



(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)



1-0028376

(51)⁷ A61K 31/60; A61K 9/70; A61K 47/24; (13) B
A61K 47/32; A61K 47/10; A61K 47/14

(21) 1-2017-02650

(22) 14/12/2015

(86) PCT/JP2015/084970 14/12/2015

(87) WO2016/104226 A1 30/06/2016

(30) 2014-258878 22/12/2014 JP

(45) 25/05/2021 398

(43) 25/09/2017 354A

(73) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan

(72) TSURUSHIMA Keiichiro (JP); KOSE Yasuhisa (JP); YOSHINAGA Takaaki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) TẮM DÁN DẠNG GEL

(57) Sáng chế đề cập đến tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải đệm, mà trong đó lớp chất kết dính chứa glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glycerin, và hàm lượng glycerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tấm dán dạng gel.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tấm dán dạng gel là một loại tấm dán được sản xuất bằng cách bố trí khối chất kết dính chứa thuốc trên vải đệm, và thường chứa một lượng ẩm lớn, và khối chất kết dính là dày. Do tấm dán dạng gel có cấu tạo như vậy, nên sự thẩm thấu của các thành phần hoạt tính vào da được thúc đẩy để làm giảm sự kích ứng da.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP H10-114647 A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, trong tấm dán dạng gel có chứa glycol salixylat độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat trong lớp chất kết dính là thấp, và trong một số trường hợp, không thể thể hiện hoạt động làm giảm đau đạt yêu cầu sau khi lưu trữ trong một khoảng thời gian dài.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất tấm dán dạng gel có độ ổn định lưu trữ tốt của glycol salixylat.

Phương án giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải đệm, mà trong đó lớp chất kết dính chứa glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glyxerin, và hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

Với việc nhất định phải bao gồm các thành phần nêu trên, tấm dán dạng gel của sáng chế có cấu tạo sao cho tỷ lệ hàm lượng giữa glycol salixylat và

glyxerin trở thành tỷ lệ cụ thể. Trên cơ sở có cấu tạo như vậy, độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat được cải thiện đáng kể.

Lưu ý rằng, bằng cách thiết lập hàm lượng glyxerin nằm trong khoảng từ 8 đến 14 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng, có thể còn làm tăng độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat.

Ưu tiên là pH của lớp chất kết dính được mô tả ở trên nằm trong khoảng từ 4,7 đến 5,1, và ưu tiên hơn là pH nằm trong khoảng từ 4,9 đến 5,1. Đối với pH nằm trong khoảng 4,7 hoặc cao hơn (cụ thể là 4,9 hoặc cao hơn), thì độ dính của khối chất kết dính có xu hướng trở nên tốt hơn, và đối với pH nằm trong khoảng 5,1 hoặc nhỏ hơn, thì độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat có xu hướng trở nên tốt hơn.

Ngoài ra, ưu tiên là lớp chất kết dính được mô tả ở trên chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat). Bằng cách kết hợp poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) vào trong lớp chất kết dính, có thể duy trì lực bám dính sau khi trải qua một khoảng thời gian dài.

Ưu tiên là polyme tan trong nước được mô tả ở trên chứa axit polyacrylic hoặc polyacrylat đã được trung hòa. Bằng cách kết hợp các thành phần này, có thể cải thiện đặc tính bám dính với độ ổn định lưu trữ được tăng cường của glycol salixylat.

Hiệu quả của sáng chế

Tấm dán dạng gel theo sáng chế có độ ổn định lưu trữ tốt của glycol salixylat, và có thể thể hiện hoạt động làm giảm đau đạt yêu cầu thậm chí sau khi lưu trữ trong một khoảng thời gian dài. Ngoài ra, đảm bảo duy trì được độ ẩm yêu cầu đối với tấm dán dạng gel.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế được minh họa bằng cách thể hiện một phương án của sáng chế.

Trong bản mô tả sáng chế, độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat có nghĩa là hàm lượng glycol salixylat sau khi lưu trữ ở 60°C trong một tháng nằm

trong khoảng 89% hoặc cao hơn tính từ thời điểm làm ra tấm dán dạng gel.

Một phương án của sáng chế là tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải dệt, mà trong đó lớp chất kết dính chứa glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glyxerin, và hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

Các ví dụ về vải dệt bao gồm vải dệt, vải không dệt, màng nhựa, tấm tạo bọt và giấy, và các ví dụ về vải dệt bao gồm vải dệt kim. Trong trường hợp sử dụng vải dệt, vải không dệt hoặc màng nhựa làm vải dệt, các ví dụ về vải bao gồm các polyolefin như polyetylen, polypropylen và polybutylen, các polyester như polyetylen terephthalat, tơ nhân tạo, các polyuretan và bông, và có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Ngoài ra, vải dệt có thể có cấu trúc một lớp, hoặc có thể có cấu trúc nhiều lớp. Đối với vải làm vải dệt, thì các polyester được ưu tiên sử dụng hơn.

