



(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)



1-0033377

(51)⁷ A61K 9/06; A61P 17/00; A61K 31/381 (13) B

(21) 1-2016-01451

(22) 13/08/2014

(86) PCT/KR2014/007525 13/08/2014

(87) WO 2015/064898 07/05/2015

(30) 10-2013-0130165 30/10/2013 KR

(45) 26/09/2022 414

(43) 26/09/2016 342A

(73) QURIENT CO., LTD. (KR)

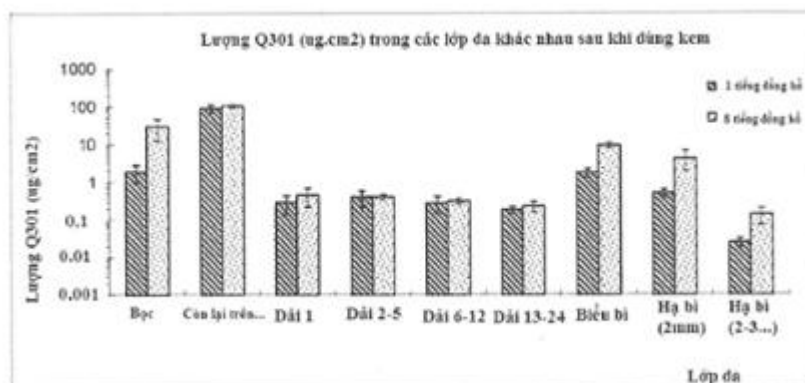
(Sampyeong-dong) 16 Daewangpangyo-ro 712beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, Republic of Korea

(72) NAM, Ki Yean (KR); KIM, Jeong Jun (KR); OH, Soo Hyun (KR); LEE, Sae Yeon (KR); AHN, Ji Ye (KR).

(74) Công ty TNHH Trà và cộng sự (TRA & ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỐNG VIÊM DÙNG CỤC BỘ Ở DẠNG CHẾ PHẨM KEM BÔI CHỨA ZILEUTON VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, và cụ thể hơn là dược phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton có khả năng duy trì độ ổn định ở nhiệt độ phòng và có thể dùng cục bộ để tối đa hóa hiệu quả chữa bệnh trong khi tối thiểu hóa sự hấp thụ vào toàn bộ cơ thể, theo cách đó giảm thiểu độc tính gây ra bởi hợp chất để phù hợp với việc điều trị bôi ngoài ra của bệnh về da gây ra bởi viêm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton để điều trị các bệnh về da gây ra bởi leukotrien.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Leukotrien là chất chuyển hóa axit arachidonic và cũng được biết đến như là tác nhân gây viêm có quan hệ mật thiết trong việc gây viêm, phù nề, và bài tiết dịch nhầy và bệnh tương tự. Chất ức chế leukotrien đã biết đến rộng rãi được phát triển cho đến nay là zileuton ((±)-1-(1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-hydroxyure).

Zileuton là hỗn hợp các chất đồng phân lập thể: (R)-1-(1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-hydroxyure và (S)-1-(1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-hydroxyure. Zileuton đã được chấp thuận làm thuốc uống để điều trị bệnh hen, và được biết là có thể uống hai lần một ngày. Các thí nghiệm lâm sàng đã cho thấy rằng zileuton đem lại tác dụng được phẩm chống viêm hiệu quả đối với phản ứng viêm của bệnh hen.

Các thí nghiệm lâm sàng đã cho thấy rằng uống zileuton làm giảm bớt các triệu chứng viêm da dị ứng. Tuy nhiên, zileuton không được dùng rộng rãi mặc dù hiệu quả chống viêm tuyệt vời do tính độc tính của hợp chất.

Zileuton có độc tính đáng kể đối với gan và vì vậy việc uống zileuton cần đi kèm việc theo dõi các chức năng gan của bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, có khả năng ứng dụng zileuton cục bộ lên các tổn thương trên da của các bệnh gây ra bởi phản ứng viêm da ngoài như viêm da dị ứng, mụn trứng cá, các loại mề đay, bệnh vẩy nến, eczema, bệnh da bóng nước như pemphigus bóng nước, bệnh collagen, hội chứng Sjogren-Larsson, bệnh tế bào mast và bệnh tương tự, và tối đa hóa hiệu quả dược phẩm của zileuton trong khi tối thiểu hóa sự hấp thụ vào toàn bộ cơ thể bệnh nhân để tối thiểu hóa độc tính của hợp chất.

Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế được

phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton.

Để đạt được các mục đích trên, sáng chế đề xuất được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần dược hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng.

Hợp chất có thể chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước nằm trong khoảng từ 31% đến 33% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 37% đến 39% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 5% đến 7% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,03% khối lượng.

Hợp chất có thể được dùng để làm giảm hoặc điều trị viêm da dị ứng, mụn trứng cá, các loại mề đay, bệnh vẩy nến, eczema, bệnh da bóng nước như pemphigus bóng nước, bệnh collagen, hội chứng Sjogren-Larsson, mụn trứng cá trong tổn thương da của bệnh tế bào mast và bệnh tương tự.

Hợp chất có thể được dùng cục bộ cho da người, và zileuton có thể là raxemic zileuton.

Phương án ưu tiên khác của sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, phương pháp bao gồm việc trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần dược hoạt tính, nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng ở điều kiện trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 80°C và từ 600 vòng/phút đến 1200 vòng/phút (rpm), trong thời gian từ 10 phút đến 60 phút.

Phương pháp có thể còn bao gồm việc làm mát các thành phần hoạt tính đã trộn

ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C trong khi khuấy ở 600 vòng/phút hoặc nhỏ hơn.

Theo phương pháp, zileuton có thể là raxemic zileuton.

Như đề cập ở trên, sáng chế đề xuất được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton làm thành phần được hoạt tính và đem lại tác dụng điều trị với các bệnh gây ra bởi phản ứng viêm da ngoài da như viêm da dị ứng, mụn trứng cá, các loại mề đay, bệnh vẩy nến, eczema, bệnh da bóng nước như pemphigus bóng nước, bệnh collagen, hội chứng Sjogren-Larsson, tổn thương da của bệnh tế bào mast và bệnh tương tự.

