



(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)



1-0030679

(51)<sup>8</sup> A61K 31/59; A61K 9/06; A61K 31/01; (13) B  
A61K 31/573

(21) 1-2017-04826

(22) 04/05/2016

(86) PCT/KR2016/004688 04/05/2016

(87) WO 2016/182258 A3 17/11/2016

(30) 10-2015-0064860 08/05/2015 KR

(45) 25/01/2022 406

(43) 26/02/2018 359A

(73) DONGKOO BIO&PHARMA CO.,LTD (KR)

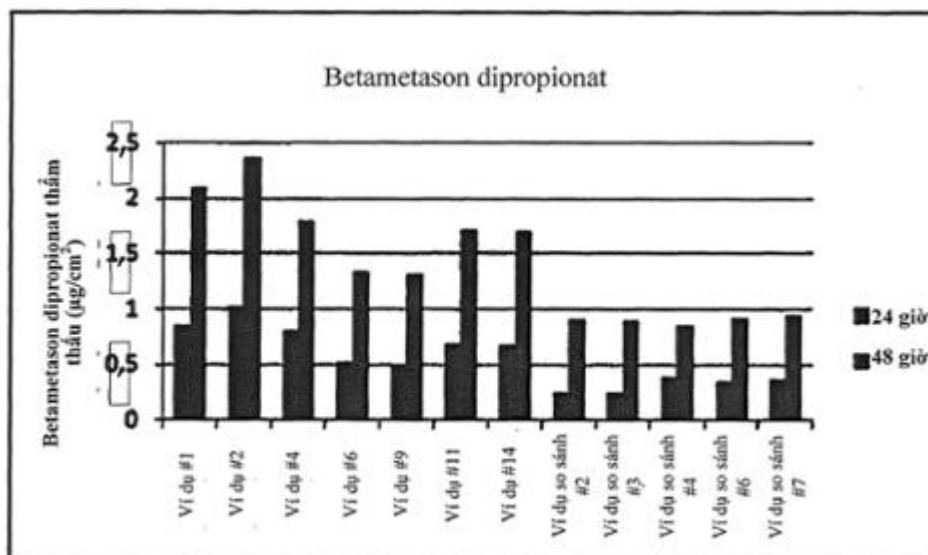
222 Gochuk-ro, Guro-gu Seoul Seoul 08228, Republic of Korea

(72) KIM, Yun Sik (KR); CHOO, Eui Jin (KR); HWANG, Kyu Hyeon (KR); LIM, Yoo Jin (KR); LEE, Hwan Hyuk (KR); CHOI, Sung Hoon (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM ĐIỀU TRỊ BỆNH VẢY NẸN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm điều trị bệnh vảy nến dùng khu trú cho da, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid, ngăn chặn sự giảm tính ổn định được gây ra bởi sự tương tác và gia tăng mức thâm thấu qua da. Dược phẩm được làm ổn định này chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid theo sáng chế không chỉ nâng cao tính ổn định về hình dạng và tính ổn định hàm lượng của thuốc nhờ việc giải quyết các vấn đề về sự giảm hàm lượng và giảm hiệu lực được gây ra bởi các sự tương tác xảy ra giữa các hoạt chất mà còn làm giảm các phản ứng do sự hình thành các tạp chất gây ra. Ngoài ra, bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tác nhân thẩm thấu qua da được chọn từ C<sub>12-24</sub> alkanol mạch thẳng và squalen, mức thẩm thấu qua da có thể được nâng cao tốt hơn và có thể đạt được hiệu quả điều trị nhanh. Sáng chế cũng mô tả phương pháp bào chế dược phẩm này.



### **Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid làm các hoạt chất để điều trị bệnh ngoài da như bệnh vẩy nến, trong đó tính ổn định và độ thẩm thấu qua da của các thành phần hoạt dược được cải thiện bằng cách ngăn chặn các phản ứng giữa các hoạt chất sử dụng dung môi không chứa nước, dung môi này có sự khác biệt đáng kể về độ hòa tan đối với hai hoạt chất.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Bệnh vẩy nến là một bệnh viêm da mãn tính trong đó chứng phát ban với các nốt sần đỏ hoặc các mảng có đường viền riêng biệt, có kích cỡ khác nhau và có các vảy trắng bạc xuất hiện nhiều lần. Theo các nghiên cứu về mô học, bệnh này là do sự gia tăng lớp biểu bì và viêm da và bệnh này ảnh hưởng đến 1-2% dân số.

Nguyên nhân gây ra bệnh vẩy nến chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng đã biết rằng hoạt động của tế bào T trong da tăng lên và các chất miễn dịch được tiết ra do sự kích thích các tế bào sừng của da, do đó gây ra sự phát triển quá mức tế bào sừng và chứng viêm. Vì các tế bào da phân chia và tăng sinh tương đối nhanh, nên những vảy giống như gàu được tích tụ trên da.

Ngoài ra, các yếu tố di truyền, các yếu tố môi trường, các thuốc, sự kích ứng da, sự khô da, viêm đường hô hấp trên, căng thẳng tâm lý, v.v. được cho là gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh vẩy nến.

Bệnh vẩy nến là bệnh mãn tính về da trong đó những nốt phát ban giống như giọt nhỏ xuất hiện và các vảy trắng giống như gàu được tích tụ trên những nốt phát ban này. Những nốt phát ban giống như giọt nhỏ phát triển và lan rộng do chúng tích tụ với các nốt phát ban gần đó.

Trong các trường hợp trầm trọng của bệnh vẩy nến, hầu như toàn bộ da bị

bao phủ bởi các nốt phát ban. Bệnh vẩy nến tiến triển lâm sàng thông qua các quá trình này. Đôi khi bệnh thuyên giảm dần, nhưng thường thì nó lan ra khắp cơ thể. Ngứa do bệnh vẩy nến gây ra ít nghiêm trọng hơn các bệnh về da khác như chàm.

Bệnh vẩy nến xuất hiện phổ biến nhất là trên đầu gối và khuỷu tay, tiếp theo là hông và da đầu. Những vùng da này cũng là những bộ phận khởi phát bệnh vẩy nến. Sau đó, nó xuất hiện trên cánh tay, chân và các bộ phận khác của cơ thể, tiếp theo là bàn tay, bàn chân, v.v..

Bệnh vẩy nến là một bệnh da mãn tính điển hình và hầu hết bệnh vẩy nến có thể trải qua những giai đoạn trầm trọng và thuyên giảm lặp đi lặp lại trong một thời gian dài. Bệnh vẩy nến xuất hiện thường xuyên ở lứa tuổi khoảng 20. Theo mùa, bệnh thường xảy ra vào cuối mùa thu hoặc mùa đông và các triệu chứng thường xấu đi trong thời gian này. Các triệu chứng của bệnh vẩy nến có thể được cải thiện bằng cách cho tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và thường trầm trọng hơn do sự căng thẳng

Các phương pháp khác nhau được sử dụng để điều trị bệnh vẩy nến, bao gồm điều trị tại chỗ bằng cách bôi thuốc, liệu pháp chiếu ánh sáng, điều trị toàn thân bằng cách cho dùng thuốc, liệu pháp kết hợp các phương pháp trên, v.v. Gần đây, một tác nhân sinh học được sử dụng như một phương pháp trị liệu mới.

Phương pháp điều trị được lựa chọn tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh vẩy nến, hoạt tính, hình thái và tình trạng tổn thương và diện tích xuất hiện. Thêm vào đó, độ tuổi, khả năng tiếp cận để điều trị và tình trạng tâm lý của bệnh nhân là rất quan trọng. Khi các triệu chứng của bệnh vẩy nến nhẹ, quá trình điều trị thường bắt đầu với việc điều trị cục bộ. Đối với các triệu chứng từ vừa đến nặng, liệu pháp quang trị liệu hoặc liệu pháp dùng thuốc được sử dụng.