Đối với vải dệt, thì vải không dệt hoặc vải dệt được ưu tiên, và vải không dệt hoặc vải dệt có tỷ lệ phục hồi dẫn dài nhất định được đặc biệt ưu tiên. Trong bản mô tả này, tỷ lệ phục hồi dẫn dài là giá trị được đo theo "JIS L 1096 Testing Methods for Woven và Knitted Fabric". Ưu tiên sử dụng vải không dệt hoặc vải dệt có tỷ lệ phục hồi dẫn dài bởi vì, khi vải được dán vào phần cơ thể chuyển động như khớp, thì vải dệt co giãn theo theo chuyển động của phần mà vải được dán vào.

Trong trường hợp mà vải dệt là vải không dệt, thì ưu tiên là tải trọng tại độ dẫn dài 50% nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 1 đến 5N/2,5cm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài) và 0,1 đến 3N/2,5cm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn). Ngoài ra, tỷ lệ phục hồi dẫn dài 50% nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 60 đến 99%, và ưu tiên là từ 65 đến 95%, và ưu tiên hơn là từ 70 đến 90%. Khối lượng phù hợp trên một đơn vị diện tích của vải dệt nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 80 đến 120g/m², và ưu tiên là từ 90 đến 110 g/m². Độ dày phù hợp của vải dệt nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 0,5 đến 2mm. Ngoài ra, độ kháng uốn cong của vải dệt (phương pháp đo độ kháng uốn cong dựa theo phương pháp côngxon JIS L 1096 45°.) có thể nằm trong

khoảng, chẳng hạn như, từ 20 đến 40mm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài) và từ 10 đến 35mm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn), và ưu tiên là từ 25 đến 35mm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài), và từ 15 đến 30mm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn).

Trong trường hợp mà vải dệt, cụ thể là vải dệt kim được sử dụng làm vải đệm, các ví dụ về vải dệt bao gồm vải dệt kim thu được bằng cách dệt kim như dệt kim tròn, dệt kim sợi dọc hoặc dệt kim sợi ngang để xử lý thành dạng vải. Các ví dụ ưu tiên về vải dệt kim bao gồm vải dệt kim được chuẩn bị bằng cách sử dụng các loại vải như vải cơ sở polyester, vải cơ sở nylon, vải cơ sở polypropylen hoặc vải cơ sở tơ nhân tạo riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại, và trong số này, vải dệt kim gồm có polyetylen terephthalat cơ sở polyester có tác động nhỏ tới thuốc được ưu tiên hơn.

Cụ thể là, trong trường hợp mà vải đệm là vải dệt, ưu tiên là tải trọng tại độ giãn dài 50% nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 1 đến 5N/2,5cm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài) và từ 0,1 đến 3N/2,5cm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn). Ngoài ra, tỷ lệ phục hồi giãn dài 50% nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 60 đến 99%, và ưu tiên là từ 65 đến 95%, và ưu tiên hơn là từ 70 đến 90%. Ngoài ra, độ kháng uốn cong của vải đệm có thể nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 10 đến 30mm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài), và từ 10 đến 30mm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn), và ưu tiên là từ 15 đến 25mm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài), và từ 15 đến 25mm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn).

Khi khối chất kết dính chứa nước được lan rộng trên vải dệt, thì nước có thể thẩm thấu qua lưới của vải dệt, và bằng cách thiết lập khối lượng trên một đơn vị diện tích của vải dệt polyetylen terephthalat nằm trong khoảng từ 80 đến 150g/m², thì có xu hướng đảm bảo khả năng nước được chứa trong khối chất kết dính được lan rộng mà không bị thẩm thấu qua lưới của vải dệt, cũng như là có khả năng duy trì việc giữ lại giữa vải dệt và khối chất kết dính.

Ngoài ra, ưu tiên là vải dệt polyetylen terephthalat có môđun nằm trong khoảng từ 2 đến 12N/5cm theo hướng chiều dọc (hướng trục dài) và môđun

nằm trong khoảng từ 2 đến 8N/5cm theo hướng chiều ngang (hướng trục ngắn) (phương pháp đo môđun dựa theo JIS L 1018.). Với môđun nhỏ hơn 2N/5cm (hướng chiều dọc) hoặc 2N/5cm (hướng chiều ngang), khi khối chất kết dính được áp dụng, vải dệt co giãn để chất kết dính nhạy áp có thể xâm nhập vào lưới để làm giảm hiệu suất đối với tấm dán dạng gel. Ngoài ra, với môđun cao hơn 12N/5cm (hướng chiều dọc) hoặc 8N/5cm (hướng chiều ngang), thì khả năng co giãn trở nên kém hơn, và khi khối chất kết dính được áp dụng cho phần uốn cong, thì khối chất kết dính đôi khi khó có thể chuyển động theo sự co giãn của da.

Glycol salixylat được chứa trong lớp chất kết dính là một loại thuốc giảm đau chống viêm không có steroid và có tác dụng làm dịu các triệu chứng viêm. Ngoài ra, glycol salixylat là hợp chất có tác dụng làm giảm đau chống viêm và có khả năng tan trong nước cao hơn metyl salixylat.

Lớp chất kết dính chứa polyme tan trong nước, và polyme tan trong nước này là polyme có nhóm ưa nước. Các ví dụ về nhóm ưa nước bao gồm nhóm hydroxy, nhóm carboxy, và nhóm amin. Bằng cách kết hợp polyme tan trong nước, có thể giữ lại độ ẩm trong tấm dán dạng gel trong một khoảng thời gian dài.