Hơn nữa, được phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế có đặc tính được động học cho phép zileuton là chất ức chế leukotrien được hấp thụ vào da hiệu quả nhưng giảm thiểu lượng hấp thụ vào toàn bộ cơ thể bệnh nhân, và có độ ổn định lý hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện kết quả thí nghiệm được thực hiện để xác minh tác dụng chữa bệnh của được phẩm theo sáng chế bằng cách bôi được phẩm vào mẫu chuột bị dị ứng.

Fig.2 là đồ thị thể hiện độ dày của tai chuột được đo sau khi dùng cục bộ được phẩm theo sáng chế trên mẫu chuột bị dị ứng; và

Fig.3 và Fig.4 thể hiện kết quả nghiên cứu của đặc tính được động học của được phẩm theo sáng chế trên lợn nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để tạo ra được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton làm thành phần được hoạt tính, đem lại tác dụng điều trị hiệu quả với bệnh viêm da dị ứng và mụn trứng cá và bệnh tương tự, các tác giả sáng chế đã tìm kiếm các thành phần có thể được ứng dụng với zileuton trong số các thành phần được dùng ở dạng chế phẩm kem bôi, và tìm thấy tỷ lệ số lượng các thành phần để bào chế dạng chế phẩm kem bôi chứa chúng, và sau đó xác định nồng độ tối ưu của zileuton và các điều kiện ổn định để thực hiện độ ổn định lý hóa, và theo cách đó hoàn thành sáng chế.

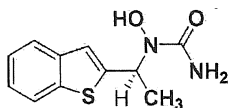
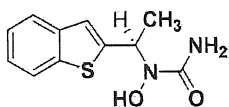
Do vậy, sáng chế đề xuất được phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần được hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng.

Cụ thể hơn, dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế có thể chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước nằm trong khoảng từ 31% đến 33% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 37% đến 39% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 5% đến 7% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,03% khối lượng.

Cụ thể hơn, dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi có thể chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước là 32% khối lượng; dầu trắng là 38% khối lượng; sáp trắng là 6% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H là 4% khối lượng; và chất bảo quản là 0,02% khối lượng.

Ở đây, zileuton là hỗn hợp chất đồng phân: (R)-1-(1-(benzo[b]thiopen-2-yl)ethyl)-1-hydroxyure và (S)-1-(1-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-hydroxyurea ở dạng bột trắng và có thể là raxemic zileuton. Tức là, sáng chế đề xuất được phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi tối ưu hóa raxemic zileuton làm thành phần được hoạt tính.

[Công thức hóa học 1]



Zileuton có thể được tổng hợp hóa học, hoặc có sẵn trên thị trường (Cornerstone Therapeutics Inc., tên sản phẩm: ZYFLO, ZYFLO CR v.v.).

Dầu trắng, sáp trắng, propylen glycol và phospholiton 90H được dùng trong được phẩm theo sáng chế là có sẵn trên thị trường.

Về chất bảo quản, metylparaben, etylparaben, propylparaben, isobutylparaben, butyl paraben, 2-phenoxy etanol, axit 4-hydroxybenzoic hoặc tương tự có thể được dùng, nhưng không giới hạn. Chất bảo quản cũng là có sẵn trên thị trường.

Dược phẩm theo sáng chế đặc trưng ở chỗ duy trì độ ổn định vật lý và hóa học của nó trong bốn tuần ở điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C.

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, tác dụng chữa bệnh của dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi được xác nhận trong phản ứng quá mẫn tuýp chậm ở chuột gây ra bởi DNFB. Vật phẩm thí nghiệm được bôi vào da chuột ba lần trong một ngày, và sau đó đo tác dụng chữa bệnh. Hơn nữa, tiêm một lượng zileuton dư sử dụng chất dẫn thuốc thí nghiệm không tối ưu hóa, axeton. Kết quả thí nghiệm cho thấy sự tăng độ dày của tai chuột gây ra bởi viêm và phù nề trong mẫu chuột dùng dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế được ức chế một cách hiệu quả, chứng minh rằng dược phẩm có chức năng chống viêm hiệu quả.

Để xác định xem liệu có hay không bao gồm tác dụng chữa bệnh gây ra bởi sự hấp thụ vào toàn bộ cơ thể, sự hấp thụ vào da và kiểu hấp thụ vào cơ thể được đánh giá. Cho mục đích này, da PK được kiểm tra từ lợn nhỏ có cấu trúc da giống nhất với da người. Kết quả thí nghiệm cho thấy các kiểu hấp thụ da hiệu quả nhưng không thể hiện kiểu phơi nhiễm toàn thân. Tức là, đã xác định rằng dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế gây ra sự hấp thụ da hiệu quả, và giảm thiểu hấp thụ vào cơ thể, chứng minh rằng dược phẩm theo sáng chế là dạng chế phẩm phù hợp để dùng cho da người.

Do vậy, dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế đem lại hiệu quả chống viêm bằng cách ức chế sự hình thành leukotrien, và vì vậy có hiệu quả trong việc làm giảm hoặc điều trị bệnh gây ra bởi phản ứng viêm da như như viêm da dị ứng, mụn trứng cá, các loại mề đay khác nhau, bệnh vẩy nến, eczema, bệnh da bóng nước như pemphigus bóng nước, bệnh collagen, hội chứng Sjogren-Larsson, tổn thương da của bệnh tế bào mast và bệnh tương tự.

Mụn trứng cá có thể là mụn viêm được chọn từ nhóm bao gồm mụn papulosa, mụn pustulosa, mụn palulopustolosa, và mụn viêm nặng.

Dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi có thể dùng cục bộ cho da người. Đặc biệt hơn, có thể được dùng cục bộ từ một đến bốn lần một ngày.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, phương pháp bao gồm việc trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần dược phẩm hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng ở điều kiện trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 80°C và số vòng quay trên phút là từ 600 đến 1200 trong thời gian từ 10 phút đến 60 phút.