Trong quá trình điều trị tại chỗ bệnh vẩy nến, liệu pháp kết hợp sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất hoạt động khác nhau cùng được sử dụng. Ví dụ, các chất tương tự vitamin D làm giảm các triệu chứng của bệnh vẩy nến bằng cách

ức chế sự tăng sinh các tế bào sừng và thúc đẩy sự biệt hóa các tế bào này. Và các steroid tạm thời cải thiện bệnh vẩy nến bằng cách làm thuyên giảm sự viêm và ngứa da.

Như đã mô tả ở trên, trong quá trình điều trị tại chỗ bệnh vẩy nến, dạng liều duy nhất chứa hợp chất steroid như hợp chất corticosteroid và chất tương tự vitamin D như calcipotriol được sử dụng đồng thời hoặc các hoạt chất được dùng một cách riêng rẽ.

Trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan đã biết rằng, khi bào chế được phẩm dùng tại chỗ chứa vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và thành phần steroid dùng tại chỗ đồng thời, đã nảy sinh một số vấn đề do tính ổn định bảo quản của được phẩm bị giảm hoặc sự không ổn định của được phẩm do các phản ứng giữa hai hoạt chất.

Để giải quyết vấn đề này, được phẩm dùng cho da được bộc lộ, được phẩm này chứa thành phần hoạt được thứ nhất A và thành phần hoạt được thứ hai B, trong đó sự khác biệt về độ pH tối ưu của thành phần hoạt được thứ nhất A và độ pH tối ưu của thành phần hoạt được thứ hai B là 1 hoặc lớn hơn (Bảng sáng chế Hàn Quốc số 10-0694526).

Thuốc mỡ Daivobet® và gel Xamiol®, là các sản phẩm của giải pháp kỹ thuật trước, được biết đến dưới dạng hỗn hợp không trộn lẫn được ở dạng thuốc mỡ hoặc gel, hỗn hợp này đồng thời chứa vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và steroid.

Tuy nhiên, do đặc tính của được phẩm trong đó vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D nên được hòa tan trong dung môi cụ thể và corticosteroid chỉ nên được phân tán mà không bị hòa tan, sự tách pha các hoạt chất và lượng không cân đối của được phẩm do khác biệt về độ nhớt được coi là có vấn đề.

Thêm vào đó, bởi vì tỷ lệ trọng lượng của vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D chỉ là 0,005%, lượng không cân đối có thể xảy ra trừ khi nó được hòa tan hoàn toàn trong dung môi.

Tuy nhiên, nếu dung môi được sử dụng quá mức để hòa tan các hoạt chất, thì tính ổn định của dược phẩm có thể bị giảm. Và, mức độ thẩm thấu qua da có thể bị ảnh hưởng bởi kiểu và tỷ lệ pha trộn của dung môi.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu để khắc phục những vấn đề của các giải pháp kỹ thuật trước và bào chế dược phẩm mới cải thiện tính ổn định bảo quản dài hạn và, đồng thời, sự thẩm thấu qua da cũng được cải thiện nhiều. Kết quả là, họ đã phát hiện ra rằng, khi dược phẩm chứa chất tương tự vitamin D và steroid để sử dụng khu trú được bào chế bằng cách sử dụng một hoặc nhiều dung môi được chọn từ C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và squalen làm dung môi cho chất tương tự vitamin D, mức thẩm thấu qua da có thể được gia tăng đáng kể và, đồng thời, tính ổn định bảo quản của dược phẩm có thể được cải thiện đáng kể bằng cách ức chế các phản ứng giữa chất tương tự vitamin D và hợp chất steroid càng nhiều càng tốt và nhờ vậy, sáng chế đã được hoàn thành.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là cải thiện mức thẩm thấu qua da của dược phẩm dùng khu trú cho da, dược phẩm này chứa hai hoặc nhiều thành phần để điều trị bệnh vẩy nến hoặc các bệnh viêm da khác bao gồm cả bệnh về móng, qua đó tạo thuận lợi cho việc điều trị, cho phép dùng cùng loại thuốc và đảm bảo tính ổn định bảo quản của dược phẩm.

Để giải quyết vấn đề về sự biến chất xảy ra khi một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid được trộn lẫn với nhau, sáng chế đề xuất dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid, trong đó một hoặc nhiều dung môi được chọn từ C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và squalen, có sự khác biệt tương đối lớn về độ hòa tan trong vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và corticosteroid, dung môi này được sử dụng để ngăn chặn sự tiếp xúc của vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D với corticosteroid càng nhiều

càng tốt và đảm bảo tính ổn định bảo quản của dược phẩm, đồng thời gia tăng mức thẩm thấu qua da.

Sáng chế cũng đề cập đến sự ngăn chặn sự tách pha bằng cách chọn loại và tỷ lệ trộn của dung môi dùng để hòa tan hoàn toàn vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và nhờ đó đảm bảo sự đồng nhất về hàm lượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến, phương pháp này bao gồm: 1) bước phân tán một hoặc nhiều thành phần được chọn từ corticosteroid hoặc muối hoặc este của nó trong parafin mềm; 2) bước hòa tan một hoặc nhiều thành phần được chọn từ vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D trong  $C_{12-16}$  alkanol mạch thẳng và squalen; 3) và bước bổ sung chất phân tán thu được ở bước 1) vào dung dịch ở bước 2).

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid, trong đó  $C_{12-16}$  alkanol mạch thẳng hoặc squalen có sự khác biệt về độ hòa tan đối với hai hoạt chất này được sử dụng làm dung môi để cải thiện tính ổn định bảo quản của dược phẩm và gia tăng mức thẩm thấu qua da của các hoạt chất bằng cách ngăn chặn khả năng xảy ra phản ứng hóa học của hai hoạt chất này.

Do đó, mục đích của sáng chế đạt được bằng cách đề xuất, dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến, để giải quyết vấn đề biến chất xảy ra khi một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid được trộn lẫn, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid, trong đó  $C_{12-16}$  alkanol mạch thẳng có sự khác biệt đáng kể về độ hòa tan đối với vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và corticosteroid, mà được sử dụng để ngăn chặn phản ứng bất nguồn từ sự tiếp xúc giữa vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D với corticosteroid càng nhiều càng tốt và đảm bảo tính ổn định bảo quản của dược phẩm, đồng thời cải thiện mức thẩm thấu qua da.

Các thông số hòa tan là các trị số biểu thị đặc tính hòa tan của hai hợp chất.

Giả sử rằng năng lượng liên kết của các phân tử chất lỏng là  $E$  và thể tích của các phân tử này là  $V$ ,

$\delta$  được tính là  $(E/V)^{1/2}$  và nó là hằng số thực chỉ phụ thuộc vào nhiệt độ. Ở đây,  $E/V$  là tỷ trọng năng lượng liên kết.

Nói chung, entalpy kết hợp  $\Delta H^M$  của hai chất lỏng (1 và 2) được tính gần đúng là  $\Delta H^M(\chi_1 V_1 + \chi_2 V_2)(\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_1 \phi_2$ .

Ở đây,  $\chi_1$  và  $\chi_2$  là phân số mol và  $\phi_1$  và  $\phi_2$  là tỷ lượng theo thể tích. Do đó, các tính chất nhiệt động học của dung dịch phụ thuộc vào sự chênh lệch ở các giá trị  $\delta$ .