Ưu tiên là polyme tan trong nước chứa axit polyacrylic hoặc polyacrylat đã được trung hòa (trong một số trường hợp, được gọi là "polyme acrylic tan trong nước"). Do thức tế là lớp chất kết dính chứa axit polyacrylic hoặc sản phẩm đã được trung hòa của nó, nên có thể thu được tấm dán dạng gel có độ bám dính tốt.

Trong trường hợp mà axit polyacrylic được chứa trong lớp chất kết dính làm polyme tan trong nước, ưu tiên là hàm lượng axit polyacrylic nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp chất kết dính, và ưu tiên hơn là hàm lượng này nằm trong khoảng từ 2 đến 6% khối lượng. Bằng cách thiết lập hàm lượng polyme tan trong nước nằm trong khoảng 1% khối lượng hoặc cao hơn, độ biến dạng và khả năng duy trì hình dạng của lớp chất kết dính có xu hướng cải thiện, và, bằng cách thiết lập hàm lượng axit

polyacrylic nằm trong khoảng 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, độ cứng của lớp chất kết dính có xu hướng không trở nên cao, để độ bám dính lên da sẽ trở nên cao hơn.

Polyacrylat đã được trung hòa có thể là sản phẩm axit polyacrylic hoàn toàn trung hòa, sản phẩm axit polyacrylic trung hòa một phần, hoặc hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về polyacrylat đã được trung hòa bao gồm các muối axit polyacrylic, và chẳng hạn như, có thể sử dụng muối natri, muối kali, muối canxi, muối amoni hoặc các muối tương tự.

Đối với polyacrylat đã được trung hòa, polyacrylat được trung hòa một phần được ưu tiên bởi vì lực bám dính ban đầu và tính bền vững theo thời gian của lực bám dính trở nên cao hơn. Polyacrylat được trung hòa một phần là sản phẩm trung hòa một phần mà trong đó đơn vị cấu trúc có nguồn gốc từ axit acrylic và đơn vị cấu trúc có nguồn gốc từ muối axit acrylic có mặt trong một chuỗi polyme với một tỷ lệ bất kỳ. Đối với polyacrylat được trung hòa một phần, ưu tiên sử dụng polyacrylat được trung hòa một phần mà trong đó 20 đến 80% mol của nhóm carboxy trong một chuỗi polyme đã được trung hòa.

Trong trường hợp mà polyacrylat đã được trung hòa được chứa trong lớp chất kết dính làm polyme tan trong nước, ưu tiên là hàm lượng polyacrylat đã được trung hòa nằm trong khoảng từ 1 đến 6% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp chất kết dính, và ưu tiên hơn là hàm lượng này nằm trong khoảng từ 2 đến 6% khối lượng. Bằng cách thiết lập hàm lượng polyacrylat trung hòa nằm trong khoảng 1% khối lượng hoặc cao hơn, lực bám dính của polyacrylat trung hòa có thể thu được một cách thỏa đáng, và bằng cách thiết lập hàm lượng polyacrylat đã được trung hòa nằm trong khoảng 6% khối lượng hoặc nhỏ hơn, độ biến dạng và khả năng duy trì hình dạng của lớp chất kết dính được cải thiện. Lưu ý rằng, trong trường hợp sử dụng axit polyacrylic và polyacrylat đã được trung hòa (ưu tiên là, polyacrylat được trung hòa một phần) ở dạng hỗn hợp làm các polyme tan trong nước, các hàm lượng phù hợp của mỗi loại được mô tả ở trên.

Đối với polyme tan trong nước, các polyme khác ngoài polyme acrylic

tan trong nước, chẳng hạn như, gelatin, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrolidon, natri alginat, hydroxypropyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza (natri carmeloza), metyl xenluloza, và carrageenan có thể được sử dụng. Chúng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều loại. Ưu tiên polyme tan trong nước là natri carmeloza, gelatin hoặc rượu polyvinyl. Lưu ý rằng chúng có thể được sử dụng kết hợp với polyme acrylic tan trong nước.

Trong trường hợp mà polyme tan trong nước khác ngoài polyme acrylic tan trong nước được chứa trong lớp chất kết dính làm polyme tan trong nước, ưu tiên là hàm lượng polyme tan trong nước nằm trong khoảng từ 3 đến 10% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính. Khi hàm lượng polyme tan trong nước nằm trong khoảng 3% khối lượng hoặc cao hơn, thì độ dính của lớp chất kết dính có xu hướng cao, và khi hàm lượng polyme tan trong nước nằm trong khoảng 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, thì glycol salixylat được chứa trong lớp chất kết dính có xu hướng phân tán đồng nhất.

Glyxerin thể hiện tác dụng ngăn chặn sự bay hơi độ ẩm khỏi lớp chất kết dính của tấm dán dạng gel. Ưu tiên là hàm lượng glyxerin nằm trong khoảng từ 3 đến 70% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính, và ưu tiên hơn là từ 4 đến 60% khối lượng.

