



(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)



1-0034742

(51)⁷ A61K 47/12; A61P 21/02; A61K 9/70; (13) B
A61K 31/433

(21) 1-2018-00757

(22) 29/08/2016

(86) PCT/JP2016/075203 29/08/2016

(87) WO 2017/038767 09/03/2017

(30) PCT/JP2015/074553 29/08/2015 JP

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/06/2018 363A

(73) MEDRX CO., LTD. (JP)

431-7, Nishiyama, Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2712, Japan

(72) MIWA Yasushi (JP); HAMAMOTO, Hidetoshi (JP); AKAZAWA Naoya (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM HẤP THỤ QUA DA VÀ MIẾNG DÁN LOẠI CHẤT NỀN CHỨA
CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hấp thụ qua da có khả năng thấm qua da được cải thiện của thuốc có tính bazơ và tác nhân để thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ. Mục đích này có thể đạt được bằng cách sử dụng chế phẩm hấp thụ qua da chứa thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó và axit sorbic và/hoặc muối kim loại của nó. Nồng độ của thành phần sorbat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 mol đến 2,5 mol trên mỗi mol thuốc có tính bazơ. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa hợp chất bazơ hữu cơ và/hoặc thành phần bazơ vô cơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm ngoài da chứa thuốc có tính bazơ. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa sorbat dưới dạng tác nhân để thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc (chất gia tăng sự hấp thụ qua da).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hai kỹ thuật sau chủ yếu được biết là các kỹ thuật để cải thiện khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ: một kỹ thuật là cải thiện tính ưa béo của thuốc có tính bazơ được điều chỉnh thích hợp bằng cách biến đổi thuốc có tính bazơ thành muối của nó bằng axit hữu cơ đẳng mol (Tài liệu sáng chế 1), và một kỹ thuật khác là cải thiện chất lỏng ion được tạo thành từ axit béo và hợp chất amin hữu cơ được sử dụng làm chất gia tăng sự hấp thụ qua da (Tài liệu sáng chế 2), cả hai kỹ thuật này đều đạt được các kết quả nhất định. Tuy nhiên, các kỹ thuật thông thường đôi khi gặp một số vấn đề. Ví dụ, đối với một số loại thuốc, khả năng thấm qua da cao hơn được yêu cầu, hoặc chế phẩm ổn định trong thời gian dài không luôn luôn được tạo ra theo kỹ thuật thông thường.

Axit sorbic đã biết được sử dụng làm chất bảo quản, ví dụ, chất bảo quản trong miếng dán dính dạng ướt như thuốc đắp (ví dụ, tài liệu sáng chế 3). Tuy nhiên, chưa tìm thấy axit sorbic nào có thể cải thiện đáng kể khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ. Do đó, chưa thể nhận biết được rằng axit sorbic là hữu ích làm tác nhân để thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc. Ngoài ra, các chế phẩm hấp thụ qua da không chứa nước bất kỳ chứa axit sorbic cũng chưa được tìm thấy.

Các tài liệu trong tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2010/016219

Tài liệu sáng chế 2: WO2009/066457

Tài liệu sáng chế 3: JP2014-125483A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm hấp thụ qua da có khả năng hấp thụ qua da được cải thiện của thuốc có tính bazơ và tác nhân để thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ.

Phương thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu kỹ lưỡng để đạt được mục đích nêu trên, và sau đó đã nhận thấy rằng sorbat có thể cải thiện khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ, và việc cải thiện khả năng hấp thụ qua da của thuốc có thể còn được tăng cường bằng hỗn hợp của sorbat với thành phần bazơ.