Cụ thể, đối với các vật liệu có trọng lượng phân tử thấp, bởi vì entropy của sự pha trộn là hàm số của chỉ trọng lượng phân tử và nồng độ và không thay đổi đáng kể khi thay đổi từ vật liệu này sang vật liệu khác, giá trị  $\delta$  ảnh hưởng đến các tính chất nhiệt động học của dung dịch và độ hòa tan, v.v. có thể được dự đoán hoặc giải thích từ trị số này.

Theo lý thuyết của Hildebrand cho thấy hai thành phần có các thông số hòa tan tương tự thì được trộn lẫn tốt, thông số hòa tan thể hiện tính tương tự của độ hoà tan đối với dung môi. Thông thường, thông số hòa tan càng lớn thì độ phân cực của dung môi càng mạnh.

Và, mục đích khác của sáng chế đạt được bằng cách đề xuất phương pháp bào chế được phẩm điều trị bệnh vẩy nến, phương pháp này bao gồm: 1) bước phân tán một hoặc nhiều thành phần được chọn từ corticosteroid hoặc muối hoặc este của nó trong parafin mềm; 2) bước hòa tan một hoặc nhiều thành phần được chọn từ vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D trong một hoặc nhiều dung môi được chọn từ  $C_{12-16}$  alkanol mạch thẳng và squalen; 3) và bước bổ sung chất phân tán thu được ở bước 1) vào dung dịch thu được ở bước 2)

## Hiệu quả của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm điều trị bệnh vẩy nến, được phẩm này chứa hai hay nhiều thành phần điều trị bệnh vẩy nến hoặc các bệnh viêm da khác bao gồm bệnh về móng, qua đó tạo thuận lợi cho quá trình điều trị nhờ cải thiện mức thâm thấu qua da, cho phép dùng thuốc đồng nhất và đảm bảo tính ổn định bảo quản được phẩm trong thời gian dài.

Khi một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid được trộn bằng cách sử dụng dung môi theo sáng chế, vấn đề về sự biến chất được phẩm do các phản ứng hóa học của các thành phần gây ra có thể được ngăn chặn đáng kể so với các dung môi khác được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế về cơ bản cải thiện chất lượng sống của nhiều bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến, đặc biệt là những bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến không dính mà được đánh giá có tình trạng bệnh trầm trọng và ở độ tuổi trẻ hơn so với bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến dính liền.

Theo đó, sáng chế ngăn chặn sự giảm tính ổn định của dược phẩm chứa hai hoặc nhiều hoạt chất hữu hiệu trong việc điều trị bệnh vẩy nến do sự tương tác của các thành phần và cải thiện đáng kể tính ổn định bảo quản trong thời gian dài. Dược phẩm có thể được áp dụng hữu ích ở quy mô lớn bởi cho phép bảo quản trong thời gian dài và phân phối an toàn.

## Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 thể hiện kết quả quan sát sự thay đổi màu sắc của các chế phẩm ở các ví dụ so sánh và các ví dụ sau khi bảo quản trong 2 tháng ở điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH-relative humidity)

FIG.2 thể hiện kết quả quan sát sự phân tách pha của các chế phẩm của các ví dụ so sánh và các ví dụ sau khi bảo quản trong 1 tuần trong điều kiện 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH)

FIG.3 thể hiện dữ liệu HPLC của thử nghiệm thâm thấu qua da của calcipotriol ở các ví dụ và các ví dụ so sánh

FIG.4 thể hiện dữ liệu HPLC của thử nghiệm thẩm thấu qua da của betametason ở các ví dụ và các ví dụ so sánh.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết qua các phương án cụ thể. Tuy nhiên, phần mô tả về các phương án cụ thể sau đây chỉ nhằm giải thích các phương án cụ thể của sáng chế mà không hạn chế hoặc giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sáng chế đề xuất được phẩm điều trị bệnh vẩy nến, được phẩm này chứa một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D, một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ corticosteroid hoặc muối hoặc este của nó và một hoặc nhiều dung môi được chọn từ C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và squalen.

Để cải thiện tính ổn định của chế phẩm chứa một hoặc nhiều vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và một hoặc nhiều corticosteroid, sáng chế đề xuất được phẩm điều trị bệnh vẩy nến bằng cách hòa tan vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D sử dụng C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng, mà hòa tan có chọn lọc vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D, làm dung môi, tạo ra thể phân tán bằng cách phân tán corticosteroid trong parafin mềm và sau đó trộn dung dịch này với thể phân tán, sao cho hiệu lực của các hoạt chất không bị giảm nhờ ngăn chặn các phản ứng giữa vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D với corticosteroid và hai hoạt chất này có thể được dùng đồng thời cho bộ phận bị ảnh hưởng.

Thành phần corticosteroid, là hoạt chất khác của được phẩm theo sáng chế, trừ hoạt chất được hòa tan trong dung môi C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng, thành phần này được ngăn chặn để không cho tương tác với thành phần tương tự vitamin D do độ hòa tan thấp đối với dung môi C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và được phân tán trong hệ parafin. Vì vậy, hiệu lực của hoạt chất không bị ảnh hưởng. Bởi vì vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D được hòa tan trong dung môi C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng, dung môi này là dung môi không chứa nước, nó không tiếp xúc trực tiếp với betametason được phân tán trong parafin lỏng. Do đó, khả năng xảy ra phản ứng giữa hai hoạt chất có thể được giảm thiểu hoặc

được ngăn chặn.

Cụ thể, một hoặc nhiều thành phần được chọn từ vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm seocalcitol, calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, falecalcitriol, 1,24S-dihydroxy-vitamin D<sub>2</sub>, 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-phenyl)-metoxy)-metyl]9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien hoặc hỗn hợp của chúng.

Cụ thể hơn, vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-phenyl)-metoxy)-metyl]9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien và hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ cụ thể về vitamin D hoặc các chất tương tự vitamin D được biết đến một cách rộng rãi trong lĩnh vực này có thể được sử dụng trong sáng chế là như sau:

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(4-etyl-4-hydroxy-1-hexyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(5-etyl-5-hydroxy-1-heptyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(6-etyl-6-hydroxy-1-octyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-etyl-4,4-difluoro-5-hydroxy-heptyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4,4-dichloro-5-hydroxy-5-metyl-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4,4-difluoro-5-hydroxy-5-metyl-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-fluoro-4-metyl-pentyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-ethyl-4-fluoro-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-fluoro-5-metyl-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R),20(S)-trihydroxy-20-(4-ethyl-4-hydroxy-1-hexyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-metoxy-20-(4-ethyl-4-hydroxy-1-hexyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-etoxy-20-(4-ethyl-4-hydroxy-1-hexyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-[3-(2-hydroxy-2-metyl-1-propoxy)-prop-1(E)-en-1-yl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-ethyl-4-hydroxy-1-hexylthio)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-metyl-5-hydroxy-1-hexylthio)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[3-(1-metyl-1-hydroxyetyl)benzylthio]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-metyl-3-hydroxy-1-butylthio)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-ethyl-5-hydroxy-hept-1(E)-en-3-yn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

24-oxo-1(S),3(R),25-trihydroxy-20(S)-9,10-secocholesta-5(Z),7(E),10(19)trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-oxo-4-hydroxy-4-ethyl-1-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(5-metyl-5-hydroxy-hexyloxy)-9,10-

secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(4-etyl-4-hydroxy-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(4-etyl-4-hydroxy-hex-2-ynyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(4-hydroxy-4-metylpentyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(4-hydroxy-4-metylpent-2-yn-1-yloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-metyl-18-(3-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenylmetyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1-metoxy-4-hydroxy-4-metyl-1-pentyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1-etoxy-4-hydroxy-4-metyl-1-pentyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R),25-trihydroxy-(20(S)-9,10-secocholesta-5(Z),7(E),10(19),23(E)-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(6'-hydroxy-6'-metyl-4'(E)-hepten-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R),22(S),25-tetrahydroxy-20(R)-9,10-secocholesta-5(Z),7(E),10(19),23(E)-tetraen,