Ngoài ra, ưu tiên là hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng, và ưu tiên hơn là từ 8 đến 14 lần, và ưu tiên hơn nữa là từ 8 đến 13,6 lần.

Bằng cách kết hợp nước vào trong lớp chất kết dính, khả năng thẩm thấu qua da của glycol salixylat cải thiện không chỉ giảm bớt cảm giác nóng, là một triệu chứng viêm, mà còn để thể hiện tác dụng giảm đau chống viêm của glycol salixylat một cách hiệu quả hơn.

Ưu tiên là hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 10 đến 90% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính, và ưu tiên hơn là từ 15 đến 88% khối lượng, và ưu tiên hơn nữa là từ 18 đến 85% khối lượng.

Khối lượng của lớp chất kết dính có thể nằm trong khoảng, chẳng hạn như, từ 214 đến 1000g/m², từ 400 đến 1000g/m², hoặc từ 400 đến 650g/m².

Bằng cách thiết lập khối lượng của lớp chất kết dính nằm trong khoảng từ 400 đến 650g/m², thì độ bám dính trong một khoảng thời gian dài có thể được cải thiện có cảm giác phù hợp. Trong trường hợp mà khối lượng của lớp chất kết dính nằm trong phạm vi được mô tả ở trên, có thể làm giảm độ dày của toàn bộ tấm dán dạng gel, và tấm dán dạng gel dễ dàng dán lên da, và ngoài ra, khi tấm dán dạng gel được dán lên da, thì độ cao bước liên quan đến các phần ngoại vi trở nên nhỏ hơn, và do đó, tấm dán dạng gel có xu hướng không bị bóc ra một cách dễ dàng.

Lớp chất kết dính có thể còn chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat). Trong trường hợp sử dụng tấm dán dạng gel thông thường, khi lớp chất kết dính có trọng lượng nhỏ, thì hàm lượng nước gần như càng thấp, và lực bám dính gần như càng thấp. Tuy nhiên, do lớp chất kết dính chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat), thậm chí trong trường hợp mà khối lượng của lớp chất kết dính là tương đối nhỏ, thì lực bám dính đạt yêu cầu có xu hướng được duy trì sau một khoảng thời gian dài được sử dụng.

Đối với poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat), thì nhũ tương nước sử dụng nước làm môi trường được ưu tiên. Ngoài ra, ưu tiên là nhũ tương poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) là nhũ tương sử dụng polyoxyetylen nonyl phenyl ete làm chất hoạt động bề mặt hoặc lớp keo bảo vệ. Ngoài ra, ưu tiên là dư lượng bay hơi (hàm lượng không bay hơi) bởi sự gia nhiệt tại điểm sôi của môi trường hoặc cao hơn (chẳng hạn như, ở 105°C trong 3 giờ) nằm trong khoảng từ 57 đến 61%. Đối với nhũ tương này, NIKASOL TS-620 (tên thương mại, được sản xuất bởi NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC.) được đề cập đến. Theo Tá dược Nhật Bản (Japanese Pharmaceutical Excipients) (2013), sau khi NIKASOL TS-620 bay hơi đến độ khô trên bồn nước sau đó làm khô ở 105°C trong 3 giờ, thì lượng dư lượng bay hơi nằm trong khoảng từ 57 đến 61%.

Ưu tiên là pH của lớp chất kết dính nằm trong khoảng từ 4,7 đến 5,1, và ưu tiên hơn là pH nằm trong khoảng từ 4,9 đến 5,1. Bằng cách thiết lập pH nằm trong khoảng 4,7 hoặc cao hơn, thì sự kích ứng da giảm, và bằng cách thiết lập

pH nằm trong khoảng 5,1 hoặc nhỏ hơn, có thể cải thiện độ biến dạng và khả năng duy trì hình dạng của tấm dán dạng gel. Cụ thể là, trong trường hợp mà vải đệm là vải dệt, cụ thể là vải dệt kim, sự thẩm thấu có thể xảy ra trong suốt quá trình hình thành lớp chất kết dính, và trong trường hợp mà pH nằm trong khoảng từ 4,9 đến 5,1, thì sự thẩm thấu có xu hướng được ngăn chặn. Lưu ý rằng pH có thể, chẳng hạn như, được đo bằng cách sử dụng các điện cực kết hợp thủy tinh theo phương pháp đo pH của Phương pháp thử nghiệm chung được điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia General Test Method), bằng cách lấy mẫu đến 20 lần pha loãng với nước tinh khiết.

Đối với các thành phần khác, có thể còn bổ sung các loại thuốc khác, chất hỗ trợ hòa tan, chất liên kết chéo, chất giữ ẩm, tác nhân làm mát, chất ổn định, bột vô cơ, chất màu, tác nhân tạo hương, chất cải biến pH hoặc các chất tương tự vào lớp chất kết dính.

