hoặc muối của nó, trong đó ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó, và tạo ra độ ổn định 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 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 tương tự ở trên, các thuốc 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 thuốc 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, Tuy nhiên, diclofenac có nhược điểm đó là vì khả năng hấp thụ qua da kém, nó không thể hiện được đầy đủ tác dụng kháng viêm ban đầu khi sử dụng qua da.

Các kỹ thuật bào chế khác nhau đã được tiến hành nghiên cứu trong quá khứ để cải thiện khả năng hấp thụ qua da, hoặc cải thiện hiệu quả thuốc của nó. Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ khả năng hấp thụ qua da của diclofenac hoặc muối của nó bằng cách thêm rượu và este cacboxylat và/hoặc axit cacboxylic vào chế phẩm để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac hoặc muối của nó. Tài liệu sáng chế 2 cũng bộc lộ rằng hiệu quả giảm đau được cải thiện bằng cách kết hợp

0,5 đến 1,5% trọng lượng diclofenac hoặc muối được dụng của nó và 5 đến 15% trọng lượng của chất làm lạnh vào trong được phẩm để sử dụng bên ngoài.

CH 699814 B1 bộc lộ được phẩm dùng tại chỗ dạng thuốc xịt chứa diclofenac với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2% trọng lượng hoặc muối được dụng của nó, một lượng nhỏ chất làm dày và menthol trong dung dịch rượu dạng nước. Được phẩm này dễ xịt, thấm nhanh vào da, tạo hiệu ứng làm mát và mùi dễ chịu.

JP 7-285887 A bộc lộ nền thạch cao có tính ổn định lão hóa cao như khả năng giữ hình dạng, khả năng giữ nước, và tính ổn định nhiệt bằng cách kết hợp nền thạch cao chứa polyme tan được trong nước là thành phần nền với hợp chất zirconi là chất liên kết ngang.

WO 2010/87947 A2 bộc lộ các dung dịch của diclofenac, carbamazepin và benzydamin, ở các nồng độ trị liệu mong muốn và các dung dịch ổn định trong thời gian dài ở nhiệt độ trong phòng.

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế chưa qua xét nghiệm Nhật Bản số 10-182450

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế chưa qua xét nghiệm Nhật Bản số 2011-074032

Tài liệu sáng chế 3: CH 699814 B1

Tài liệu sáng chế 4: JP 7-285887 A

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/87947 A2

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Cùng với sự gia tăng về số lượng của người bị các chứng cứng vai, đau cơ, đau khớp, và các vấn đề tương tự, nhu cầu tăng lên đối với chế phẩm bên ngoài mà có thể thể hiện tác dụng kháng viêm vượt trội, và mong muốn phát triển kỹ thuật bào chế để cải thiện nhiều hơn khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó. Do đó, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu kỹ

thuật bào chế để cải thiện khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó, và do đó nhận thấy rằng axit lactic và/hoặc muối của nó có thể cải thiện khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó, như thể hiện trong ví dụ kiểm tra 3 dưới đây. Tuy nhiên, tác giả sáng chế gặp một vấn đề mới đó là khi diclofenac và/hoặc muối của nó và bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic và/hoặc muối của nó cùng có mặt, diclofenac và/hoặc muối của nó hình thành kết tủa, điều này ảnh hưởng đến độ ổn định của dược phẩm. Trong khi công thức dược chứa lượng lớn rượu thấp, hoặc công thức dược chứa rượu hóa trị cao hoặc dầu có cực có hiệu quả ngăn chặn kết tủa này của diclofenac và/hoặc muối của nó, các công thức dược này có nhược điểm tác động có hại đến cảm giác khi sử dụng, hoặc có nhiều ràng buộc trong việc lập công thức dược.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất kỹ thuật bào chế để ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra độ ổn định vượt trội, thậm chí khi diclofenac và/hoặc muối của nó và axit lactic và/hoặc muối của nó cùng có mặt.

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 việc sử dụng menthol cùng với diclofenac và/hoặc muối của nó và bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic và/hoặc muối của nó có thể ngăn chặn được sự kết tủa diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra độ ổn định bảo quản vượt trội trong dược phẩm 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 để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối dược dụng của nó, (B) bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic và/hoặc muối của nó, và (C) menthol,

Mục 2. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo mục 1, còn chứa (D) nước.