Sáng chế đề xuất các đối tượng nêu trong các mục từ (1) đến (5) sau đây:

- (1) Chế phẩm hấp thụ qua da chứa thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó, và axit sorbic và/hoặc muối kim loại của nó.
- (2) Chế phẩm hấp thụ qua da được mô tả trong mục (1) nêu trên, trong đó nồng độ của thành phần sorbat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5 mol trên mỗi mol thuốc có tính bazơ.
- (3) Chế phẩm hấp thụ qua da được mô tả trong mục (1) hoặc mục (2) nêu trên, còn chứa thành phần bazơ được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bazơ hữu cơ, hợp chất bazơ vô cơ, và muối của bazơ mạnh.
- (4) Chế phẩm hấp thụ qua da được mô tả trong mục (3) nêu trên, trong đó nồng độ của thành phần bazơ nằm trong khoảng từ 0,4 đến 3,0 mol trên mỗi mol thành phần sorbat.
- (5) Tác nhân thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ chứa axit

sorbic và/hoặc muối kim loại của nó, và thành phần bazơ được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bazơ hữu cơ, hợp chất bazơ vô cơ, và muối của bazơ mạnh.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm hấp thụ qua da có khả năng thấm qua da hoàn hảo của thuốc có tính bazơ và tác nhân để thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ mà có thể tạo ra tác dụng gia tăng sự hấp thụ qua da hoàn hảo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm hấp thụ qua da chứa thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó, và thành phần sorbat. Thành phần sorbat có thể bao gồm axit sorbic và/hoặc muối kim loại của nó. Theo một số phương án, tác nhân thúc đẩy khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ theo sáng chế bao gồm thành phần sorbat. Theo một số phương án, tác nhân này còn bao gồm thành phần bazơ.

Thuốc có tính bazơ

Theo một số phương án, hoạt chất theo sáng chế có nhóm chức bazơ, như nhóm amin. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm tác nhân làm dịu/làm giảm đau như flurazepam, rilmazafon, medetomidin, và dexmedetomidin; tác nhân kích thích/chống ngủ như methamphetamin, và methylphenidat; tác nhân loạn thần kinh chức năng như imipramin, diazepam, sertralin, fluvoxamin, paroxetin, xitalopram, fluoxetin, alprazolam, haloperidol, clomipramin, amitriptylin, desipramin, amoxapin, maprotilin, mirtazapin, setiptilin, duloxetine, diazepam, và etizolam; tác nhân gây mê cục bộ như lidocain, procain, tetracain, và dibucain; tác nhân dùng cho cơ quan tiết niệu như oxybutynin, tamsulosin, propiverin, imidafenaxin, solifenaxin, darifenaxin, và tolterodin; thuốc giãn khung cơ như tizanidin, eperison, pridinol, và suxamethonium; tác nhân dùng cho cơ quan sinh dục như ritodrin và meluadrin; tác nhân tự chủ như carpronium, neostigmin, và bethanechol; tác nhân chống bệnh

Parkinson như pergolit, bromocriptin, trihexyphenidyl, amantadin, ropinirol, talipexol, pramipexol, rotigotin, cabergolin, selegilin, và rasagilin; tác nhân chống chứng đau nửa đầu như dihydroergotamin, sumatriptan, ergotamin, flunarizin, và xyproheptadin; tác nhân kháng histamin như clemastin, diphenhydramin, clopheniramin, và diphenylpyralin; tác nhân giãn phế quản như tulobuterol, procaterol, salbutamol, clenbuterol, fenoterol, terbutalin, và isoprenalin; thuốc kích thích tim như denopamin; tác nhân gây giãn nở mạch ngoại biên như nicametat và tolazolin; tác nhân hỗ trợ việc ngừng hút thuốc như nicotin và vareniclin; tác nhân tim mạch như atenolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol, carteolol, valsartan, và clonidin; tác nhân chống chứng loạn nhịp tim như propranolol, alprenolol, procainamid, và mexiletin; tác nhân điều trị bệnh loét tiêu hóa như proglumit, xetraxat, spizofuron, và ximetidin; tác nhân cải thiện tính nhu động của dạ dày-ruột như domperidon, và xisaprit; tác nhân chống dị ứng như ketotifen, azelastin, và emedastin; tác nhân chống virus như acyclovir; tác nhân chống bệnh Alzheimer như donepezil, tacrin, arecolin, galantamin, và rivastigmin; chất đối kháng thụ thể serotonin/tác nhân chống nôn như ondansetron, granisetron, ramosetron, và azasetron; thuốc giảm đau opioit như morphin, codein, fentanyl, oxycodon, và hydromorphon; và tác nhân chống nấm như terbinafin, butenafin, amorolfi, neticonazol, miconazol, luliconazol, và itraconazol.