Các loại thuốc khác có thể là thuốc bất kỳ có khả năng hấp thụ qua da, và các ví dụ về các loại thuốc khác bao gồm thuốc chống viêm không có steroid như felbinac, flurbiprofen, diclofenac, natri diclofenac, methyl salicylat, indometacin, ketoprofen, ibuprofen hoặc các este của chúng, thuốc chống histamin như diphenhydramin hoặc clopheniramin, thuốc giảm đau như aspirin, acetaminophen, ibuprofen, hoặc natri loxoprofen, thuốc gây tê tại chỗ như lidocain hoặc dibucain, thuốc giãn cơ như suxamethonium clorua, thuốc chống nấm như clotrimazol, thuốc hạ huyết áp như clonidin, thuốc giãn mạch như nitroglycerin hoặc isosorbit nitrat, các vitamin như vitamin A, vitamin E (tocopherol), tocopherol axetat, vitamin K, octotiamin, riboflavin butyrat, các prostaglandin, scopolamin, fentanyl, chiết xuất từ mica, vanillylaminonolat.

Ngoài ra, lớp chất kết dính có thể chứa thành phần có nguồn gốc từ hoa quả như chiết xuất quả hồng, chiết xuất cam, nước cam ép, chiết xuất quả mâm xôi, chiết xuất kiwi, chiết xuất dưa chuột, chiết xuất cây dành dành (Gardenia), chiết xuất bưởi chùm, chiết xuất sơn tra (Crataegus Cuneata), chiết xuất hồ tiêu Nhật Bản (Japanese pepper), chiết xuất táo gai (Crataegus Oxyacantha), chiết xuất bách xù (Juniperus Communis), chiết xuất táo ta, chiết xuất bòn bon

(*Lansium Domesticum*), chiết xuất cà chua, chiết xuất nho, chiết xuất mướp hương (*Luffa Cylindrica*), nước chanh vàng ép, chiết xuất táo, nước táo ép, chiết xuất chanh, hoặc nước chanh ép, thành phần được chiết xuất từ thuốc bào chế từ cây cỏ như chiết xuất thực giá nõn tan trong nước, allantoin, lexitin, các axit amin, axit kojic, các protein, các sacarit, các hocmon, chiết xuất thực giá nõn, hoặc lô hội và cam thảo, chiết xuất hoa tán (*Angelica Keiskei*), chiết xuất bơ, chiết xuất húng quế ngọt, chiết xuất cây thực quỳ (*Althea*), chiết xuất cây kim sa (*Arnica*), chiết xuất bạch quả, chiết xuất cây thì là, chiết xuất củ nghệ, chiết xuất trà ôlong, chiết xuất rễ hoa môi (*Scutellaria root*), chiết xuất vỏ cây hoàng bách, chiết xuất lúa mạch, chiết xuất nước cải xoong, chiết xuất tảo biển, elastin đã thủy phân, bột mỳ đã thủy phân, lụa đã thủy phân, chiết xuất cây cúc (*chamomilla*), chiết xuất nhân trần (*Artemisia Capillaris*), chiết xuất cam thảo, chiết xuất cây bụt chua (*Hibiscus Sabdariffa*), guanosin, chiết xuất cây ngưu bàng (*Sasa Veitchii*), chiết xuất quả óc chó, chiết xuất cây ông lão (*Clematis*), chiết xuất men bia, chiết xuất rễ cây ngưu bàng Trung Quốc (*Arctium Lappa*), chiết xuất rễ cây hoa chuông (*comfrey*), chiết xuất cây ồng ảnh (*cowberry*), chiết xuất rễ cây bắc sài hồ (*Bupleurum*), chiết xuất cây dây rốn (*umbilical cord*), chiết xuất cây chia (*Salvia*), chiết xuất cây cầm chướng (*Saponaria officinalis*), chiết xuất lá tre (*bamboo grass*), chiết xuất táo gai đỏ (*hawthorn*), chiết xuất nấm hương (*Lentinus Edodes*), chiết xuất cây địa hoàng (*Rehmannia Glutinosa*), chiết xuất cây cần núi (*Lithospermum Officinale*), chiết xuất cây chi đoạn (*Tilia Japonica*), chiết xuất *Filipendula multijuga*, chiết xuất thủy xương bồ (*calamus root*), chiết xuất cây bu lô (*Betula Alba*), chiết xuất cỏ đuôi ngựa (*horsetail*), chiết xuất cây kim ngân (*Lonicera Japonica*), chiết xuất cây vạn niên (*Hedera Helix*), chiết xuất táo gai (*Crataegus Oxyacantha*), chiết xuất cây com cháy (*Sambucus Nigra*), chiết xuất cỏ thi (*Achillea Millefolium*), chiết xuất bạc hà âu (*Mentha Piperita*), chiết xuất cây cầm quỳ (*Malva Sylvestris*), chiết xuất cây liễu sam (*Swertia Japonica*), chiết xuất táo ta, chiết xuất cỏ xạ hương (*Thymus Vulgaris*), chiết xuất cây đinh hương, chiết xuất cỏ hương bài (*cogon grass*), chiết xuất cam Nhật Bản (*Citrus Unshiu peel*), chiết xuất cam chua (*Citrus Aurantium Amara peel*), chiết xuất rau diếp cá (*Houttuynia*