Cụ thể hơn, phương pháp bào chế dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi có thể bao gồm việc trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước nằm trong khoảng từ 31% đến 33% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 37% đến 39% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 5% đến 7% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,03% khối lượng.

Cụ thể hơn, phương pháp bào chế dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi có thể bao gồm việc trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước là 32% khối lượng; dầu trắng là 38% khối lượng; sáp trắng là 6% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H là 4% khối lượng; và chất bảo quản là 0,02% khối lượng.

Phương pháp bào chế dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi có thể còn bao gồm việc làm mát các thành phần hoạt tính đã trộn ở điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C trong khi khuấy ở 600 vòng/phút hoặc nhỏ hơn.

Dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi bào chế bằng phương pháp đã đề cập ở trên có thể duy trì độ ổn định trong bốn tuần ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C, và vì vậy có thể phù hợp để dùng cục bộ.

Dưới đây, sẽ giải thích thêm các ví dụ của dược phẩm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi theo sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ nhằm minh họa, không nhằm giới

hạn phạm vi của sáng chế.

<Ví dụ> bào chế được phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton

1. Thí nghiệm sàng lọc để phù hợp với được phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi

Sự phù hợp của các thành phần thường được dùng ở dạng chế phẩm kem bôi đối với zileuton được sàng lọc, trước khi bào chế dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton. Với mục đích này, hòa tan 5mg zileuton (tên sản phẩm: Q301) trong 5mg tá dược, và sau đó quan sát sự thay đổi TRS% (tổng các chất liên quan) trong 4 tuần ở điều kiện nhiệt độ 50°C. Tức là, kiểm tra độ ổn định của tá dược ở nhiệt độ 50°C.

Kết quả là, như thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, rượu stearyl, phospholipon 90H, sáp trắng, titan đioxit, HPMC F4M, carbomer (carbopol 940), propylen glycol stearat, và tinh bột nhôm octenylsuccinat được tìm thấy là phù hợp, trong khi đó Cetareth-20 được tìm thấy là không phù hợp.

[Bảng 1]

STT	Tá dược	API: Tỷ lệ tá dược	ngày 0			2 tuần, 50°C			4 tuần, 50°C		
			Dạng	Độ khô phục %	TRS. %	Dạng	Độ khô phục %	TRS. %	Dạng	Độ khô phục %	TRS. %
1	Zileuton (Q301)	API	-	-	2,378	Bột trắng	101,47	3,311	Bột trắng	99,12	2,711
							101,30	3,006		98,23	2,493
2	Rượu Stearyl	1:1	Bột trắng	98,71	3,311	Bột trắng	101,69	2,935	Bột trắng	102,91	2,512
							101,28	2,796		98,77	2,567
3	Cetareth-20	1:1	Bột trắng	100,34	2,394	Bột trắng	99,99	3,445	White semisolid	97,59	3,632
							100,36	3,365		96,39	3,549
4	Phospholipon 90H	1:1	Bột trắng	100,61	2,400	Bột trắng	101,50	2,820	Bột trắng	97,26	2,557
							102,21	2,846		103,30	2,429
5	Sáp trắng	1:1	Bột trắng	99,46	2,372	Bột trắng	100,70	2,863	Bột trắng	98,77	2,459
							102,20	2,843		97,31	2,381
6	Titan đioxit	1:1	Bột trắng	100,59	2,344	Bột trắng	102,55	2,803	Bột trắng	99,14	2,507
							102,86	2,839		99,17	2,504
7	Hypromeloz (HPMC)	1:1	Bột trắng	103,72	2,610	Bột trắng	102,67	2,864	Bột trắng	98,86	2,555
							102,97	2,949		100,86	2,580
8	Carbomer	1:1	Bột trắng	99,34	3,326	Bột trắng	102,45	2,385	Bột trắng	99,63	2,330
							103,39	3,067		97,65	2,403

Trong thí nghiệm về độ ổn định của dung dịch, sự phù hợp với dung môi để hòa tan zileuton (etanol, PEG400, propylen glycol, hexylen glycol, capryol 90, rượu benzyl, nước) được sàng lọc. Cho mục đích này, hòa tan 10mg zileuton trong 2mL chất

dẫn thuốc, và sau đó quan sát sự thay đổi TRS% ở các điều kiện nhiệt độ tương ứng là 25°C, 40°C và 70°C.

Kết quả, như thể hiện trong Bảng 2 và 3 dưới đây, hầu hết các dung môi là phù hợp với zeleton ở điều kiện nhiệt độ 25°C, nhưng không ổn định ở điều kiện nhiệt độ 40°C hoặc 70°C. Bảng 2 thể hiện kết quả thí nghiệm độ ổn định của dung dịch ở nhiệt độ 25°C, và Bảng 3 thể hiện kết quả thí nghiệm độ ổn định của dung dịch ở nhiệt độ 40°C hoặc 70°C.

[Bảng 2]

Dung môi	Nhiệt độ	TRS (%)				Tỷ lệ tăng TRS %
		Ngày 0	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 8	
Etanol	25°C	1,255	1,014	1,951	2,137	0,882
Polyetylen glycol (PEG-400)	25°C	1,427	1,491	2,897	4,065	2,638
Propylen glycol	25°C	1,457	1,624	1,478	2,132	0,675
Hexylen glycol	25°C	1,505	1,448	1,583	1,980	0,475
Capryol 90	25°C	1,623	1,444	1,478	2,201	0,578
Rượu Benzyl	25°C	1,642	0,869	1,806	2,023	0,381
Nước	25°C	1,424	1,879	1,816	1,965	0,541

[Bảng 3]

Dung môi	Nhiệt độ	TRS (%)				Tỷ lệ tăng TRS %
		Ngày 0	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 8	
Etanol	40°C	1,255	1,778	2,375	4,704	3,449
Polyetylen glycol (PEG-400)	70°C	1,427	43,725	94,366	97,142	95,715
Propylen glycol	70°C	1,457	26,382	82,228	96,325	94,868
Hexylen glycol	70°C	1,505	8,061	29,999	60,352	58,847
Capryol 90	70°C	1,623	10,312	39,603	76,445	74,822
Rượu Benzyl	70°C	1,642	11,350	20,397	24,250	22,608
Nước	70°C	1,424	35,171	80,268	91,994	90,570

2. Thí nghiệm tối ưu hóa được phẩm

Kết hợp các thành phần đã xác định là phù hợp trong thí nghiệm sàng lọc phù hợp đã đề cập ở trên, và sàng lọc tỷ lệ số lượng dung môi và nguyên liệu có thể ổn định ở điều kiện gia tốc (30°C, 40°C).