22(S)-etoxy-1(S),3(R),25-trihydroxy-10(R)-9,10-secocholesta-5(Z),7(E),10(19),23(E)-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(3-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenoxymetyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(3-(1-hydroxy-1-metyletyl)phenylthiometyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(4-hydroxy-4-methylpent-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-ethyl-5-hydroxyhept-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-ethyl-5-hydroxyhepta-1(E),3(E)-dien-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-cyclopropyl-3-hydroxyprop-1(E)-en-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),16-tetraen,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-2-heptyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)Z-tetraen,

alfacalcidol,

1-hydroxy-vitamin D<sub>2</sub>,

1-hydroxy-vitamin D<sub>5</sub>,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-ethyl-5-hydroxy-1-heptyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6-hydroxy-6-methyl-1-heptyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6-hydroxy-6-methylhept-1(E)-en-1-yl-9,10)-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6-ethyl-6-hydroxy-1-octyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(7-hydroxy-7-methyl-1-octyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(7-hydroxy-7-metyloct-1(E)-en-1-yl-9,10)-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6'-methyl-1'-heptyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(5'-hydroxy-5'-methyl-1'-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4'-hydroxy-4'-ethyl-1'-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6'-hydroxy-1'-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5'-hydroxy-5'-ethyl-1'-heptyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5'-hydroxy-5'-methyl-1'-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5'-methyl-1'-hexyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4'-hydroxy-4'-(1"-propyl)-1'-heptyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4'-hydroxy-4'-methyl-1'-pentyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-butyloxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(5-ethyl-5-hydroxy-1-heptyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(S)-(5-ethyl-5-hydroxy-hept-1(E)-en-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(5'-hydroxy-5'-methyl-hexa-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(5'-ethyl-5'-hydroxy-hepta-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-

9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(6'-hydroxy-hexa-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(5'-cyclopropyl-5'-hydroxy-penta-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20-(6'-hydroxy-6'-methyl-hepta-1'(E),3''(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-(2-hydroxy-2-pentyl)phenylmethoxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-(3-hydroxy-3-propyl)phenylmethoxy)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyloxymethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-hydroxy-4-methyl-1-pent-2-ynyloxymethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(4-hydroxy-4-trifluoromethyl-5,5,5-trifluoro-1-pent-2-ynyloxymethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[3-(2-hydroxy-2-propyl)-phenoxyethyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-hydroxy-3-ethyl-1-pentylthiomethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-hydroxy-3-ethyl-1-pentylsulfonylmethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3-((1-hydroxy-1-methyl)ethyl)phenylthiomethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(3,3-difluoro-4-hydroxy-4-methyl-1-pentyloxymethyl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(6'-ethyl-6'-hydroxy-oct-1'-yn-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(7'-ethyl-7'-hydroxy-non-1'-yn-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-2-heptyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5-ethyl-5-hydroxy-1-metoxi-2-heptyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1-etoxi-5-ethyl-5-hydroxy-2-heptyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien,

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1-metoxi-4-hydroxy-4-ethyl-2-hexyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien và

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(1-etoxi-4-hydroxy-4-ethyl-2-hexyn-1-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien.

Theo sáng chế, một hoặc nhiều thành phần được chọn từ corticosteroid hoặc muối hoặc este của nó được chọn từ nhóm bao gồm betametason (9-flu-11,17,21-trihydroxy-16-metylpregna-1,4-dien-3,20-dione) và este của nó, alclometason và este của nó, clobetasol và este, clobetason và este của nó, diflucortolon và este của nó, diflorason và este của nó, floxinonit, flumetason và este của nó, floxinolon và ete và este của nó, fluticason và este của nó, flupredniden và este của nó, halxinonit, hydrocortison và ester, mometason và este của nó, triamxinolon và ete và este của nó và hỗn hợp của chúng, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cụ thể hơn, một hoặc nhiều thành phần được chọn từ corticosteroid và muối hoặc este của nó là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm 17-valerat, 17-propionat, dipropionat, axetonit, axetonit-21-N-benzoyl-2-metylalaninat, axetonit-21-(3,3-dimetylbutyrat) và 17-butytrat.

Cụ thể nhất, dung môi được chọn từ C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và squalen

(2,6,10,15,19,23-hexametyltetracosan) của sáng chế là xetanol mạch thẳng.

Xetanol ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$ ) làm dung môi của sáng chế là hợp chất có tỷ trọng 811,00 kg/m<sup>3</sup>, điểm nóng chảy 49°C, điểm sôi 344°C và khối lượng mol 242,44g/mol và là rượu mạch thẳng cao khác với dung môi được sử dụng trước đây.

Squalen (2,6,10,15,19,23-hexametyltetracosane) làm dung môi theo sáng chế thu được từ quá trình hydro hóa squalen.

Dược phẩm không chứa nước theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất trong parafin mềm (còn được gọi là vaselin), dầu parafin lỏng hoặc sáp vi tinh thể như thuốc mỡ hoặc tá dược dùng cho da được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách bổ sung dung dịch của chất tương tự vitamin D (cụ thể là từ 0,0005 đến 2,5% trọng lượng) vào dung môi C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng hoặc squalen, bổ sung thể phân tán của thành phần corticosteroid được phân tán trong dầu parafin có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 µm và sau đó làm nguội hỗn hợp này.

Lượng cụ thể của các thành phần trong dược phẩm được bào chế theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,005 đến 2,0% trọng lượng đối với hoạt chất corticosteroid, từ 0,0001 đến 0,2% trọng lượng đối với chất tương tự vitamin D, từ 0,1 đến 40% trọng lượng đối với thành phần dung môi và lượng còn lại cho tá dược như parafin mềm và/hoặc dầu parafin.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất phụ gia khác thường được sử dụng như chất chống oxy hóa (ví dụ như tocopherol).

Cụ thể, sáng chế có thể đề xuất thuốc mỡ, kem, thuốc xức hoặc gel, cụ thể là gel bôi vào da đầu, thuốc xức vào da đầu hoặc dầu xoa bóp. Cụ thể hơn, dược phẩm dùng khu trú ở dạng chất lỏng không chứa nước hoặc các chế phẩm ở dạng bán lỏng hoặc các nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu được đề xuất. Cụ thể nhất, dược phẩm sáng chế là hai dạng chế phẩm, nghĩa là, dạng

thuốc mỡ và dạng gel.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh vảy nến và bệnh liên quan đến da, bao gồm bước dùng khu trú được phẩm theo sáng chế. Cụ thể, phương pháp này bao gồm bước dùng khu trú liều lượng vừa đủ của được phẩm một hoặc hai lần một ngày.

Được phẩm theo sáng chế chứa từ 0,001 đến 0,5mg/g hoặc mL cụ thể hơn là từ 0,001 đến 0,25mg/g hoặc mL vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D và từ 0,05-2mg/g hoặc mL corticosteroid.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ so sánh, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm dưới đây được đưa ra chỉ nhằm minh họa cho sáng chế và sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm này.

Ví dụ so sánh 1: Thuốc mỡ đơn sử dụng parafin mềm làm môi trường dung môi hoặc môi trường phân tán

999,3048g parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C và làm nguội đến 70°C. Tocopherol, 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) được trộn trong dung dịch thu được (dung dịch 1) được duy trì ở nhiệt độ này và sau đó làm nguội đến 30°C hoặc nhiệt độ thấp hơn.