Cordata), chiết xuất đậu nành lược (natto), chiết xuất củ cà rốt, chiết xuất cây tầm xuân (*Rosa Canina*), chiết xuất cây bụt giấm (*hibiscus*), chiết xuất mạch đông môn (*Ophiopogon tuber*), chiết xuất lá ngò Tây (*parsley*), mật ong, chiết xuất cây thuốc phiện (*Parietaria Officinalis*), chiết xuất *Isodonis Japonicus*, tinh dầu hoa cúc, chiết xuất cây chân ngựa (*coltsfoot*), chiết xuất mầm gai (*butterbur sprout*), chiết xuất cây bạch linh (*Poria Cocos*), chiết xuất cây đậu chó (Ruscus *Aculeatus*), keo ong, chiết xuất bạc hà (*peppermint*), chiết xuất cây đoan (*linden*), chiết xuất hoa hu bông (*hops*), chiết xuất cây thông, chiết xuất cây dẻ ngựa (*horse chestnut*), chiết xuất cây long nha thảo (*Lysichiton Camtschatcensis*), chiết xuất cây bồ hòn (*Sapindus Mukorossi*), chiết xuất lá đào, chiết xuất hoa ngô, chiết xuất cây bạch đàn xanh (*Eucalyptus Globulus*), chiết xuất cây kim chanh (*Citrus Junos*), chiết xuất cây ngải cứu (*Artemisia Princeps*), chiết xuất oải hương, chiết xuất rau diếp, chiết xuất cây từ vân anh (*Astragalus Sinicus*), chiết xuất hoa hồng, chiết xuất cây hương thảo, chiết xuất cây cúc La Mã (*Anthemis Nobilis*), chiết xuất sữa ong chúa hoặc các chiết xuất tương tự.

Chất hỗ trợ hòa tan được bổ sung để không làm kết tủa các thành phần được chứa trong lớp chất kết dính. Các ví dụ về chất hỗ trợ hòa tan có thể bao gồm crotamiton; N-metylpyrrolidon; polyalkylen glycol như polyetylen glycol (PEG) hoặc polybutylen glycol; các este axit béo như isopropyl myristat hoặc dietyl adipat; các este axit béo oxyalkylen như polyetylen glycol monostearat; các este axit béo như este axit béo sorbitan polyoxyalkylen; dầu thầu dầu polyoxyetylen hydrat hóa; và các chất hoạt động bề mặt như polysorbat 80. Các chất hỗ trợ hòa tan này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Ưu tiên là hàm lượng chất hỗ trợ hòa tan nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính.

Chất liên kết chéo được bổ sung để điều chỉnh mức độ tiến trình của phản ứng tạo liên kết chéo của axit polyacrylic hoặc sản phẩm trung hòa của nó, hoặc poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat), và bằng cách điều chỉnh hàm lượng chất liên kết chéo, chuyển động của tấm dán dạng gel theo da có thể được điều chỉnh. Đối với chất liên kết chéo, có thể sử dụng chất liên kết chéo

thường được sử dụng cho tấm dán dạng gel.

Không có giới hạn cụ thể đối với chất giữ ẩm miễn là chất giữ ẩm có thể ngăn chặn sự bay hơi độ ẩm từ lớp chất kết dính qua thời gian sử dụng. Đối với chất giữ ẩm, các rượu polyhydric, chẳng hạn như, sorbitol, etylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol, paraffin lỏng, 1,3-propandiol, và 1,4-butandiol được đề cập đến. Những chất giữ ẩm này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Ưu tiên là hàm lượng chất giữ ẩm nằm trong khoảng từ 3 đến 70% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính.

Các tác nhân làm mát mang lại cảm giác lạnh và mát cho người sử dụng trong trường hợp sử dụng tấm dán dạng gel, và có thể có hương thơm. Các ví dụ về các tác nhân làm mát có thể bao gồm thymol, l-mentol, dl-mentol, l-isopulegol, tinh dầu bạc hà, và ưu tiên sử dụng l-mentol. Hàm lượng tác nhân làm mát được ưu tiên từ 0,5 đến 3% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính.

Chất ổn định cải thiện độ ổn định lưu trữ của chất hoạt động sinh lý đối với ánh sáng (cụ thể là, tia cực tím), nhiệt hoặc oxy. Các ví dụ về chất ổn định bao gồm oxybenzon, dibutylhydroxytoluen (BHT), natri edetat, các chất hấp thụ UV (chẳng hạn như, các dẫn xuất dibenzoylmetan). Hàm lượng chất ổn định được ưu tiên từ 0,01 đến 1% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính.

Bột vô cơ được bổ sung để điều chỉnh cảm giác dính sau khi sử dụng tấm dán dạng gel, hoặc ngăn chặn sự thẩm thấu qua vải đệm của lớp chất kết dính. Các ví dụ về bột vô cơ bao gồm nhôm oxit, silic oxit nhẹ, titan dioxit, nhôm silicat tổng hợp. Hàm lượng bột vô cơ được ưu tiên từ 0,1 đến 10% khối lượng tính theo khối lượng của lớp chất kết dính.

Tấm dán dạng gel có thể bao gồm miếng lót bóc được. Miếng lót bóc được được xếp lớp trên bề mặt đối diện với vải đệm, tập trung trên lớp chất kết dính. Với miếng lót bóc được, có xu hướng ngăn chặn sự giảm hàm lượng nước trong lớp chất kết dính trong suốt quá trình lưu trữ, và làm giảm độ bám dính

của các chất lạ hoặc các chất tương tự vào lớp chất kết dính.