Cho mục đích này, bằng cách trộn các thành phần ngoài dung môi như propylen glycol và nước và tương tự ở nhiệt độ 70°C theo tỷ lệ số lượng bộc lộ trong Bảng 4, và sau đó bổ sung và trộn dung môi còn lại trong khi khuấy trong 30 phút ở điều kiện nhiệt độ 70°C và 800 vòng/phút hoặc nhỏ hơn. Hợp chất đã trộn được khuấy ở 100 vòng/phút hoặc nhỏ hơn, và được làm mát ở nhiệt độ phòng. Tức là, Bảng 4 dưới đây minh họa kết quả của thí nghiệm liên quan đến tỷ lệ thành phần đã tối ưu hóa.

[Bảng 4]

Thành phần (%)	022-1	022-4	023-5	023-7	029-10	028-1	028-2	028-5	028-6	028-7	029-12	029-14
Zileuton (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nước	-	-	-	57	16	-	-	10~31				
Dầu trắng	43	38~48		24	20	43	38	18~31				
Sáp trắng	6	6	6	6	5	7	7	5~9				
Propylen glycol(PG)	24	32~42		10	55	47	52	25~55				
Rượu Stearyl	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylen glycol stearat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phospholipon 90H	-	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,5	10,5
Tinh bột nhôm octenylsuccinate	11	11	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dạng	Kem hơi khô	kem	kem	lỏng	Kem mỡ	Kem dầu	Kem nhiều dầu	kem	kem	kem	kem	kem
Độ hòa tan gần đúng (%)	-	-	-	-	<1,3%	<3%	-	<0,1%	<0,3%	<0,7%	<2,3%	<2,5%

Như thể hiện trên Bảng 4, đã tìm thấy rằng tỷ lệ hợp chất 022-4, 023-5, 028-5, 028-6, 028-7, 029-12, và 029-14 đem lại dạng chế phẩm kem bôi thích hợp. Từ kết quả đã đề cập ở trên, đã xác nhận được rằng tỷ lệ lượng nước, dầu trắng, sáp trắng, và propylen glycol có ý nghĩa giới hạn trong phạm vi đã đề cập ở trên.

3. Thí nghiệm tối ưu hóa của phương pháp xử lý kem bôi

Điều kiện thỏa mãn độ ổn định vật lý và hóa học với nồng độ thuốc mục tiêu (1%) được sàng lọc dựa vào tỷ lệ số lượng phát hiện trong thí nghiệm tối ưu hóa hợp chất. Cho mục đích này, các thành phần ngoài dung môi như propylen glycol và nước được trộn theo tỷ lệ số lượng bộc lộ trong Bảng 5 ở nhiệt độ 70°C, và sau đó dung môi còn lại được trộn ở nhiệt độ 70°C và 800 vòng/phút hoặc nhỏ hơn. Chế phẩm kem bôi

đã trộn được khuấy ở 100 vòng/phút hoặc nhỏ hơn và làm mát ở nhiệt độ phòng.

Đo độ ổn định vật lý bằng cách kiểm tra bằng mắt thường có hoặc không sự tách pha xảy ra sau khi để một mẫu trong khoảng thời gian nhất định ở điều kiện 25°C, 30°C hoặc 40°C. Đây là thí nghiệm để tìm ra phương pháp xử lý tối ưu hóa để thu được dạng chế phẩm kem bôi.

[Bảng 5]

Thành phần (%)	030-1	030-2	030-3	030-4	032-4	033-1	033-2	033-3	033-4	033-5	033-6	033-7
Zileuton (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nước	10~12								17~21			
Dầu trắng	18~20								17~21			
Sáp trắng	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propylen glycol(PG)	51	51	53	55	55	51	54	51	48	52	54	56
Phospholipon 90H	4	4	4	4	4	5	5	4	4	4	4	4
Etanol	4.5~9								-	-	-	-
Thời gian khuấy (phút)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Dạng	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem	kem
Độ hòa tan gần đúng (%)	<2,1%	<1,8%	<2,7%	<2,7%	<2,3%	<2,1%	<2,1%	<2,1%	<1,3%	<1,5%	<1,7%	<2,1%
Ổn định vật lý ở 25°C	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	tốt	tốt	tốt	tốt

Như thể hiện trong Bảng 5, đã tìm thấy rằng các điều kiện dạng chế phẩm 033-4, 033-5, 033-6, và 033-7 đem lại độ ổn định vật lý tuyệt vời ở 25°C để hòa tan thành phần được hoạt tính 1% hoặc cao hơn. Hơn nữa, các dạng chế phẩm kem bôi đã đề cập ở trên không chứa etanol, và đây là vì etanol hủy hoại độ ổn định vật lý.

Tiếp theo, như một thí nghiệm để tối ưu hóa phương pháp xử lý dạng chế phẩm kem bôi, để tìm ra liệu thời gian khuấy có ảnh hưởng đến hình dạng kem, thời gian khuấy được áp dụng là 5 phút, 30 phút, và 60 phút và sau đó quan sát. Kết quả là, như thể hiện ở Bảng 6 dưới đây, thời gian khuấy 30 phút được xác định là điều kiện tối ưu.