Ví dụ so sánh 2: Thuốc mỡ đơn sử dụng parafin mềm làm môi trường dung môi hoặc môi trường phân tán

969,3048g parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, 30g parafin lỏng được gia nhiệt 70°C và trộn với tocopherol, 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1 và làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn.

Ví dụ so sánh 3: Gel đơn

Tocopherol, 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) được trộn trong 999,3048g parafin lỏng.

Ví dụ so sánh 4: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và butylen glycol

Parafin mềm được làm nóng chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol và butylen glycol được gia nhiệt đến 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1 và làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn.

Ví dụ so sánh 5: Gel chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và butylen glycol

Tocopherol và butylen glycol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 1

| Thành phần (g)          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522          | 0,0522          | 0,0522          | 0,0522          | 0,0522          |
| Betametason dipropionat | 0,643           | 0,643           | 0,643           | 0,643           | 0,643           |
| Parafin lỏng            | 0               | 30              | 999,3048        | 30              | 979,3048        |
| Tocopherol              | 0,02            | 0,02            | 0,02            | 0,02            | 0,02            |
| Butylen glycol          | 0               | 0               | 0               | 20              | 20              |
| Parafin mềm             | 999,3048        | 969,3048        | 0               | 949,3048        | 0               |

Ví dụ so sánh 6: Thuốc mỡ Daivobet® ointment có sẵn trên thị trường

Ví dụ so sánh 7: Xamiol® gel có sẵn trên thị trường

Ví dụ 1: Thuốc mỡ theo sáng chế chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và xetanol

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol và xetanol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy vào trong ống.

Ví dụ 2: Gel theo sáng chế chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và xetanol

Tocopherol và xetanol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 2

| Thành phần (g)          | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  |
|-------------------------|----------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       | 979,2848 |
| Tocopherol              | 0,02     | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       | 20       |
| Parafin mềm             | 969,2848 | 0        |

Ví dụ 3: Thuốc mỡ theo sáng chế chứa calcipotriol, betametason và xetanol

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, xetanol và tocopherol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và

betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 3

| Thành phần (g)          | Ví dụ 3  |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       |
| Parafin mềm             | 979,2848 |

Ví dụ 4: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, xetanol và PEG 400

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol, xetanol và PEG 400 được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Ví dụ 5: Gel chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, xetanol và PEG 400

Tocopherol, xetanol và PEG 400 được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 4

| Thành phần (g)          | Ví dụ 4  | Ví dụ 5  |
|-------------------------|----------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       | 969,2848 |
| Tocopherol              | 0,02     | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       | 20       |
| PEG 400                 | 10       | 10       |
| Parafin mềm             | 959,2848 | 0        |

Ví dụ 6: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và squalen

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol và squalen được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Ví dụ 7: Gel chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và squalen

Tocopherol và squalen được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 5

| Thành phần (g)          | Ví dụ 6  | Ví dụ 7  |
|-------------------------|----------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       | 979,2848 |
| Tocopherol              | 0,02     | 0,02     |
| Squalen                 | 20       | 20       |
| Parafin mềm             | 969,2848 | 0        |

Ví dụ 8: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason và squalen

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, squalen và tocopherol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 6

| Thành phần (g)          | Ví dụ 8  |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Squalen                 | 20       |
| Parafin trắng mềm       | 979,2848 |

Ví dụ 9: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, squalen và PEG 400

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol, squalen và PEG 400 được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Ví dụ 10: Gel chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, squalen và PEG 400

Tocopherol, squalen và PEG 400 được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 7

| Thành phần (g)          | Ví dụ 9  | Ví dụ 10 |
|-------------------------|----------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       | 969,2848 |
| Tocopherol              | 0,02     | 0,02     |
| Squalen                 | 20       | 20       |
| PEG 400                 | 10       | 10       |
| Parafin mềm             | 959,2848 | 0        |

Ví dụ 11: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, xetanol và squalen

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol, xetanol và squalen được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 8

| Thành phần (g)          | Ví dụ 11 |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       |
| Squalen                 | 20       |
| Parafin mềm             | 949,2848 |

Ví dụ 12: Gel chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, xetanol và squalen

Tocopherol, xetanol và squalen được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung

từ từ vào parafin lỏng và sau đó được khuấy.

Bảng 9

| Thành phần (g)          | Ví dụ 12 |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 959,2848 |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       |
| Squalen                 | 20       |
| Parafin mềm             | 0        |

Ví dụ 13: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, xetanol và squalen

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, xetanol, tocopherol và squalen được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 10

| Thành phần (g)          | Ví dụ 13 |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       |
| Squalen                 | 20       |
| Parafin mềm             | 959,2848 |

Ví dụ 14: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng, xetanol,

squalen và PEG 400

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol, xetanol, squalen và PEG 400 được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 11

| Thành phần (g)          | Ví dụ 14 |
|-------------------------|----------|
| Calcipotriol hydrat     | 0,0522   |
| Betametason dipropionat | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       |
| Tocopherol              | 0,02     |
| Xetanol                 | 20       |
| Squalen                 | 20       |
| PEG 400                 | 10       |
| Parafin mềm             | 939,2848 |

Các ví dụ 15-18: Thuốc mỡ chứa calcipotriol, betametason, parafin lỏng và xetanol

Parafin mềm được tan chảy ở nhiệt độ 80°C, làm nguội đến 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này (dung dịch 1). Ngoài ra, parafin lỏng, tocopherol và xetanol được gia nhiệt ở 70°C và trộn với 0,0522g calcipotriol hydrat (0,05g calcipotriol) và betametason (0,5g, 0,643g ở dạng dipropionat) bằng cách khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch 1, làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn và sau đó được đổ đầy trong ống.

Bảng 12

| Thành phần (g)      | ví dụ 15 | ví dụ 16 | ví dụ 17 | ví dụ 18 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|
| Calcipotriol hydrat | 0,0522   | 0,0522   | 0,0522   | 0,0522   |

|                         |          |          |          |          |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Betametason dipropionat | 0,643    | 0,643    | 0,643    | 0,643    |
| Parafin lỏng            | 10       | 10       | 10       | 10       |
| Tocopherol              | 0,02     | 0,02     | 0,02     | 0,02     |
| Xetanol                 | 5        | 10       | 30       | 40       |
| Parafin mềm             | 984,2848 | 979,2848 | 959,2848 | 949,2848 |

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm tính ổn định vật lý nhanh

Các chế phẩm trong điều chế các ví dụ và các ví dụ so sánh được đặt trong các vật chứa và quan sát sự thay đổi màu sắc của các chế phẩm này sau khi lưu trữ trong 2 tháng ở điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH). Kết quả cho thấy ở Bảng 13 và FIG.1.

Bảng 13

| Mẫu                                                                                                              | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Thay đổi màu sắc                                                                                                 | -        | -        | -        | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Mẫu                                                                                                              | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Thay đổi màu sắc                                                                                                 | -        | -        | -        | -               | -               | -               | -               | -               |                 |                 |
| Mẫu                                                                                                              |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| Thay đổi màu sắc                                                                                                 |          |          |          | ++              | ++              | ++              | ++++            | ++++            | -               | -               |
| -: không thay đổi, +: ít thay đổi, ++: hơi thay đổi, +++: thay đổi nghiêm trọng, ++++: thay đổi rất nghiêm trọng |          |          |          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

Từ bảng 13 và FIG.1 thấy rằng, trong khi các chế phẩm ở các ví dụ so sánh cho thấy sự thay đổi màu sắc do sự tương tác giữa calcipotriol và

betametason, không thấy có sự thay đổi màu sắc đối với các chế phẩm của các ví dụ.