Vật liệu làm miếng lót bóc được không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng miếng lót thông thường đã được biết đến bởi người có hiểu biết cơ bản về lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về vật liệu làm miếng lót bóc được bao gồm polyetylen, polypropylen, polyetylen terephthalat và giấy và chúng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Tấm dán dạng gel có thể lưu trữ trong bao. Bằng cách lưu trữ tấm dán dạng gel trong bao, có thể ngăn chặn sự giảm hàm lượng nước trong lớp chất kết dính, và có thể làm giảm độ bám dính của các chất lạ hoặc các chất tương tự vào lớp chất kết dính.

Chẳng hạn như, có thể sản xuất tấm dán dạng gel theo phương án của sáng chế như sau. Điều đó có nghĩa là, glycol salixylat, polyme tan trong nước (axit polyacrylic và/hoặc sản phẩm trung hòa của nó hoặc tương tự), nước và glyxerin được trộn, và nếu cần thiết, các thành phần khác được mô tả ở trên được bổ sung, để thu được hỗn hợp khối chất kết dính. Tiếp theo, hỗn hợp khối chất kết dính thu được được trải đồng đều trên miếng lót bóc được, và vải đệm được xếp lớp trên miếng lót bóc được, và sau đó miếng lót bóc được bóc để thu được tấm dán dạng gel có lớp chất kết dính được tạo thành trên vải đệm.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải đệm, phương pháp sản xuất này bao gồm bước tạo ra lớp chất kết dính từ hỗn hợp khối chất kết dính thu được bằng cách trộn glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glyxerin, mà trong đó hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

Hàm lượng glyxerin được ưu tiên gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng, và ưu tiên hơn là từ 8 đến 14 lần, và ưu tiên hơn nữa là từ 8 đến 13,6 lần. Ngoài ra, ưu tiên là điều chỉnh pH của lớp chất kết dính từ 4,7 đến 5,1, và ưu tiên hơn là điều chỉnh pH của lớp chất kết dính từ 4,9 đến 5,1. Hỗn hợp khối chất kết dính có thể chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat). Ưu tiên là polyme tan trong nước chứa axit polyacrylic hoặc

polyacrylat đã được trung hòa.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat trong tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải đệm, phương pháp này bao gồm bước tạo ra lớp chất kết dính từ hỗn hợp khối chất kết dính thu được bằng cách trộn glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glyxerin, và hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

Hàm lượng glyxerin được ưu tiên gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng, và ưu tiên hơn là từ 8 đến 14 lần, và khoảng ưu tiên hơn nữa là từ 8 đến 13,6 lần. Ngoài ra, ưu tiên là điều chỉnh pH của lớp chất kết dính từ 4,7 đến 5,1, và được ưu tiên hơn là điều chỉnh nằm là 4,9 đến 5,1. Hỗn hợp khối chất kết dính có thể chứa poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat). Ưu tiên là polyme tan trong nước chứa axit polyacrylic hoặc polyacrylat đã được trung hòa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được minh họa cụ thể hơn bằng cách thể hiện các ví dụ và các ví dụ so sánh.

Sản xuất tấm dán dạng gel

Để phù hợp với chế phẩm được mô tả trong bảng 1, các thành phần sẽ được trộn một đạt yêu cầu để pha chế hỗn hợp khối chất kết dính. Hỗn hợp khối chất kết dính thu được được trải đồng đều trên miếng lót bóc được, và vải đệm được xếp lớp trên miếng lót bóc được, và sau đó miếng lót bóc được được bóc để thu được tấm dán dạng gel của các ví dụ 1 đến 8 cũng như là các ví dụ so sánh 1 và 2.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
l-Mentol	1	1	1	1	1
Glycol salixylat	2	2	2	2	2
Tocopherol axetat	1	1	1	1	1
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Polyacrylat được trung hòa một phần	3	3	3	3	3
Axit polyacrylic	3	3	3	3	3
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Chất liên kết	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit tartaric	0	0,25	0,5	0	0,5
Glyxerin	30	30	30	28	28
Các thành phần khác	2,52	2,52	2,52	2,52	2,52
Nước tinh khiết	52,43	52,18	51,93	54,43	53,93
Tổng	100	100	100	100	100
	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
l-Mentol	1	1	1	1	1
Glycol salixylat	2	2	2	2	2
Tocopherol axetat	1	1	1	1	1
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Polyacrylat được trung hòa một phần	3	3	3	3	3
Axit polyacrylic	3	4	3	3	3

Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Chất liên kết chéo	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit tartaric	0	0	0	0	0
Glyxerin	23	23	16	35	10
Các thành phần khác	2,52	2,52	2,52	2,52	2,52
Nước tinh khiết	59,43	58,43	66,43	47,43	72,43
Tổng	100	100	100	100	100

Đánh giá

Theo phần mô tả của dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia), pH của lớp chất kết dính của tấm dính thu được được đo, và giá trị đo được được thể hiện trong bảng 2. Ngoài ra, sau khi lưu trữ mỗi tấm dán dạng gel tại 60°C trong một tháng thì hàm lượng glycol salixylat được chứa trong lớp chất kết dính được đo bằng sắc kí khí. Hàm lượng của glycol salixylat trong tấm dán dạng gel sau khi lưu trữ tương ứng với hàm lượng glycol salixylat (giá trị ban đầu) trong tấm dán dạng gel tại thời điểm sản xuất được thể hiện trong bảng 2.