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

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

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

Mục 6. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 5, trong đó lượng thành phần (E) là 30 đến 90% trọng lượng,

Mục 7. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 1 đến 6, mà là chất lỏng hoặc gel.

Mục 8. Phương pháp ngăn chặn sự kết tủa diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó, phương pháp bao gồm việc trộn (C) menthol vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó và (B) bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng của axit lactic và/hoặc muối của nó.

Hiệu quả của sáng chế

Trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, thậm chí mặc dù diclofenac và/hoặc muối của nó cùng với lactic và/hoặc muối của nó, ngăn chặn được sự kết tủa diclofenac và/hoặc muối của nó, sao cho dược phẩm để sử dụng bên ngoài có thể thể hiện các đặc tính bên ngoài tốt, và có độ ổn định vượt trội, Ngoài ra, trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, việc chứa menthol có thể ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó để đạt sự ổn định, và do đó trong công thức của dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, lượng rượu thấp có thể được giảm (ví dụ, bằng hoặc nhỏ hơn 80% trọng lượng), hoặc ví dụ, rượu nhiều lần hoặc dầu có cực không thể được sử dụng. Do đó, dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có ít ràng buộc trong việc lập công thức được, và có thể được sử dụng cho nhiều công thức được khác nhau.

Ngoài ra, dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế đề xuất việc cải thiện hiệu quả khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó, và

do đó, có thể thể hiện hiệu quả kháng viêm vượt trội, và làm giảm hoặc chữa hiệu quả các chứng cứng vai, đau cơ, đau khớp, và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Chế phẩm để sử dụng bên ngoài

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế khác biệt ở chỗ dược phẩm này chứa (A) diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó, bằng hoặc lớn hơn (B) 0,1% trọng lượng axit lactic và hoặc muối của nó, và (C) menthol. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn sau đây.

(A) Diclofenac và/hoặc muối của nó

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa diclofenac và/hoặc muối của nó (sau đây đôi khi 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 làm 2-(2-(2,6-diclophenylamino)phenyl)axetat.

Trong khi muối của diclofenac không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối được 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 được dụng của diclofenac có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Làm thành phần (A) trong dược phẩm 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 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) Axit lactic và/hoặc muối của nó

Dược phẩm 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 (B)").

Trong khi muối axit lactic không bị giới hạn cụ thể miễn là muối được dùng, 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 (B) trong dược phẩm 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 (B), 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 tốt hơn khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó, cùng với hiệu quả ngăn chặn kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó.

Trong khi lượng thành phần (B) trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể là bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 5% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 4% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 0,1 đến 3% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn nữa là 0,1 đến 1% trọng lượng, dựa trên việc cải thiện tốt hơn khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó, cùng với hiệu quả ngăn chặn kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó.

(C) Menthol

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể tùy ý chứa menthol (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (C)"). Việc chứa menthol có thể ngăn chặn sự kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó, xảy ra với sự có mặt của diclofenac và/hoặc muối của nó và bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic và/hoặc muối của nó, điều này tạo ra độ ổn định vượt trội trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài. Ngoài ra, việc chứa menthol cũng có thể cải thiện tốt hơn khả năng hấp thụ qua da của diclofenac và/hoặc muối của nó, thông qua tương tác bằng hoặc lớn hơn 0,1% axit lactic và/hoặc muối của nó. Ngoài ra,

việc chứa menthol cũng 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 để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, tinh dầu chứa menthol có thể được sử dụng làm thành phần (C). 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 (C), tốt hơn là l-menthol và tinh dầu chứa l-menthol, dựa trên việc cải thiện tốt hơn khả năng hấp thụ qua của diclofenac và/hoặc muối được dụng của nó.

Trong khi lượng thành phần (C) trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, có thể là 1% trọng lượng hoặc lớn hơn, 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, dựa trên việc ngăn chặn kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó.