#### Ví dụ thử nghiệm 2: Phân tách pha

Các chế phẩm điều chế trong các ví dụ và các ví dụ so sánh được đặt vào vật chứa và quan sát quá trình phân tách pha xảy ra sau khi bảo quản trong 1 tuần trong điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH). Kết quả được thể hiện ở bảng 14 và FIG.2.

Bảng 14

| Mẫu                                                    | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|--------------------------------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Thay đổi màu sắc                                       | -        | -        | -        | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |
| Mẫu                                                    | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Thay đổi màu sắc                                       | -        | -        | -        | -               | -               | -               | -               | -               |                 |                 |
| Mẫu                                                    |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| Thay đổi màu sắc                                       |          |          |          | -               | +               | +               | +               | +               | -               | +               |
| -: không xảy ra phân tách pha, +: xảy ra phân tách pha |          |          |          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

Từ bảng 14 và FIG.2 thấy rằng, các chế phẩm của các ví dụ so sánh từ 2 đến 5 và ví dụ so sánh 6 cho thấy có sự tách pha, nhưng các chế phẩm của tất cả các ví dụ thì không quan sát thấy sự tách pha.

#### Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm nhanh về tính ổn định hàm lượng

Để đánh giá tính ổn định lý-hóa của các chế phẩm, thử nghiệm nhanh về tính ổn định hàm lượng được thực hiện như sau.

Thử nghiệm nhanh về tính ổn định hàm lượng được thực hiện bằng cách cho các chế phẩm ở các ví dụ và các ví dụ so sánh vào trong vật chứa và đo sự thay đổi về hàm lượng sau khi bảo quản trong 2 tháng dưới điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH). Mỗi mẫu thử nghiệm chứa trong vật chứa có thể tích 20-40mL.

Calcipotriol được định lượng bằng HPLC sau khi phân tán chế phẩm trong n-heptan và chiết bằng hỗn hợp metanol và 0,01mol/L monohydrogen phosphat (70:30).

Betametason dipropionat được định lượng bằng HPLC sau khi phân tán chế phẩm trong n-heptan và chiết với bằng hỗn hợp axetonitril và 0,05 mol/L axit photphoric (60:25).

Bảng 15

Lượng calcipotriol

| Lượng (%)   | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|-------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ban đầu     | 100,5    | 99,7     | 99,9     | 99,4            | 98,7            | 99,1            | 98,6            | 100,7           | 99,0            | 99,2            |
| Sau 2 tháng | 100,3    | 99,9     | 99,1     | 98,9            | 99,2            | 99,7            | 98,4            | 100,2           | 98,2            | 99,7            |
| Lượng (%)   | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Ban đầu     | 100,5    | 98,7     | 99,8     | 100,2           | 100,0           | 99,5            | 99,1            | 99,9            |                 |                 |
| Sau 2 tháng | 99,9     | 99,3     | 98,6     | 99,7            | 99,8            | 99,3            | 98,9            | 99,4            |                 |                 |
| Lượng (%)   |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| Ban đầu     |          |          |          | 99,7            | 99,8            | 100,1           | 98,9            | 101,3           | 99,8            | 100,3           |
| Sau 2 tháng |          |          |          | 93,5            | 94,2            | 93,8            | 90,9            | 90,5            | 97,2            | 96,8            |

Bảng 16

Lượng betametason dipropionat

| Lượng (%)   | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|-------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ban đầu     | 99,3     | 100,1    | 98,6     | 98,9            | 99,0            | 99,8            | 98,5            | 99,0            | 99,9            | 99,4            |
| Sau 2 tháng | 99,5     | 99,7     | 98,2     | 99,5            | 99,7            | 100,0           | 98,3            | 98,7            | 99,6            | 99,8            |
| Lượng (%)   | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Ban đầu     | 99,8     | 99,1     | 99,6     | 99,7            | 99,8            | 99,0            | 99,6            | 100,0           |                 |                 |
| Sau 2 tháng | 100,2    | 98,7     | 99,2     | 99,0            | 99,5            | 99,2            | 99,1            | 99,7            |                 |                 |
| Lượng (%)   |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| Ban đầu     |          |          |          | 98,1            | 99,1            | 99,0            | 99,4            | 99,5            | 101,0           | 99,9            |
| Sau 2 tháng |          |          |          | 96,8            | 94,1            | 94,4            | 94,3            | 92,7            | 96,9            | 96,3            |

Từ bảng 15 và bảng 16 thấy rằng, hiệu lực của các hoạt chất có thể đạt được đối với chế phẩm theo sáng chế bởi vì sự tương tác giữa calcipotriol với betametason được ngăn chặn.

#### Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm nhanh tính ổn định chất liên quan

Để đánh giá tính ổn định lý-hóa của các chế phẩm, thử nghiệm nhanh về tính ổn định chất liên quan được thực hiện như sau

Thử nghiệm nhanh tính ổn định chất liên quan được thực hiện bằng cách cho các chế phẩm của các ví dụ và các ví dụ so sánh vào trong các vật chứa và đo sự thay đổi về tổng lượng các chất liên quan sau khi bảo quản trong 2 tháng dưới điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH). Mỗi mẫu thử nghiệm được cho vào trong vật chứa có thể tích từ 20 đến 40mL.

Calcipotriol được định lượng bằng HPLC sau khi phân tán chế phẩm trong n-heptan và chiết từ pha động.

Betametason dipropionat được định lượng bằng HPLC sau khi phân tán chế phẩm trong n-heptan và chiết từ pha động.

Bảng 17

Các chất liên quan calcipotriol

| Tổng các chất liên quan (%) | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|-----------------------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ban đầu                     | 0,6      | 0,6      | 0,7      | 0,6             | 0,7             | 0,6             | 0,6             | 0,6             | 0,6             | 0,7             |
| Sau 2 tháng                 | 0,6      | 0,6      | 0,7      | 0,6             | 0,7             | 0,7             | 0,6             | 0,7             | 0,6             | 0,7             |
| Tổng các chất liên quan (%) | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Ban đầu                     | 0,6      | 0,7      | 0,7      | 0,6             | 0,7             | 0,6             | 0,7             | 0,7             |                 |                 |
| Sau 2 tháng                 | 0,7      | 0,7      | 0,8      | 0,8             | 0,7             | 0,7             | 0,7             | 0,8             |                 |                 |
| Tổng các chất liên quan (%) |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| Ban đầu                     |          |          |          | 1,2             | 1,1             | 1,0             | 1,6             | 1,5             | 0,6             | 0,6             |
| Sau 2 tháng                 |          |          |          | 3,5             | 3,6             | 3,7             | 3,6             | 3,9             | 1,6             | 1,9             |

Bảng 18

Các chất liên quan betametason dipropionat

| Toàn bộ các chất liên quan (%) | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|--------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ban đầu                        | 0,3      | 0,3      | 0,3      | 0,4             | 0,3             | 0,3             | 0,4             | 0,3             | 0,5             | 0,4             |
| Sau 2 tháng                    | 0,3      | 0,3      | 0,3      | 0,4             | 0,4             | 0,3             | 0,4             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |
| Toàn bộ các chất liên quan (%) | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| Ban đầu                        | 0,4      | 0,4      | 0,5      | 0,4             | 0,4             | 0,5             | 0,5             | 0,4             |                 |                 |
| Sau 2 tháng                    | 0,4      | 0,5      | 0,5      | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             | 0,5             |                 |                 |
| Toàn bộ các chất liên quan (%) |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |

|             |  |  |  |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|--|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ban đầu     |  |  |  | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,8 | 0,3 | 0,4 |
| Sau 2 tháng |  |  |  | 1,3 | 1,5 | 1,1 | 1,2 | 1,2 | 0,8 | 0,9 |

Từ bảng 17 và bảng 18 thấy rằng, hiệu lực của các hoạt chất có thể đạt được đối với các chế phẩm theo sáng chế bởi vì sự tương tác giữa calcipotriol với betametason được ngăn chặn.