[Bảng 6]

Thành phần (%)	031-1	062-1	037-1
Zileuton(Q301)	-	-	-
Nước	10~26		
Dầu trắng	17~29		
Sáp trắng	6	6	6

Propylen glycol(PG)	35~56		
Phospholipon 90H	4	4	4
Etanol	6,5	-	-
Tổng thành phần	100	100	100
Thời gian khuấy (phút)	5	30	60
Dạng	Chất lỏng giống như kem	kem	kem
Khả năng hòa tan xấp xỉ (%)	-	0,3%	<1,3%
Độ ổn định vật lý ở 30°C		Tốt	

4. Thí nghiệm tối ưu hóa dung môi

Đã xác định được rằng việc sử dụng lượng propylen glycol dư để điều chỉnh về 1% nồng độ thuốc có ảnh hưởng không tốt về độ ổn định vật lý của hợp chất, và vì vậy phải tìm kiếm tỷ lệ hợp chất của độ ổn định cao với nồng độ thuốc thấp hơn.

Trong trường hợp tăng quy mô mẫu, các dạng chế phẩm kem bôi 036-1 và 040-1 thể hiện độ ổn định vật lý thấp nhưng độ ổn định hóa học cao. Do vậy, để nâng cao độ ổn định vật lý của hợp chất sau khi tăng quy mô mẫu, bào chế dạng chế phẩm kem bôi với lượng tải thuốc giảm. Với mục đích này, chọn dạng chế phẩm 062-1, và dựa vào dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi này, lượng tải thuốc được tăng lên 1%, và sau đó sàng lọc dung môi có khả năng thu được độ ổn định hóa học trong khi sàng lọc để duy trì độ ổn định vật lý.

Thí nghiệm sàng lọc đã đề cập ở trên được thực hiện bằng cách trộn các thành phần ngoài dung môi như propylen glycol, nước và tương tự ở nhiệt độ 70°C theo tỷ lệ hợp chất bộc lộ ở Bảng 7 dưới đây, và sau đó trộn các dung môi còn lại theo tỷ lệ hợp chất của Bảng 7 ở điều kiện khuấy 800 vòng/phút hoặc nhỏ hơn trong 30 phút ở nhiệt độ 70°C. Hợp chất đã trộn được khuấy ở hoặc nhỏ hơn 100 vòng/phút và được làm mát ở nhiệt độ phòng.

Độ ổn định hóa học được đánh giá bằng cách đo các thay đổi trong TRS% qua phân tích LC sau khi để một mẫu trong một khoảng thời gian nhất định ở nhiệt độ 25°C hoặc 40°C.

[Bảng 7]

Thành phần (%)	N-metyl pyrrolidon (NMP)			Capyrol 90			Rượu Benzyl			
	064-1	066-1	067-1	078-2	080-1	080-2	073-4	073-5	073-6	073-7

Zileuton (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nước	24~26			20~24			37~41			
Dầu trắng	29~33			29~33			38~42			
Sáp trắng	6	6	6	12~24			6			
Propylen glycol(PG)	24	24	24	-	-	-	-	-	-	-
Rượu Stearyl	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
Propylen glycol stearat	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Phospholipon 90H	4	4	4	4	4	4	-	-	4	4
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tinh bột nhôm octenyl-succinat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-metyl pyrrolidon (NMP)	10	10	8	-	-	-	-	-	-	-
Rượu Benzyl	-	-	-	-	-	-	14	14	10	10
Capryol 90	-	-	-	28	28	28	-	-	-	-
đimetyl sulfoxit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Dạng	Chất lỏng	Chất lỏng	Kem	Kem	Kem	Kem	Kem	Kem	Kem	Kem
Độ hòa tan gần đúng (%)	1%	1%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%				
Độ ổn định vật lý ở 30°C			Không tốt							
Độ ổn định hóa học ở 40°C				Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt	Không tốt

Như thể hiện trong Bảng 7, NMP và rượu benzyl được sàng lọc làm dung môi, nhưng cả hai cho thấy độ ổn định vật lý không tốt với sự tách pha. Hơn nữa, capryol 90 được sàng lọc làm dung môi, nhưng tất cả cho thấy độ ổn định vật lý không tốt do sự tách pha.

Do đó, phương pháp xử lý được thay đổi từ điều kiện 062-1, và lượng tải thuốc tăng lên 1%, và nhờ đó phát hiện ra dược phẩm ở dạng chế phẩm kem bôi đáp ứng cả nồng độ thuốc mục tiêu và độ ổn định vật lý. Tuy nhiên, liên quan đến độ ổn định hóa học, sự thay đổi TRS% đáng kể được quan sát sau ba tuần ở điều kiện nhiệt độ là 40°C.

Hơn nữa, như thể hiện trong Bảng 8 dưới đây, thí nghiệm để xác định phạm vi lượng giới hạn được thực hiện sau khi chọn tá dược và tỷ lệ thành phần gần đúng có thể đáp ứng các tiêu chí như làm kem bôi cục bộ.

[Bảng 8]

Thành phần (%)	Tiêu chí	079-1	083-1
Zileuton (Q301)	-	-	-
Nước	30~40	32	32
Dầu trắng	36~40	33	38
Sáp trắng	4~8	6	6
Propylen glycol(PG)	16~22	25	19
Phospholipon 90H	2~6	4	4
Dạng	kem	kem	kem
Độ ổn định vật lý trong 4 tuần ở nhiệt độ 40°C	ổn định	Tách pha được quan sát ở tuần thứ tư	ổn định

Như thể hiện trong Bảng 8, quan sát thấy rằng trong trường hợp dạng chế phẩm trong đó tá dược được dùng với một lượng ngoài phạm vi số lượng giới hạn, độ ổn định vật lý bị phá hoại. Tức là, như trong dạng chế phẩm 079-1 ở Bảng 8, khi tỷ lệ lượng dầu trắng và propylen glycol lần lượt là 33 và 25, đó là ngoài phạm vi số lượng giới hạn, quan sát bằng mắt thường thì độ ổn định vật lý bị hủy hoại do tách pha dầu và pha nước bắt đầu từ tuần thứ tư.

Bảng 9 dưới đây thể hiện dạng chế phẩm ứng viên theo kết quả thí nghiệm.