Thuốc có tính bazơ có thể được sử dụng ở dạng tự do. Ngoài ra, thuốc này có thể được sử dụng dưới dạng muối cộng axit được dùng của nó từ quan điểm về các đặc tính khác nhau của thuốc như độ ổn định của nó và tính kích thích da thấp. Các ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối của axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, và hydrobromat; và muối của axit hữu cơ như fumarat, maleat, xitrat, và tartrat.

Thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc có tính bazơ khác. Theo một số phương án, thuốc có

tính bazơ có thể được chọn từ nhóm bao gồm tizanidin hydroclorua, oxycodon hydroclorua, lidocain hydroclorua, và hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, thuốc có tính bazơ có thể là ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm tizanidin hydroclorua, và oxycodon hydroclorua.

Thành phần sorbat

Axit sorbic gia tăng khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ. Điều này được cho rằng axit sorbic được ghép cặp ion với thuốc có tính bazơ để tạo ra chất lỏng ion trong chế phẩm, nhưng chưa được chứng minh. Theo một số phương án, chất lỏng ion có thể là tizanidin sorbat, oxycodon sorbat hoặc lidocain sorbat. Cả axit sorbic dưới dạng tự do và muối kim loại của axit sorbic như natri sorbat, kali sorbat, và canxi sorbat có thể được sử dụng. Axit sorbic và muối kim loại của nó cũng có thể được sử dụng kết hợp. Khi axit sorbic và muối kim loại của nó được sử dụng kết hợp, thuật ngữ “thành phần sorbat” dùng để chỉ thuật ngữ chung cho axit sorbic và muối kim loại của nó. Trong trường hợp này, thuật ngữ “nồng độ của thành phần sorbat” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ tổng lượng axit sorbic và muối kim loại của nó. Trong các trường hợp trong đó axit sorbic hoặc muối kim loại của nó được sử dụng một mình, thuật ngữ “nồng độ của thành phần sorbat” dùng để chỉ lượng axit sorbic hoặc muối kim loại của nó.

Nồng độ của thành phần sorbat có thể được chọn, ví dụ, từ khoảng 0,1 mol đến khoảng 3,0 mol, từ khoảng 0,5 mol đến khoảng 2,5 mol, hoặc từ khoảng 0,9 mol đến khoảng 2,1 mol trên mỗi mol thuốc có tính bazơ. Theo một số phương án, khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ được cải thiện đáng kể khi nồng độ của thành phần sorbat nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mol đến khoảng 2,5 mol trên mỗi mol thuốc có tính bazơ. Tuy nhiên, khi nồng độ của thành phần sorbat vượt quá 3 mol, khả năng thấm qua da của thuốc có tính bazơ có thể bị giảm đi.

Thành phần bazơ

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa thành phần bazơ. Thành phần bazơ có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bazơ hữu cơ, hợp chất bazơ vô cơ, và các muối của bazơ mạnh. Hợp chất bazơ vô cơ và các muối của bazơ mạnh có thể được đề cập đến dưới dạng "thành phần bazơ vô cơ" là một thuật ngữ chung. Bằng cách sử dụng thành phần bazơ kết hợp với thành phần sorbat được đề cập ở trên, khả năng hấp thụ qua da của thuốc có tính bazơ có thể còn được cải thiện. Do đó, hỗn hợp của thành phần bazơ được đề cập ở trên và thành phần sorbat có thể được sử dụng làm chất gia tăng sự hấp thụ qua da hoàn hảo.