Ví dụ thử nghiệm 5: thử nghiệm tính đồng nhất về hàm lượng

Để đánh giá betametason có được phân tán đồng đều trong các chế phẩm hay không, sự thay đổi lượng betametason được đo đối với các chế phẩm của các ví dụ và các ví dụ so sánh theo cách tương tự như thử nghiệm lượng betametason của ví dụ thử nghiệm 3. Kết quả được thể hiện ở bảng 19.

Bảng 19

|                 | Ví dụ 1  | Ví dụ 2  | Ví dụ 3  | Ví dụ 4         | Ví dụ 5         | Ví dụ 6         | Ví dụ 7         | Ví dụ 8         | Ví dụ 9         | Ví dụ 10        |
|-----------------|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1               | 99,0     | 100,4    | 96,2     | 98,8            | 98,6            | 98,4            | 98,2            | 98,0            | 99,6            | 99,2            |
| 2               | 98,0     | 102,0    | 97,8     | 100,1           | 99,4            | 97,9            | 99,8            | 99,5            | 100,4           | 99,4            |
| 3               | 101,0    | 99,1     | 101,2    | 98,0            | 98,9            | 101,5           | 98,6            | 97,9            | 100,2           | 98,9            |
| 4               | 100,0    | 100,2    | 98,3     | 99,0            | 99,5            | 100,8           | 97,9            | 100,0           | 99,6            | 99,5            |
| 5               | 98,5     | 98,9     | 99,7     | 98,7            | 98,4            | 100,6           | 98,2            | 99,7            | 99,5            | 100,0           |
| Sự thay đổi (%) | 1,2      | 1,2      | 1,9      | 0,8             | 0,5             | 1,6             | 0,7             | 1,0             | 0,4             | 0,4             |
| Lượng (%)       | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14        | Ví dụ 15        | Ví dụ 16        | Ví dụ 17        | Ví dụ 18        |                 |                 |
| 1               | 100,6    | 99,8     | 99,7     | 99,3            | 99,5            | 99,7            | 98,9            | 101,0           |                 |                 |
| 2               | 100,1    | 99,6     | 97,6     | 98,9            | 100,3           | 99,3            | 98,7            | 99,4            |                 |                 |
| 3               | 98,9     | 98,2     | 100,2    | 99,9            | 99,7            | 98,6            | 100,6           | 99,9            |                 |                 |
| 4               | 99,6     | 98,9     | 101,5    | 100,6           | 99,9            | 98,2            | 100,4           | 99,6            |                 |                 |
| 5               | 99,7     | 99,0     | 98,9     | 99,6            | 99,4            | 99,1            | 99,3            | 100,2           |                 |                 |
| Sự thay đổi (%) | 0,6      | 0,6      | 1,5      | 0,6             | 0,4             | 0,6             | 0,9             | 0,6             |                 |                 |
| Lượng (%)       |          |          |          | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ so sánh 5 | Ví dụ so sánh 6 | Ví dụ so sánh 7 |
| 1               |          |          |          | 103,5           | 96,3            | 98,0            | 98,0            | 100,9           | 102,4           | 98,5            |

|                 |  |  |  |       |       |       |       |      |       |       |
|-----------------|--|--|--|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| 2               |  |  |  | 87,3  | 106,3 | 98,3  | 98,6  | 99,0 | 101,3 | 95,6  |
| 3               |  |  |  | 92,7  | 95,1  | 99,0  | 100,9 | 98,7 | 99,7  | 103,7 |
| 4               |  |  |  | 110,5 | 99,7  | 98,6  | 98,9  | 99,5 | 101,3 | 102,8 |
| 5               |  |  |  | 96,3  | 98,2  | 101,1 | 100,5 | 99,4 | 100,2 | 98,6  |
| Sự thay đổi (%) |  |  |  | 9,1   | 4,4   | 1,2   | 1,3   | 0,8  | 1,1   | 3,4   |

Từ bảng 19 thấy rằng, các chế phẩm của các ví dụ so sánh 1 và 2 đã thể hiện sự không đồng nhất về hàm lượng với mức thay đổi là 2% hoặc lớn hơn. Ngược lại, các chế phẩm của các ví dụ thể hiện sự đồng nhất về hàm lượng với mức thay đổi nhỏ hơn 2%.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm thẩm thấu qua da

Sự thẩm thấu của các chế phẩm của các ví dụ so sánh và các ví dụ được thử nghiệm bằng HPLC. Kết quả d/ thể hiện trên FIG.3 và FIG.4.

Phương pháp thử nghiệm

Điều kiện thử nghiệm thẩm thấu qua da

- Tế bào khuếch tán Franz và da lợn con
- Pha nhận: chất đệm 0,04 M isotonic phosphat (độ pH = 7,4) : IPA = 70 :

30

- Chất đệm phosphat đẳng trương 0,04 M (độ pH = 7,4): 3,864g dikali phosphat và 2.416g kali dihydro phosphat được hòa tan trong 1L nước và độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng cách sử dụng dung dịch kali hydroxit

- Thể tích nhận: 12mL
- Nhiệt độ: 32°C
- Mẫu 4mL, bộ lọc 2mL

### YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến chứa một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ vitamin D hoặc chất tương tự vitamin D, một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ corticosteroid hoặc muối hoặc este của nó và một hoặc nhiều dung môi được chọn từ C<sub>12-16</sub> alkanol mạch thẳng và squalen,

trong đó, chất tương tự vitamin D là calcipotriol, corticosteroid là betametason dipropionat và dung môi là xetanol.

2. Dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến theo điểm 1, trong đó dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến này là thuốc mỡ hoặc gel dưới dạng dược phẩm không chứa nước.

3. Dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến theo điểm 1, trong đó dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến này còn bao gồm parafin lỏng,  $\alpha$ -tocopherol hoặc parafin mềm.

4. Phương pháp bào chế dược phẩm điều trị bệnh vẩy nến, phương pháp này bao gồm các bước:

1) bước phân tán betametason dipropionat trong parafin mềm;

2) bước hòa tan calcipotriol trong xetanol; và

3) bước bổ sung thể phân tán thu được ở bước 1) vào dung dịch thu được ở bước 2).