[Bảng 9]

Thành phần (%)	Dạng chế phẩm ứng viên	
	081-1	081-2
Zileuton (Q301)	1	1
Nước	32	26
Dầu trắng	32	29
Sáp trắng	6	6
Propylene glycol (PG)	25	34
Phospholipon 90H	4	4
Tổng thành phần	100	100
Thời gian khuấy (phút)	30	30
Dạng	kem	kem
Độ hòa tan gần đúng (%)	1%	1%
Độ ổn định vật lý ở 40°C	Tốt	Tốt
Độ ổn định hóa học ở 40°C (TRS %)	6,65% sự thay đổi trong 3 tuần	9,79% sự thay đổi trong 3 tuần

Như thể hiện trong Bảng 9, các dạng chế phẩm 081-1 và 081-2 đáp ứng các

điều kiện cần để phát triển pha lâm sàng 2. Hơn nữa, để phát triển dạng chế phẩm cuối cùng, một thí nghiệm để phát triển tỷ lệ hợp chất mới và phương pháp xử lý được thực hiện bổ sung trong khi đo độ ổn định hóa học ở nhiệt độ 30°C, điều kiện gia tốc 062-1.

Do đó, như thể hiện trong Bảng 10 dưới đây, lượng propylen glycol được tối ưu hóa, và propylen paraben được bổ sung làm chất bảo quản. Kết quả, dạng chế phẩm kem bôi 089-1 và 089-2 của tỷ lệ hợp chất của Bảng 10 đáp ứng các độ ổn định vật lý/hóa học ở điều kiện gia tốc ở nhiệt độ 30°C.

[Bảng 10]

Thành phần	089-1 (% khối lượng)	089-2 (% khối lượng)
Q301 (zileuton)	0,1	1
Nước	32	32
Dầu trắng	38	38
Sáp trắng	6	6
Propylen glycol	19,88	18,98
Phospholipon 90H	4	4
Chất bảo quản (Propylparaben)	0,02	0,02
Tổng thành phần	100	100
Thời gian khuấy (phút)	30	30
Dạng	kem	kem
Độ ổn định vật lý	Tốt cho 4 tuần	Tốt cho 4 tuần
Độ ổn định hóa học (TRS %)	1,4% của sự thay đổi cho 4 tuần ở nhiệt độ 30°C	1,4% sự thay đổi cho 4 tuần ở nhiệt độ 30°C

Mặt khác, đã xác nhận được rằng dạng chế phẩm kem bôi của các ví dụ so sánh có tỷ lệ hợp chất của Bảng 11 dưới đây không thể hiện độ ổn định vật lý/hóa học tốt ở điều kiện gia tốc 30°C ở mức nồng độ thuốc mục tiêu có thể đem lại hoạt tính được hiệu quả.

[Bảng 11]

Thành phần	058-1 (% khối lượng)	059-1 (% khối lượng)
Q301 (zileuton)	0,7	0,7
Nước	24	22
Dầu trắng	25	27
Sáp trắng	3	3
Propylene glycol	46	46
Phospholipon 90H	1	1
Chất bảo quản (Propylparaben)	0,02	0,02

Thời gian khuấy (phút)	30	30
Dạng	kem	kem
Độ ổn định vật lý	Quan sát sự tách pha ở nhiệt độ 30°C	Quan sát sự pha ở nhiệt độ 30°C

<Thí nghiệm 1> bằng chứng của nghiên cứu khái niệm sử dụng dạng chế phẩm 089

Thí nghiệm trong cơ thể được thực hiện để xác định có hay không dạng chế phẩm 089 của ví dụ trên thể hiện tác dụng chữa bệnh khi dùng cho da trong mẫu động vật viêm da dị ứng của chuột. Với mục đích này, chuột/BALB được chia thành bốn nhóm, mỗi nhóm có 10 con. Các nhóm được chia thành chất dẫn thuốc (axeton), nhóm kiểm soát dương tính (dexametason 0,05mg/tai) và nhóm zileuton. Nhóm zileuton được chia tương ứng thành các trường hợp ở đó axeton (1mg/tai) và dạng chế phẩm kem bôi 089 (0,2mg/tai và 0,02mg/tai) làm chất dẫn thuốc được dùng.

Như thể hiện trên Fig.1, vào ngày 0 và ngày 1, 25 μ l dung dịch DNFB (đinitrofluorobenzen) 0,5% được bôi một lần trên tai của tất cả các nhóm để gây viêm. Sau đó, vào ngày 5, 20 μ l DNFB 3% được bôi lại một lần nữa để gây viêm tai. Sau đó dexametason và zileuton đã hòa tan trong chất dẫn thuốc axeton được bôi vào tai trong 1 giờ, 6 giờ và 23 giờ sau khi kích thích vào ngày thứ 5. Độ dày của tai được đo ở thời điểm 24 giờ sau khi kích thích vào ngày 5, và sau đó lấy mô tai để quan sát mô bệnh học.

Như thể hiện trên Fig.2, trong nhóm sử dụng dạng chế phẩm 089 làm chất dẫn thuốc, Q301 (API: thành phần dược hoạt tính) được đưa vào da một cách hiệu quả, nhờ đó ức chế một cách hiệu quả sự tăng độ dày của tai do viêm và phù nề so với nhóm sử dụng axeton.

Qua quan sát mô bệnh học, đã quan sát được chức năng chống viêm tuyệt vời của zileuton.