So với tấm dán dạng gel của các ví dụ 1 đến 3, thậm chí trong số các tấm dán dạng gel có hàm lượng tương đương của glyxerin, hàm lượng của axit tartaric càng cao dẫn đến pH của lớp chất kết dính càng thấp và độ ổn định lưu trữ cao hơn của glycol salixylat. Ngoài ra, so với tấm dán dạng gel của các ví dụ 1, 4, 6, và 8, trong khi hàm lượng glyxerin bị giảm, thì độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat được cải thiện. Mặt khác, đối với tấm dán dạng gel của ví dụ so sánh 1 có hàm lượng glyxerin trong lớp chất kết dính nằm trong khoảng 35% khối lượng, thì độ ổn định lưu trữ của glycol salixylat bị giảm. Ngoài ra, tấm dán dạng gel của ví dụ so sánh 2 có hàm lượng glyxerin trong lớp chất kết dính nằm trong khoảng 10% khối lượng có độ ổn định lưu trữ cao hơn của glycol salixylat, nhưng sự duy trì độ ẩm không đạt yêu cầu làm tấm dán dạng

gel.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
pH của khối chất kết dính	5,1	4,9	4,7	5,1	4,7
Hàm lượng glycol salixylat (% dựa trên giá trị ban đầu)	89,1	91,2	92,6	89,5	92,8
	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
pH của khối chất kết dính	5,1	4,9	5,1	5,1	5,1
Hàm lượng glycol salixylat (% dựa trên giá trị ban đầu)	90,1	92,2	91,8	88	93

Sản xuất tấm dán dạng gel

Để phù hợp với chế phẩm được mô tả trong bảng 3, các thành phần sẽ được trộn một cách đầy đủ để pha chế hỗn hợp khối chất kết dính. Hỗn hợp khối chất kết dính thu được được trải đồng đều trên miếng lót bóc được, và vải đệm được xếp lớp trên miếng lót bóc được, sau đó bóc miếng lót bóc được ra để thu được các tấm dán dạng gel của các ví dụ 9 đến 12.

Bảng 3

	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
l-Mentol	1	1	1	1
Glycol salixylat	2	2	2	2
Tocopherol axetat	1	1	1	1
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5
Polyacrylat được trung hòa một phần	3	3	3	3
Axit polyacrylic	3	3	3	3
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5
NIKASOL	8,35	8,35	8,35	8,35
Chất liên kết chéo	0,05	0,05	0,05	0,05
Glyxerin	28	28	23	23
D-sorbitol	0	7	0	7
Các thành phần khác	2,52	2,52	2,52	2,52
Nước tinh khiết	46,08	39,08	51,08	44,08
Tổng	100	100	100	100

Đánh giá

Theo phần mô tả của dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia), pH của lớp chất kết dính của tấm dính thu được được đo, và giá trị đo được được thể hiện trong bảng 4. Ngoài ra, sau khi lưu trữ mỗi tấm dán dạng gel ở 60°C trong một tháng, hàm lượng glycol salixylat trong lớp chất kết dính được đo bằng sắc ký khí. Hàm lượng của glycol salixylat trong tấm dán dạng gel sau khi lưu trữ tương ứng với hàm lượng glycol salixylat trong tấm dán dạng gel ở thời điểm pha chế được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
pH của khối chất kết dính	5,1	5,1	5,0	4,9
Hàm lượng glycol salixylat (% dựa trên giá trị ban đầu)	89,5	90,0	92,0	92,3

Tấm dán dạng gel của ví dụ 11 hàm lượng glyxerin thấp hơn của tấm dán dạng gel của ví dụ 9, và độ ổn định của glycol salixylat được cải thiện thêm nữa. Xu hướng này cũng được nhận thấy trong các tấm dán dạng gel của các ví dụ 10 và 12.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tấm dán dạng gel bao gồm lớp chất kết dính trên vải dệt, mà trong đó:

lớp chất kết dính chứa glycol salixylat, polyme tan trong nước, nước và glyxerin,

hàm lượng glyxerin gấp 8 đến 15 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng, và

lớp chất kết dính không chứa butenafin hydroclorua.

2. Tấm dán dạng gel theo điểm 1, mà trong đó hàm lượng glyxerin nằm trong khoảng từ 8 đến 14 lần hàm lượng glycol salixylat tính theo khối lượng.

3. Tấm dán dạng gel theo điểm 1 hoặc 2, mà trong đó pH của lớp chất kết dính nằm trong khoảng từ 4,7 đến 5,1.

4. Tấm dán dạng gel theo điểm 1 hoặc 2, mà trong đó lớp chất kết dính chứa poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat).

5. Tấm dán dạng gel theo điểm 1 hoặc 2, mà trong đó polyme tan trong nước chứa axit polyacrylic hoặc polyacrylat đã được trung hòa.