Theo một số phương án, hợp chất bazơ hữu cơ được đề cập ở trên có thể là C₂-₉ alkanolamin như monoetanolamin, monoisopropanolamin, dietanolamin, diisopropanolamin, triethanolamin, triisopropanolamin, etylendiamin, và tris(hydroxymetyl)aminometan (trometamol), hoặc axit amin bazơ như arginin. Theo một số phương án, hợp chất bazơ hữu cơ là hợp chất amin hữu cơ có ba nhóm hydroxyl trên mỗi phân tử, như triethanolamin, triisopropanolamin, và trishydroxymetylaminometan. Theo một số phương án, hợp chất bazơ hữu cơ là triethanolamin. Hợp chất bazơ hữu cơ có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với hai hoặc nhiều hợp chất bazơ hữu cơ khác.

Theo một số phương án, thành phần bazơ vô cơ được đề cập ở trên dùng để chỉ hợp chất kim loại kiềm hoặc hợp chất kim loại kiềm thổ. Các ví dụ về hợp chất bazơ vô cơ bao gồm hydroxit như natri hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit. Theo một số phương án, muối của bazơ mạnh bao gồm muối kim loại của axit carboxylic như natri benzoat, natri propionat, canxi propionat, natri fumarat, natri sorbat, và kali sorbat; muối kim loại của axit hydroxylic như natri lactat, natri tartrat, kali tartrat, và natri xitrat; natri sulfit; và natri pyrosulfit. Theo một số phương án, khi muối kim loại của axit sorbic như kali sorbat được sử dụng làm "thành phần sorbat," nó không chỉ được phân loại là "thành phần sorbat" mà còn là "thành phần bazơ". Do đó, khi

tính toán lượng của mỗi thành phần, lượng của muối kim loại của axit sorbic được áp dụng cả dưới dạng một phần của “thành phần sorbat” và một phần của “thành phần bazơ”.

Theo một số phương án, khi thuốc có tính bazơ dưới dạng hydroclorua được sử dụng làm hoạt chất, và thành phần bazơ được bổ sung vào chế phẩm, thì ion kim loại cấu thành hợp chất bazơ vô cơ và/hoặc muối của bazơ mạnh có thể đóng vai trò làm “chất tẩy tạp axit clohydric”. Ion kim loại tẩy tạp axit clohydric trong thuốc có tính bazơ, và do đó tạo ra ion kim loại ở dạng clorua và thuốc có tính bazơ ở dạng tự do. Các tác giả sáng chế đã cho rằng khả năng thấm qua da của thuốc có thể được cải thiện bằng cách sản xuất thuốc có tính bazơ ở dạng tự do.

Lượng thành phần bazơ có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 mol đến khoảng 3,0 mol, từ khoảng 0,5 mol đến khoảng 2,5 mol, từ khoảng 0,5 mol đến khoảng 2,0 mol, hoặc từ khoảng 0,5 mol đến khoảng 1,6 mol trên mỗi mol của thành phần sorbat.

Chất gia tăng sự hấp thụ qua da khác

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất có thể hòa tan thuốc và axit sorbic, và cải thiện khả năng hấp thụ qua da của thuốc. Ví dụ, axit béo, rượu, hợp chất este, và hợp chất amit có thể hữu ích làm chất gia tăng sự hấp thụ qua da. Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm ngoài da không chứa nước mà về cơ bản không chứa nước. Ví dụ, chế phẩm không chứa nước có thể chứa nước ở nồng độ nhỏ hơn khoảng 3,0% hoặc nhỏ hơn 1,0%.