[Bảng 12]

Mẫu thí nghiệm	BALB/chuột cái 6~8 tuần tuổi (17~20g)						
Định lượng							
Nhóm	Thuốc (dạng chế phẩm)	Số	Cách dùng	Nồng độ (mg/mL hoặc %)	mL hoặc mg/tai	API mg/tai	Chế độ trị liệu (Thời gian)

1	Chất dẫn thuốc (Axetone)	10	Dùng cục bộ	N/A	0,02 mL	N/A	1,6,23
2	Dex (Axetone)	10	Dùng cục bộ	2,5 mg/mL	0,02 mL	0,05	1,6,23
3	Q301 (Axetone)	10	Dùng cục bộ	50 mg/mL	0,02 mL	1	1,6,23
4	Q301 (dạng chế phẩm 089-2)	10	Dùng cục bộ	1%	20 mg	0,2	1,6,23
5	Q301 (dạng chế phẩm 089-1)	10	Dùng cục bộ	0,1%	20 mg	0,02	1,6,23
Đo	* Khối lượng * Độ dày của tai * Quan sát mô học (phù nề, viêm, hình thành lớp vò)						

<Thí nghiệm 2> thí nghiệm nghiên cứu PK sử dụng lợn nhỏ

Cần thiết để tìm từ Thí nghiệm 1 liệu có hay không có tác dụng chữa bệnh bằng cách hấp thụ vào toàn bộ cơ thể. Để xác định sự hấp thụ da và mức độ phơi nhiễm toàn thân ở dạng chế phẩm cuối cùng, có thể dùng lợn nhỏ có cấu trúc da gần giống nhất với da người. Do vậy, da PK được quan sát trong lợn nhỏ có cấu trúc da gần giống nhất với con người sử dụng dạng chế phẩm 089 đây là cho dạng chế phẩm lâm sàng thu được trong quy trình phát triển dạng chế phẩm kem bôi.

Với mục đích này, 20mg Q301 (APT: thành phần dược hoạt tính) được bôi vào 100cm² da sử dụng dạng chế phẩm 089, sau khi bôi dạng chế phẩm 089, nồng độ zileuton trong huyết tương được đo sau 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, và 8 giờ. Sau khi bôi dạng chế phẩm 089, nồng độ zileuton trong da được đo sau 1 giờ và 8 giờ. Để đo nồng độ zileuton trong da, da được tách thành lớp bề mặt, lớp dưới da, lớp hạ bì và lớp biểu bì. Lớp dưới da được tách sử dụng phương pháp bóc viền, và việc đo nồng độ zileuton được thực hiện với độ sâu khác nhau của dải 1, dải 2-5, dải 6-12, và dải 13-24. Điều kiện thí nghiệm được minh họa trong Bảng 13 và 14.

[Bảng 13]

Nhóm	Số lượng lợn Bamma	Điều trị					
	(#/Giới tính)	Thuốc thí nghiệm	Liều lượng (mg/cm ²)	Nồng độ (mg API/g kem)	Chất dẫn thuốc	Cách dùng	Loại vật mẫu thu được

1	6 lợn cái	Zileuton (Q301)	0,2(API)	10	Dạng chế phẩm 089-1	Dùng cục bộ	Huyết tương, da
Lưu mẫu thí nghiệm: Làm khô ở 4°C			Bình luận: dùng động vật có khối lượng cơ thể trong khoảng 15~20kg, và diện tích dùng là 10cm x 10cm				
Nhìn đối qua đêm của động vật: không							

[Bảng 14]

Nhóm	Cách thức dùng	ID Động vật	Lấy mẫu và tiến độ dùng (thời gian)										
			-0,5	0	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8
1	Cục bộ	1~3	P	D	P	0	P+S	-	-	-	-	-	-
		4~6	P	D	-	P	-	P	P	P	P	P	P+S
P: Thu máu và tách huyết tương D: Dùng thuốc cho động vật ở thời gian xác định P+S: Thu máu và da, và tách huyết tương từ máu. Tách lớp sừng trước khi thu mẫu da. Tách lớp hạ bì và biểu bì ra khỏi da.													
Thuốc chống đông: K2-EDTA													

Như thể hiện trên Fig.3 và 4, dạng chế phẩm 089 thể hiện kiểu hấp thụ da hiệu quả, trong khi đó dạng chế phẩm không thể hiện bất kỳ kiểu phơi nhiễm toàn thân nào trong lợn nhỏ. Có thể thấy rằng dạng chế phẩm kem bôi sử dụng propylen glycol gây ra hấp thụ da một cách hiệu quả và giảm thiểu sự hấp thụ vào cơ thể, và vì vậy phù hợp làm dạng chế phẩm ứng viên tương lai của zileuton để dùng cho da.

Trong khi sáng chế được mô tả cùng với xem xét đến các phương án ưu tiên, nên hiểu rằng sáng chế là nhằm bao gồm các thay đổi, sửa đổi khác nhau và sự sắp xếp tương đương. Rõ ràng rằng sáng chế có thể được thực hiện bằng các sửa đổi thích hợp các phương án ưu tiên đã đề cập ở trên. Do vậy, các phương án ưu tiên đã đề cập ở trên không giới hạn phạm vi của sáng chế được xác định bởi các phương án ưu tiên.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất dạng chế phẩm kem bôi chứa zileuton để điều trị cục bộ cho bệnh về da gây ra bởi viêm, và sáng chế có khả năng ứng dụng trong công nghiệp.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, chứa:

zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng.

2. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó dược phẩm chứa zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng làm thành phần hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 31% đến 33% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 37% đến 39% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 5% đến 7% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,03% khối lượng.

3. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó chất bảo quản là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm metylparaben, etylparaben, propylparaben, isobutylparaben, butyl paraben, 2-phenoxy etanol, và axit 4-hydrobenzoic.

4. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó dược phẩm để dùng cục bộ cho da người.

5. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó zileuton là raxemic zileuton.

6. Phương pháp bào chế dược phẩm chống viêm dùng cục bộ ở dạng chế phẩm kem bôi, phương pháp này bao gồm:

trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% khối lượng làm thành phần hoạt tính; nước nằm trong khoảng từ 30% đến 34% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 36% đến 40% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 4% đến 8% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 16% đến 22% khối lượng; phospholipon

90H nằm trong khoảng từ 2% đến 6% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,005% đến 0,04% khối lượng ở điều kiện trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 80°C và 600 đến 1200 vòng/phút, trong khoảng từ 10 phút đến 60 phút.

7. Phương pháp theo điểm 6,

trong đó phương pháp này bao gồm việc trộn zileuton nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng; nước nằm trong khoảng từ 31% đến 33% khối lượng; dầu trắng nằm trong khoảng từ 37% đến 39% khối lượng; sáp trắng nằm trong khoảng từ 5% đến 7% khối lượng; propylen glycol nằm trong khoảng từ 18% đến 20% khối lượng; phospholipon 90H nằm trong khoảng từ 3% đến 5% khối lượng; và chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,03% khối lượng.