(D) Nước

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

Trong khi lượng thành phần (D) trong dược phẩm 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 bằng hoặc lớn hơn 15% trọng lượng, và cụ thể bằng hoặc lớn hơn 20% trọng lượng, xảy ra sự hình thành kết tủa. Ngược lại, trong dược phẩm 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 kết tủa của diclofenac và/hoặc muối của nó. Theo hiệu quả của sáng chế, lượng thành phần (D) trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là từ 10 đến 40% trọng

lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 40% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 15 đến 39% trọng lượng, và tốt nhất là từ 20 đến 38,9% trọng lượng.

(E) Rượu thấp

Dược phẩm 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 (E)"), ví dụ, cải thiện độ hòa tan trong nước của các thành phần được chứa trong dược phẩm.

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 (E) trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được thiết lập để phù hợp phụ thuộc vào dạng bào chế và tương tự, ví dụ, có thể từ 30 đến 90% trọng lượng. Trong chế phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, việc chứa các thành phần (A) đến (C) ở trên cải thiện độ hòa tan trong nước của diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra kết tủa không giống nhau, dẫn đến việc giảm lượng rượu thấp được chứa. Theo hiệu quả của sáng chế, khi thành phần (E) được chứa trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, lượng thành phần (E), tốt hơn là từ 45 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 75% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 55 đến 70% trọng lượng.

Các thành phần khác

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế cũng có thể chứa bazơ như là bazơ ngậm nước hoặc bazơ chứa dầu ngoài các thành phần được mô tả ở trên (D) và (E), được công thức hóa thành dạng bào chế mong muốn.

Các ví dụ về các bazơ ngậm 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 bazơ 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. Ví dụ, các dầu có cực thông thường được sử dụng để cải thiện khả năng hòa tan trong nước của các thành phần hòa tan chất béo; tuy nhiên, việc chứa các thành phần (A) đến (C) trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế cải thiện khả năng hòa tan trong nước của diclofenac và/hoặc muối của nó để tạo ra kết tủa không giống nhau, và do đó, dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được công thức hóa thực chất không chứa dầu có cực. Theo hiệu quả của sáng chế, một phương án tốt hơn của dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể là thực chất không có dầu có cực. Trong bản mô tả, việc diễn tả “thực chất không có dầu có cực” có nghĩa là lượng dầu có cực là sao cho không ảnh hưởng đến khả năng hòa tan trong nước của diclofenac và/hoặc muối của nó, và cụ thể có nghĩa là lượng dầu có cực là bằng hoặc ít hơn 5% trọng lượng, tốt hơn là bằng hoặc ít hơn 3% trọng lượng, và tốt hơn nữa là bằng 0% trọng lượng.

Dược phẩm 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 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 glycyrrhetic, dikali glycyrrhizinat, amoni glycyrrhizinat, và stearyl glycyrrhizinat; các kháng histamin 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 amurense*, 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 *Lithospermum*, và chiết xuất *Zanthoxylum piperitum*.

Ngoài các thành phần được mô tả ở trên, dược phẩm 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 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 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 polyme, axit hyaluronic, và gôm xanthan.

Độ pH

Trong khi độ pH của dược phẩm 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, ví dụ, độ pH có thể là 3,0 đến 9,0, tốt hơn là 4,0 đến 9,0, và tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 8,5.

Dạng bào chế

Trong khi dạng bào chế của dược phẩm 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 xúc 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 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 Quy tắc chung để bào chế (General Rules for Preparations) trong dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 16.

Cách sử dụng

Dược phẩm 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 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 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 kết tủa

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 để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối dược 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 để sử dụng bên ngoài chứa (A) diclofenac và/hoặc muối dược 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, độ pH hoặc dạng bào chế của dược phẩm để sử dụng bên ngoài, và v.v. được mô tả trong phần "1. Chế phẩm để sử dụng bên ngoài" trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sau đây sẽ được mô tả chi tiết 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 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 được thêm vào và được hòa tan với lượng xác định ethanol hoặc isopropanol, và sau đó lượng xác định axit lactic cũng được thêm vào và khuấy. Tiếp đó, các lượng xác định nước và hydroxypropylxenluloza (chỉ trong ví dụ 3) được thêm vào và khuấy, do đó thu được dược phẩm để sử dụng bên ngoài (làm các chất lỏng trong các ví dụ ngoại trừ ví dụ 3, và làm gel trong ví dụ 3).

Các đặc tính bên ngoài của từng được phẩm để sử dụng bên ngoài sử dụng ngay sau khi điều chế được đánh giá và ngoài ra, các đặc tính bên ngoài của từng được phẩm để sử dụng bên ngoài sử dụng sau khi bảo quản tại 25°C trong vòng 3 ngày dưới điều kiện kín sáng cũng được đánh giá. 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: trạng thái hòa tan cực kỳ tốt không có sự hình thành kết tủa.

B: trạng thái hòa tan tốt theo sau bởi sự hình thành kết tủa nhẹ, không đáng lo ngại trong thực tế.

C: trạng thái hòa tan không đầy đủ đối với việc sử dụng thực tế, theo sau bởi sự hình thành kết tủa nhìn được bằng mắt thường.

D: trạng thái không hòa tan theo sau bởi kết tủa rõ rệt.

Các kết quả thu được được thể hiện trên các bảng 1 và 2. Các kết quả cho thấy sự hình thành kết tủa không được quan sát khi natri diclofenac và axit lactic không có mặt cùng nhau, và khi natri diclofenac và bằng hoặc ít hơn axit lactic cùng có mặt (các ví dụ quy chiếu 1 và 2); ngược lại sự hình thành rõ rệt kết tủa được quan sát ngay sau khi điều chế hoặc sau khi bảo quản 3 ngày khi natri diclofenac và bằng hoặc lớn hơn 0,1% axit lactic cùng có mặt, và không chứa l-menthol (các ví dụ so sánh 1 đến 6). Mặt khác, khi chứa l-menthol cùng với natri diclofenac và bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic, ngăn chặn được sự hình thành kết tủa ngay sau khi điều chế hoặc bảo quản 3 ngày (các ví dụ 1 đến 9). Cụ thể, khi chứa bằng hoặc lớn hơn 5% trọng lượng l-menthol cùng với natri diclofenac và bằng hoặc lớn hơn 0,1% trọng lượng axit lactic, thu được hiệu quả ngăn chặn sự hình thành kết tủa, dẫn đến trạng thái hòa tan cực kỳ tốt.

Bảng 1

	Các ví dụ								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Axit lactic	0,1	0,15	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6	0,6	0,3
l-Menthol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0	3,0
Etanol	55	55	60	60	-	70	-	55	60
Isopropanol	-	-	-	-	55	-	70	-	-

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
Tổng lượng	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	6,20	6,06	5,53	5,82	5,41	5,35	5,35	4,99	5,76
Các đặc tính bên ngoài ngay sau khi điều chế	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Các đặc tính bên ngoài ngay sau khi bảo quản 3 ngày	A	A	A	A	A	A	A	A	B

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

Bảng 2

	Các ví dụ quy chiếu		Các ví dụ so sánh					
	1	2	1	2	3	4	5	6
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Axit lactic		0,05	0,1	0,15	0,3	0,3	0,6	0,6
l-Menthol	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanol	55	55	55	55	55	60	55	70
Isopropanol								
Hydroxypropylxenluloza								
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
Tổng lượng	100	100	100	100	100	100	100	100
Độ pH	8,16	6,46	5,95	6,02	5,42	5,44	4,98	5,28
Các đặc tính bên ngoài ngay sau khi điều chế	A	A	A	D	D	D	D	D
Các đặc tính bên ngoài ngay sau khi bảo quản 3 ngày	A	A	D	D	D	D	D	D

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

Ví dụ kiểm tra 3

Các dược phẩm để sử dụng bên ngoài (ở dạng các chất lỏng) của chế phẩm được thể hiện trên bảng 3 được điều chế. Việc kiểm tra sau đó được thực hiện để đánh giá khả năng hấp thụ qua da của từng dược phẩm để sử dụng bên ngoài. YMP (Yucatan Micropig) skin (Charles River Japan) được làm đông tại

-30°C được đặt tại nhiệt độ phòng khoảng 30 phút và được làm tan bằng, mỡ và các miếng thịt dưới da sau đó được loại bỏ, và nguyên liệu thu được được sử dụng làm da thử nghiệm. Da thử nghiệm được nạp vào trong buồng khuếch tán Franz (kích cỡ thấm hiệu quả: khoảng 25 mm; kính), r được nạp với dung dịch đậm 0,2 M PBS (pH 7,4), và buồng khuếch tán Franz được ngâm trong nước ấm ở $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Sau khi nhiệt độ của buồng khuếch tán Franz đạt đến $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 1 g của từng được phẩm để sử dụng bên ngoài được sử dụng đến phần biểu bì của da thử nghiệm, và duy trì ở $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ trong vòng 5 giờ. Sau 3 và 5 sử dụng được phẩm để sử dụng bên ngoài, 0,5 ml dung dịch đậm PBS trong chất nhận được lấy ra làm mẫu, và nồng độ diclofenac trong dung dịch đậm PBS được đo bằng sắc ký lỏng, để tính toán lượng natri diclofenac được thấm qua da thử nghiệm (lượng khả năng hấp thụ qua da của natri diclofenac, μg). Cần lưu ý rằng tất cả da thử nghiệm được sử dụng trong thử nghiệm này đều lấy từ nguồn giống nhau.

Các kết quả thu được được thể hiện trên Bảng 3. Có thể nhận thấy rõ ràng từ bảng 3, khi chứa axit lactic cùng với natri diclofenac và l-menthol (ví dụ 10), lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac tăng lên đáng kể, so sánh với trường hợp không chứa axit lactic (ví dụ so sánh 7), Mặt khác, khi chứa axit axetic cùng với natri diclofenac và l-menthol (ví dụ so sánh 8), lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac không tăng lên như trong trường hợp sử dụng axit lactic. Ngoài ra, khi không chứa l-menthol thậm chí mặc dù chứa natri diclofenac và axit lactic (ví dụ so sánh 9), lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac không tăng. Các kết quả trên đây cho thấy rằng việc tăng lên đáng kể lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac đạt được nhờ việc chứa natri diclofenac, l-menthol, và axit lactic trong mỗi tương quan không tách rời.

Bảng 3

	Ví dụ	Các ví dụ so sánh		
	10	7	8	9
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0	1,0
Axit lactic	0,5	-	-	0,5
l-Menthol	5,0	5,0	5,0	-
Axit axetic	-	-	0,5	-

Propylen Glycol	7,0	7,0	7,0	7,0
Etanol	66,5	66,5	66,5	66,5
Nước tinh chế	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng lượng	100	100	100	100
Độ pH	5,54	8,48	5,90	5,42
Lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac (lượng thấm sau 3 giờ) (µg)	40,61	0	21,12	0
Lượng hấp thụ qua da của natri diclofenac (lượng thấm sau 5 giờ) (µg)	204,85	84,71	54,38	5,42

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

Các ví dụ bào chế

Các dược phẩm để sử dụng bên ngoài của chế phẩm được thể hiện trên bảng 4 (là 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. Trong tất cả các dược phẩm để sử dụng bên ngoài thu được, khả năng hấp thụ qua da của natri diclofenac là vượt trội, và cũng ngăn chặn được sự hình thành kết tủa, và do đó, tạo ra độ ổn định vượt trội.

Bảng 4

	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
Vanillylamit 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) natri diclofenac, (B) axit lactic và/hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (C) menthol, (D) nước với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 40% trọng lượng, và (E) 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 75% trọng lượng, và có độ pH là 4,0 đến 9,0 (ngoại trừ trường hợp chứa hợp chất ziricon mà có chức năng làm chất cho ion ziricon).
2. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1, trong đó lượng thành phần (C) là 1% trọng lượng hoặc lớn hơn.
3. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là chất lỏng hoặc gel.
4. Phương pháp ngăn chặn sự kết tủa của natri diclofenac, phương pháp này bao gồm bước trộn (C) menthol vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) natri diclofenac, (B) axit lactic và/hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (D) nước với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 40% trọng lượng, và (E) 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 75% trọng lượng, và có độ pH là 4,0 đến 9,0 (ngoại trừ trường hợp chứa hợp chất ziricon mà có chức năng làm chất cho ion ziricon).