Các ví dụ về axit béo là chất gia tăng sự hấp thụ qua da bao gồm một hoặc nhiều axit béo bão hòa hoặc không bão hòa C_{4-20} như axit levulinic, axit capric, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit isostearic, và axit oleic (không bao gồm axit sorbic). Axit béo có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với hai hoặc nhiều axit béo. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa ít nhất một

axit béo không bão hòa. Theo một số phương án, axit béo không bão hòa là axit oleic. Khi chế phẩm này chứa (các) axit béo, tổng lượng của axit sorbic và (các) axit béo khác có thể được chọn từ khoảng 0,8 mol đến khoảng 2,5 mol, hoặc từ khoảng 0,8 mol đến khoảng 2,0 mol trên mỗi mol của thành phần bazơ. Theo một số phương án, tổng trọng lượng của thành phần sorbat và axit béo có thể nằm trong khoảng từ khoảng 2,0% đến khoảng 3,0% trọng lượng hoặc từ khoảng 2,0% đến khoảng 2,5% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp kết dính.

Theo một số phương án, chế phẩm còn có thể chứa rượu. Các ví dụ về rượu được đề cập ở trên bao gồm rượu một lần như rượu lauryl, rượu myristyl, rượu oleyl, rượu isostearyl, và rượu xetyl; rượu hai lần như propylen glycol, butylen glycol, dipropylen glycol, diisobutylen glycol, polyetylen glycol, và hexylen glycol; và rượu ba lần như glyxerin, và hexantriol. Theo một số phương án, chế phẩm này có thể chứa hai hoặc nhiều rượu. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa rượu oleyl.

Theo một số phương án, chế phẩm này có thể chứa hợp chất este. Các ví dụ về hợp chất este bao gồm dietyl sebacat, metyl laurat, diisopropyl adipat, isopropyl myristat, propylen cacbonat, và triglyxerit mạch trung bình. Các ví dụ về triglyxerit mạch trung bình bao gồm triglyxerit các axit béo của nó có mạch béo C₆₋₁₂. Theo một số phương án, chế phẩm này còn có thể chứa hợp chất amit như dietanolamit của axit lauric.

Theo một số phương án, chế phẩm này có thể được tạo ra dưới dạng dung dịch đồng nhất được điều chế bằng cách trộn thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó, thành phần sorbat, và thành phần bazơ với dung môi như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, chế phẩm này còn có thể chứa axit béo, rượu, và/hoặc hợp chất este.

Miếng dán loại chất nền

Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng miếng dán loại chất nền bằng cách phân tán dung dịch được đề cập ở trên trong lớp kết dính chứa polyme

thích hợp. Polyme hữu ích có thể bao gồm polyme acrylic, polyme cao su, polyme silicon, hoặc polyme nền vinyl etc. Theo một số phương án, polyme cao su như copolyme khối của styren-isopren-styren, copolyme khối của styren-butadien-styren, polyisopren, polyisobutylen, và polybutadien có thể được sử dụng thích hợp. Nồng độ của polyme cao su có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến khoảng 40% trọng lượng, từ khoảng 10% đến khoảng 30% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% đến khoảng 25% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp kết dính đã khô. Nồng độ của polyme acrylic và polyme silicon có thể nằm trong khoảng từ 45% đến khoảng 95% trọng lượng hoặc từ khoảng 50% đến khoảng 90% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp kết dính đã khô.

Theo một số phương án, lớp kết dính còn có thể chứa chất độn. Chất độn có thể cải thiện không chỉ độ dính của lớp kết dính, mà còn cải thiện tốc độ giải phóng của hoạt chất. Nồng độ của chất độn có thể được chọn từ, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp kết dính. Chất độn có thể được chọn từ silic oxit khan, silica được hun khói, bột talc, xenluloza tinh thể, tinh bột, carmelozơ, hoặc muối kim loại của carmelozơ. Theo một số phương án, chất độn có thể là silica được hun khói. Các ví dụ về silica được hun khói có bán trên thị trường bao gồm AEROSIL®.

Lớp kết dính còn có thể chứa (các) chất phụ gia khác như chất dính, chất làm mềm, và chất chống oxy hóa. Các ví dụ về chất dính bao gồm este nhựa thông, este nhựa thông được hydro hóa, maleat nhựa thông, nhựa hydrocacbon bão hòa béo, nhựa terpen, và nhựa polyolefin. Các ví dụ về chất làm mềm bao gồm dầu xử lý naphthenic; dầu thực vật như dầu hoa trà và dầu thầu dầu; cao su lỏng như polybuten lỏng và cao su isopren lỏng; và parafin lỏng. Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm dibutyl hydroxy toluen, axit ascorbic, propyl galat, natri sulfit, và natri pyrosulfit.

Khi miếng dán loại chất nền được tạo ra từ chế phẩm được bộc lộ ở đây, nồng độ của thuốc có tính bazơ có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% trọng lượng hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 5% trọng lượng so với tổng lượng của lớp kết dính đã khô. Ngoài ra, theo một số phương án, ít nhất hai trong số rượu một lần như rượu oleyl, rượu hai lần rượu như butylen glycol, propylen glycol, và rượu ba lần như glyxerin được sử dụng kết hợp. Theo một số phương án, nồng độ của rượu có thể nằm trong khoảng từ khoảng 15% đến khoảng 35% trọng lượng, từ khoảng 20% đến khoảng 30% trọng lượng, hoặc từ khoảng 22% đến khoảng 28% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp kết dính đã khô.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng các ví dụ. Sáng chế không được dự định bị giới hạn ở các ví dụ này theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1

Tạo ra miếng dán dính chứa tizanidin và axit sorbic

Tizanidin hydroclorua, axit sorbic, natri lactat, natri benzoat, triethanolamin, dietyl sebacat, isopropyl myristat, glyxerin, DiPG (dipropylen glycol), BG (butylen glycol), rượu oleyl, propyl galat, và parafin lỏng được trộn, sau đó được gia nhiệt (ở nhiệt độ khoảng 60°C) và được hòa tan để tạo ra dung dịch đồng nhất. Nhựa terpen được hòa tan trong toluen, copolyme khối của styren-isopren-styren (SIS5002) được hòa tan trong toluen, và AEROSIL® được bổ sung vào đó và được trộn đều để tạo ra chế phẩm kết dính chứa thuốc. Chế phẩm đã thu được này được phủ lên trên màng PET được xử lý-có thể tách. Sau đó, màng được gia nhiệt và được làm khô trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 80°C để loại bỏ toluen và tạo ra miếng dán dính chứa tizanidin và axit sorbic. Chế phẩm chứa mỗi thành phần (% trọng lượng) được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ so sánh 1

Tạo ra miếng dán dính chứa tizanidin và axit béo cao, không chứa axit sorbic

Miếng dán dính với chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 1 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 1.

Ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2

Tạo ra các miếng dán dính chứa oxycodon

Miếng dán dính chứa oxycodon với các chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 1 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 1.

Thử nghiệm khả năng thấm qua da *in vitro*

Khả năng thấm qua da của thuốc trong mỗi miếng dán dính trong các ví dụ và ví dụ so sánh được đánh giá theo thử nghiệm khả năng thấm qua da bằng cách sử dụng tế bào Franz. Lượng thấm qua da tích tụ tại mỗi điểm lấy mẫu cũng được thể hiện trong bảng 1. Da được tách ra từ bụng của chuột thường Hairless được sử dụng trong thử nghiệm trên miếng dán dính chứa tizanidin được tạo ra trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, và da của lợn được sử dụng trong thử nghiệm trên miếng dán dính chứa oxycodon được tạo ra trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2.