FIG.1

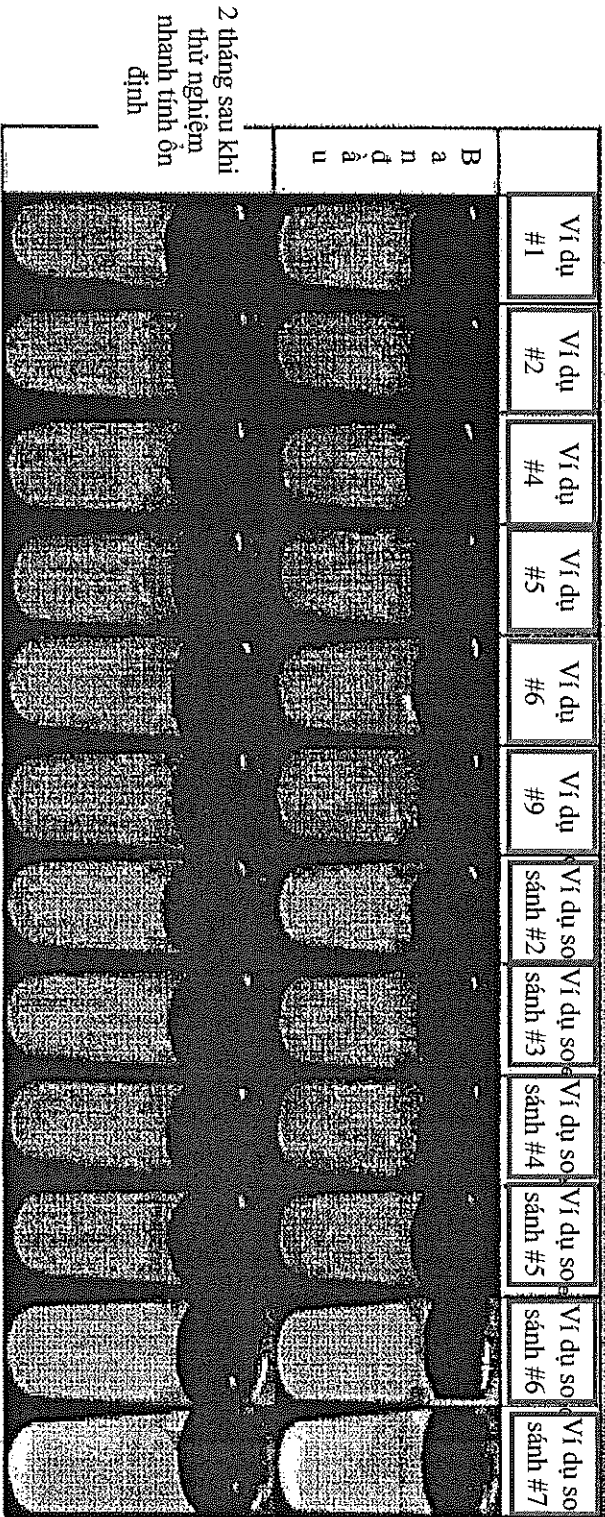


FIG.2

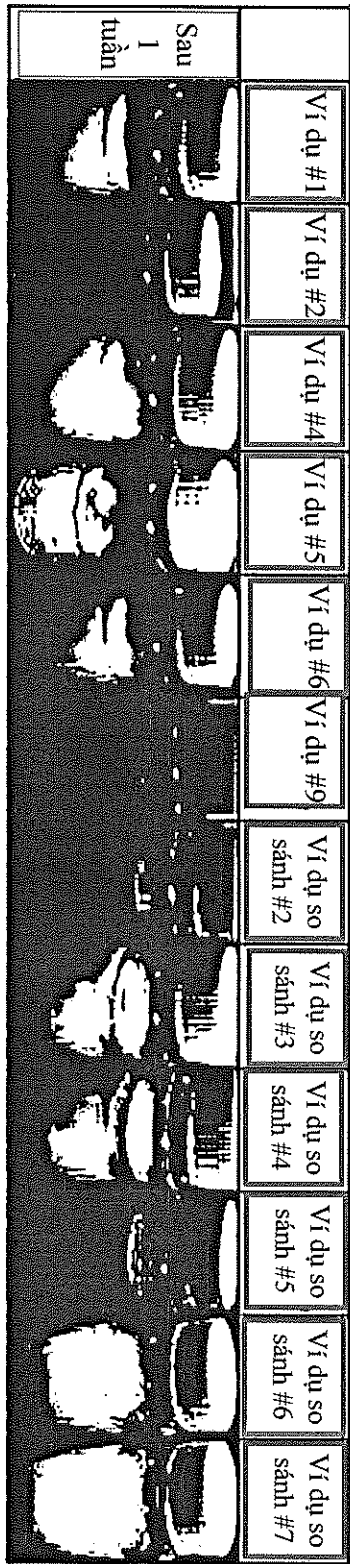


FIG.3

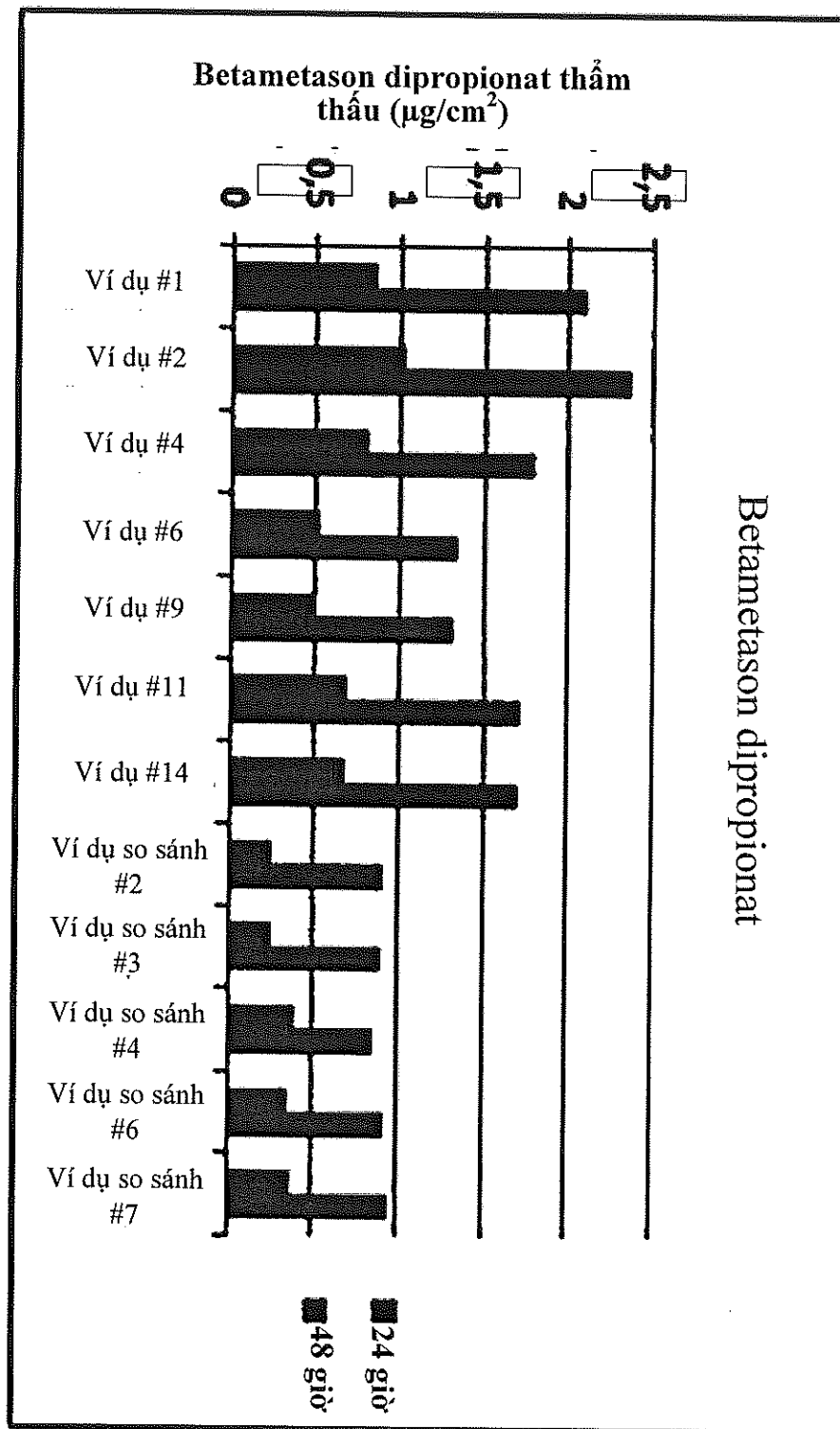


FIG.4