8. Phương pháp theo điểm 6,

trong đó chất bảo quản là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isobutylparaben, butyl paraben, 2-phenoxy etanol, và axit 4-hydroxybenzoic.

9. Phương pháp theo điểm 6,

phương pháp này còn bao gồm việc làm mát các thành phần hoạt tính đã trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C trong khi khuấy ở 600 vòng/phút hoặc nhỏ hơn.

10. Phương pháp theo điểm 6,

trong đó zileuton là raxemic zileuton.

Fig.1

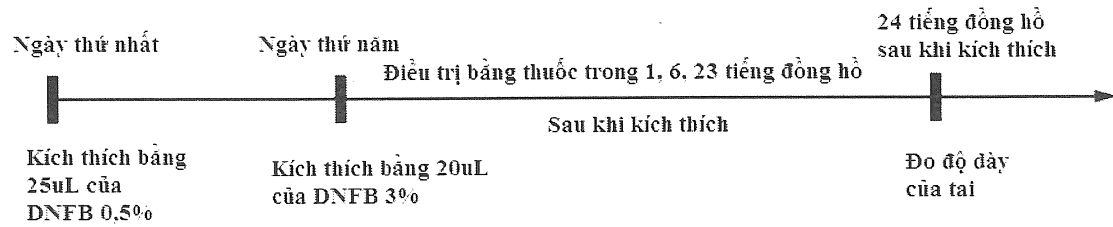


Fig. 2

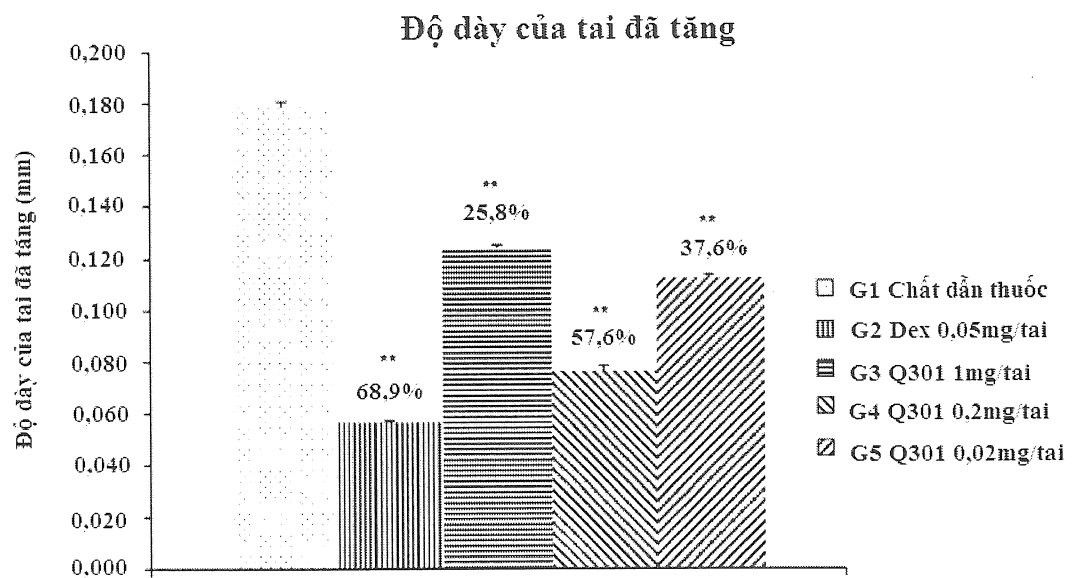


Fig.3

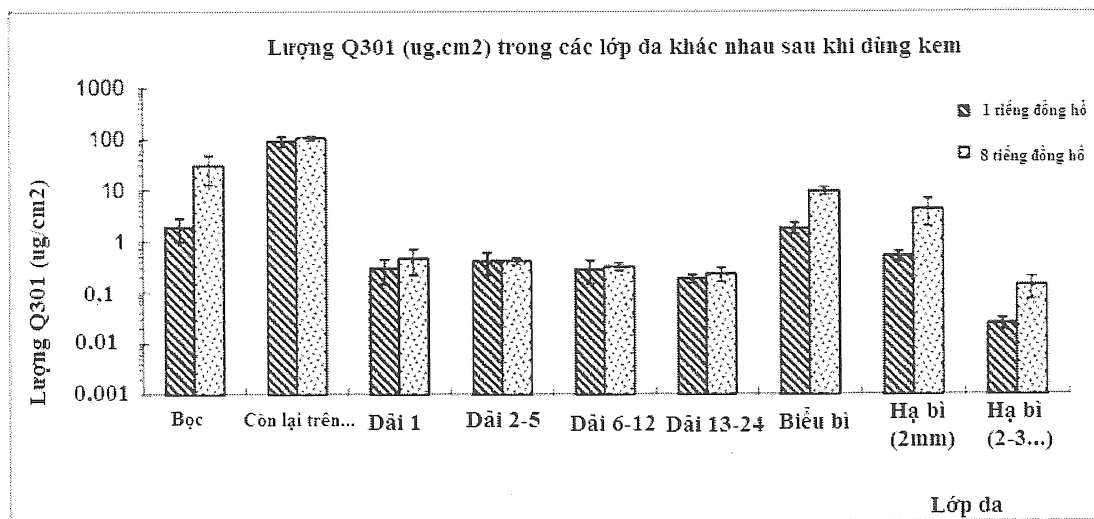


Fig. 4

Nồng độ huyết tương của kem 1 (Q301) sau TP ở 20mg/cm2 (ng/mL)							
Thời gian (tiếng đồng hồ)	Nồng độ cho động vật (ng/mL)						Phương tiện (ng/mL)
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	
-0,50	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND
0,25	BQL	6.14	BQL	--	--	--	ND
0,50	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
1,00	BQL	BQL	BQL	--	--	--	ND
1,50	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
2,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
3,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
4,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
6,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
8,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND