



(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



1-0027507

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

-
- (21) 1-2016-04048 (22) 26/03/2015
(86) PCT/JP2015/059323 26/03/2015 (87) WO 2015/151990 A1 08/10/2015
(30) 2014-070678 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, PHƯƠNG PHÁP NGĂN CHẶN SỰ ĐỤC VÀ SỰ KẾT TỦA TRONG DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP GIẢM SỰ HÓA VÀNG CỦA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kỹ thuật bào chế mà có thể ngăn chặn độ đục và sự hình thành kết tủa để tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội, trong khi kết hợp diclofenac và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa nước. Cách thức giải quyết vấn đề

Khi menthol được trộn vào trong dược phẩm 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 độ đục và sự hình thành kết tủa do diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và có thể tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội của dược phẩm để sử dụng bên ngoài.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm 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 được độ đục và sự hình thành kết tủa.

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.

JP 2004-115525 A bộc lộ chất mang dùng để điều trị giảm đau và chống viêm, chất mang này chứa hỗn hợp eutectic dạng lỏng bao gồm hai hoặc nhiều hợp chất kỵ nước. Hợp chất eutectic chứa camphor và menthol, còn chứa các glyxerol este, các silicon, hoặc các tocopherol.

JP 3-161435 A bộc lộ thuốc đắp làm từ chất nền và thuốc mỡ ngậm nước, được cải thiện cả về hiệu quả và độ dính cũng như cảm giác khi sử dụng, trong

đó chất nền có độ thấm ẩm nhất định bao gồm dạng tấm với các màng polyme và các tấm xốp được tích hợp.

JP 2005-336063 A bộc lộ được phẩm lỏng dạng nước dùng để giảm đau và chống viêm để sử dụng bên ngoài để sử dụng và có độ hấp thụ qua da rất tốt và ổn định theo thời gian.

JP 6-48939 A bộc lộ chế phẩm dùng ngoài da chứa natri diclofenac có tính ổn định và độ thấm qua da rất tốt.

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 dùng của nó, một lượng nhỏ chất làm dày và menthol trong dung dịch rượu dạng nước. Dược phẩm này dễ xịt, thấm nhanh vào da, tạo hiệu ứng làm mát và mùi dễ chịu.

JP 2011-88862 A bộc lộ tấm dán chứa natri diclofenac, l-menthol, nước và chất tương tự, và chỉ ra rằng tocopherol axetat và chất tương tự có thể được sử dụng làm chất chống oxy hóa.

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 trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 2004-115525 A

Tài liệu sáng chế 2: JP 3-161435 A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2005-336063 A

Tài liệu sáng chế 4: JP 6-48939 A

Tài liệu sáng chế 5: CH 699814 B1

Tài liệu sáng chế 6: JP 2011-88862 A

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 được 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 để sử dụng bên ngoài chứa lượng nước tương đối lớn, chúng không thể được hòa tan, và gây ra độ đục hoặc hình thành kết tủa.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất kỹ thuật bào chế mà có thể ngăn chặn độ đục và sự hình thành kết tủa để tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội, trong khi kết hợp diclofenac và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó vào trong dược phẩm 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 menthol được vào trong dược phẩm 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 độ đục và sự hình thành kết tủa do diclofenac và/hoặc muối của nó và tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và có thể tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài. Các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng mặc dù dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa diclofenac và/hoặc muối của nó, tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, và nước chuyển thành màu vàng (sự hóa vàng) theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, sự hóa vàng này có thể được giảm bằng cách trộn menthol vào 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 được dụng của nó, (B) tocopherol và/hoặc dẫn xuất của nó, (C) menthol, và (D) nước.

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

Mục 3. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo mục 1 hoặc 2, trong đó lượng thành phần (C) là bằng hoặc lớn hơn 3% trọng lượng.

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 (D) là 15 đến 45% trọng lượng.

Mục 5. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số các mục 2 đến 4, trong đó lượng thành phần (E) là bằng hoặc lớn hơn 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 thành phần (B) là tocopherol axetat.

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 độ đục và sự kết tủa trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài, phương pháp này bao gồm bước trộn (C) menthol vào trong dược phẩm 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.

Mục 9. Phương pháp giảm sự hóa vàng của dược phẩm để sử dụng bên ngoài, phương pháp bao gồm bước trộn (C) menthol vào trong dược phẩm 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 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 độ đục hoặc hình thành kết tủa, và tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội. Ngoài ra, dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, thậm chí khi dược phẩm chứa lượng nước lớn tương đối, ví dụ, bằng hoặc lớn hơn 15% trọng lượng, có thể ngăn chặn độ đục và sự hình thành kết tủa một cách hiệu quả, và có thể tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội, để dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có ít ràng buộc hơn trong việc

lập công thức được và có thể được sử dụng cho nhiều việc công thức được khác nhau. Ngoài ra, khi được phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế, sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao cũng có thể được giảm.

Ngoài ra, được phẩm 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. Chế phẩm để sử dụng bên ngoài

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

(A) Diclofenac và/hoặc muối của nó

Được 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 muối được dụng, các ví dụ 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 etanolmonoetanolamin, etanoldietanolamin, 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 bị giới hạn cụ thể, có thể từ 0,2 đến 2% trọng lượng, ví dụ, 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 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 (A) được mô tả ở trên, để tăng cường tác dụng 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 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 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) Menthol

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế chứa menthol (sau đây đôi khi được đề cập là "thành phần (C)"). Việc chứa menthol có thể ngăn chặn độ đục và sự hình thành kết tủa, và có thể tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội. Việc chứa menthol cũng có thể giảm sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ 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 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, xét trên hiệu quả ngăn chặn độ đục và sự hình thành kết tủa, và thậm chí giảm một cách hiệu quả sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao.

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 bằng hoặc lớn hơn 1% trọng lượng, ví dụ, và tốt hơn là từ 1 đến 15% trọng lượng. Xét theo khía cạnh ngăn chặn hiệu quả hơn độ đục và sự hình thành kết tủa, và thậm chí giảm một cách hiệu quả sự hóa vàng xảy ra theo thời gian hoặc dưới điều kiện nhiệt độ cao, lượng thành phần (C), tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là 3 đến 15% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là 3 đến 10% trọng lượng, và tốt nhất là 5 đến 10% trọng lượng.

(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 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 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 độ đục và sự hình thành kết tủa, và tạo ra các đặc tính bên ngoài vượt trội. 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 15 đến 45% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 40% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 18 đến 36% trọng lượng, và tốt nhất là từ 18,9 đến 28,9% 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)"). Việc chứa rượu thấp thậm chí có thể ngăn chặn hiệu quả độ đục và sự hình thành kết tủa.

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 không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, có thể bằng hoặc lớn hơn 45% trọng lượng. Dựa trên việc ngăn chặn hiệu quả độ đục và sự hình thành kết tủa, lượng thành phần (E) có thể bằng hoặc lớn hơn 50% trọng lượng, tốt hơn là từ

50 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 55 đến 80% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 60 đến 75% trọng lượng, và tốt nhất là 65 đến 75% trọng lượng.

Các thành phần khác

Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể tùy ý chứa các thành phần được 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 được 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 glyxyrrhetic, đikali glyxyrrhizinat, amoni glyxyrrhizinat, và stearyl glyxyrrhizinat; các kháng histamin như là diphenylimidazol, diphenhydramin và muối được dụng của nó, và clorpheniramin maleat; các chất gây mê cục bộ như là lidocain và muối được dụng của nó, dibucain và muối được dụng của nó, và etyl aminobenzoat; các chất hoạt hóa lưu thông máu như là benzyl nicotinat, vanillylamit 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 *Lithospermi*, và chiết xuất *Zanthoxylum piperitum*.

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

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 oxi 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 polime, 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 9,0.

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 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 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 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.

3. Phương pháp giảm sự hóa vàng

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp giảm 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 giảm sự hóa vàng theo sáng chế khác biệt ở chỗ bao gồm việc trộn (C) menthol vào 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. Trong phương pháp giảm 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 tocopherol axetat (dl- α -tocopherol axetat) cũng được thêm vào và khuấy. Tiếp đó, các lượng xác định nước và hydroxypropylxenluloza (chỉ trong ví dụ 7) 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 7, và làm gel trong ví dụ 7).

Từng dược phẩm để sử dụng bên ngoài thu được được bảo quản tại 25°C trong vòng 1 ngày dưới điều kiện kín sáng. Ngoài ra, độ đục của từng dược phẩm để sử dụng bên ngoài cũng được đánh giá bằng việc đo Độ hấp thụ tại chiều dài bước sóng 400 nm bằng cách sử dụng quang phổ kế. 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: trạng thái sạch theo sau bởi việc không hình thành kết tủa và độ đục.

B: mức độ có thể chấp nhận được trong thực tế của trạng thái nửa trong suốt theo sau bởi việc không hình thành kết tủa và độ đục nhẹ.

C: trạng thái mờ đục theo sau bởi độ đục được nhìn thấy bằng mắt thường, nhưng không hình thành kết tủa.

D: trạng thái mờ đục theo sau bởi độ đục rõ rệt, nhưng không hình thành kết tủa.

E: trạng thái mờ đục theo sau bởi sự hình thành kết tủa và độ đục rõ rệt.

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 hình thành kết tủa và độ đục rõ rệt (các ví dụ so sánh 1 đến 3). Mặt khác, khi menthol có mặt với natri diclofenac và tocopherol axetat cùng với nước, ngăn chặn được kết tủa hoặc độ đục, và độ trong suốt được cải thiện, dẫn đến các đặc tính bên ngoài vượt trội (các ví dụ 1 đến 10). Ngoài ra, khi l-menthol có mặt với natri diclofenac và tocopherol axetat cùng với nước, việc thêm vào isopropanol làm rượu thấp dẫn đến các đặc tính bên ngoài trong suốt thậm chí trong hơn trường hợp mà ethanol được thêm vào (các ví dụ 8 và 9).

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	0,5	1,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
l-Menthol	3,0	3,0	5,0	5,0	10,0	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0
Etanol	75,0	70,0	70,0	70,0	70,0	65,0	65,0	60,0	-	55,0
Isopropanol									60,0	
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	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
Độ hấp thụ (400 nm)	0,004	0,005	0,001	0,008	0,02	0,005	0,015	0,057	0,005	0,175

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

Bảng 2

	Các ví dụ so sánh		
	1	2	3
Natri diclofenac	1,0	1,0	1,0
Tocopherol axetat	0,1	0,1	0,1
l-Menthol	-	-	-
Etanol	70,0	60,0	55,0
Isopropanol	-	-	-
Hydroxypropylxenluloza	-	-	-
Nước tinh chế	Phần còn lại	Phần còn lại	Phần còn lại
Tổng lượng	100	100	100
Các đặc tính bên ngoài	E	D	D
Độ hấp thụ (400 nm)	Không được đo	0,453	1,353

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

Ví dụ kiểm tra 2

Các dược phẩm để sử dụng bên ngoài của chế phẩm được thể hiện trên bảng 3 được điều chế theo cùng cách như được mô tả trong ví dụ kiểm tra 1 ở trên. Từng dược phẩm trong số các dược phẩm để sử dụng bên ngoài thu được

được bảo quản tại 60°C trong vòng 1 tuần dưới điều kiện kín sáng. Các đặc tính bên ngoài trước và sau khi bảo quản được đánh giá sử dụng phương pháp giống như trong ví dụ kiểm tra 1 được mô tả ở trên. Ngoài ra, mức độ hóa vàng sau khi bảo quản tương ứng với các tiêu chí xác định sau đây:

Tiêu chí xác định sự hóa vàng

A: Sắc vàng tương đương PANTONE 712C được quan sát.

B: Sắc vàng tương đương PANTONE 713C được quan sát.

C: Sắc vàng tương đương PANTONE 714C được quan sát.

D: Sắc vàng tương đương PANTONE 715C được quan sát.

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 Bảng 3. Các kết quả thể hiện như trong ví dụ kiểm tra 1 ở trên, khi l-menthol có mặt cùng với natri diclofenac và tocopherol axetat cùng với nước, có thể ngăn chặn được sự hình thành kết tủa hoặc độ đục để cải thiện độ trong suốt (các ví dụ 11 đến 13). Cụ thể, khi lượng ethanol là bằng hoặc lớn hơn 55% trọng lượng, hiệu quả ngăn chặn sự hình thành kết tủa hoặc độ đục được cải thiện, và thu được các đặc tính bên ngoài với độ trong suốt cao đáng kể, thậm chí sau khi bảo quản. Ngoài ra, khi l-menthol có mặt cùng với natri diclofenac và tocopherol axetat cùng với nước, giảm được sự hóa vàng sau khi bảo quản (các ví dụ 11 đến 13).

Bảng 3

	Các ví dụ			Các ví dụ so sánh		
	11	12	13	4	5	6
Natri diclofenac	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
l-Menthol	5,0	5,0	5,0	-	-	-
Etanol	70,0	55,0	50,0	70,0	55,0	50,0
Nước tinh chế	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

Các đặc tính bên ngoài trước khi bảo quản	A	A	B	D	D	D
Các đặc tính bên ngoài sau khi bảo quản	A	A	B	D	D	D
Mức độ hóa vàng sau khi bảo quản	A	B	B	C	D	C

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 (làm 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 các dược phẩm để sử dụng bên ngoài thu được có các đặc tính bên ngoài vượt trội với độ trong suốt cao, ngăn chặn được sự hình thành kết tủa hoặc độ đục. Ngoài ra, cũng quan sát được hiệu quả giảm sự hóa vàng sau khi bảo quản trong các dược phẩm để sử dụng bên ngoài.

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) muối được dụng của diclofenac với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, các este của tocopherol và axit carboxylic, và các dieste của tocopherol và axit phosphoric với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (C) menthol với lượng là 1% trọng lượng hoặc lớn hơn, (D) nước, 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.
2. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1, trong đó lượng thành phần (D) nằm trong khoảng từ 15 đến 45% trọng lượng.
3. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần (B) là tocopherol axetat.
4. Dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó dược phẩm này là chất lỏng hoặc gel.
5. Phương pháp ngăn chặn sự đục và sự kết tủa trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài, phương pháp này bao gồm bước: trộn (C) menthol vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo cách mà lượng thành phần (C) là 1% trọng lượng hoặc lớn hơn, trong đó dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) muối được dụng của diclofenac với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, các este của tocopherol và axit carboxylic, và các dieste của tocopherol và axit phosphoric với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (D) nước, 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.
6. Phương pháp giảm sự hóa vàng của dược phẩm để sử dụng bên ngoài, phương pháp này bao gồm bước trộn (C) menthol vào trong dược phẩm để sử dụng bên ngoài theo cách sao cho lượng thành phần (C) là 1% trọng lượng hoặc lớn hơn, trong đó dược phẩm để sử dụng bên ngoài chứa (A) muối được dụng của diclofenac với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, (B) ít nhất

một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, các este của tocopherol và axit carboxylic, và các dieste của tocopherol và axit phosphoric với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, (D) nước, 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.