Bảng 1

	Ví dụ 1-1	Chế phẩm 1-1	Chế phẩm 1-2	Chế phẩm 1-3	Chế phẩm 1-4	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Chế phẩm 2-1	Chế phẩm 2-2
	Q907	Q914	Q910	Q137	Q891	M304	M305	M300	M292
Tizanidin hydroclorua	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72				
Oxycodon hydroclorua						3,461	3,461	3,461	3,461
Axit sorbic	1,33					0,70	1,30		
Kali sorbat						1,30			
Axit levulinic		0,69	1,38					1,00	
Axit isostearic					3,00				
Axit oleic				4,00	1,00	3,00	3,00	4,00	4,00
Natri lactat	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73				

Natri benzoat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2				
Kali hydroxit								0,55	
Triethanolamin	2,00	1,00	0,50	0,50	0,50				
Diisopropanolamin						1,50	1,50	1,50	1,50
Dietyl sebacat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00				
Isopropyl myristat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00				
Triglyxerit mạch trung bình						10,00	10,00	10,00	10,00
Propylen cacbonat						5,00	5,00	5,00	3,00
Glyxerin	5,00	5,00	5,00	10,00	5,00	4,00	4,00	3,00	5,00
Diisopropylen glycol	4,00	4,00	4,00						
Butylen glycol	3,00	3,00	3,00						
Rượu oleyl	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	3,00
PEG200									7,00
Rượu benzyl					4,00				
Natri pyrosulfit	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
AEROSIL®	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Parafin lỏng	10,87	12,51	12,32	11,7	12,7	16,91	17,61	17,34	17,89
Nhựa terpen	32	32	32	32	32	26	26	26	27
SIS5002	16	16	16	16	16	15	15	15	15
Tổng	100	100	100	100	100	100	100,02	100	100
(bazo)/(axit sorbic)	1,84					1,37	1,02		
(axit sorbic)/(thuốc)	2,00					1,75	1,36		
(axit béo)/(bazo)	0,54	0,39	1,01	1,20	1,20	1,25	1,88	1,05	1,20
Lượng thấm qua da tích tụ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2 giờ	21,3	6,5	1,8	3,6	3,8	0,881	0,675	0,235
	4 giờ	80,7	28,2	10,4	11,9	15,5	10,39	11,23	0,491
	6 giờ	135,3	49,8	24,9	24,4	30,6			
	8 giờ	172,3	71,5	40,1	39,8	46,7	36,12	73,08	4,059
	10 giờ	192,8	87,9	55,8	56,9	62,4			
	24 giờ						348,5	318,2	40,22

Kết quả này cho thấy rằng miếng dán dính trong ví dụ 1-1 chứa axit sorbic tạo ra khả năng thấm qua da của thuốc cao hơn so với khả năng thấm của thuốc trong

các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4 chứa axit béo cao hơn thay vì axit sorbic. Miếng dán dính trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2 chứa oxycodon thay vì tizanidin cũng thể hiện các kết quả tương tự miếng dán dính chứa tizanidin. Tức là, kết quả này cho thấy rằng miếng dán dính theo sáng chế chứa axit sorbic (Các ví dụ 2-1 và 2-2) tạo ra khả năng thấm qua da của thuốc cao hơn so với miếng dán dính không chứa axit sorbic.

Ví dụ 3

Nghiên cứu các lượng tối ưu của axit sorbic và thành phần bazơ

Miếng dán dính được tạo ra theo chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 2.

Thử nghiệm khả năng thấm qua da *in vitro* sử dụng da của chuột thường được tiến hành trên miếng dán dính đã tạo ra. Các kết quả này được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

	Ví dụ 3-1	Ví dụ 3-2	Ví dụ 3-3	Ví dụ 3-4	Ví dụ 3-5	Ví dụ 3-6	Ví dụ 3-7	Ví dụ 3-8	Ví dụ 3-9
	Q909	Q907	Q906	Q900	Q899	Q898	Q901	Q897	Q905
Tizanidin hydroclorua	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Axit sorbic	0,66	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	2,65	2,65	3,32
Natri lactat	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73
Natri benzoat	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Triethanolamin	1,50	2,00	1,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,50	0,00
Dietyl sebacat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Isopropyl myristat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Glyxerin	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Diisopropylen glycol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Butylen glycol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Rượu oleyl	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
AEROSIL®	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Natri pyrosulfit	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Parafin lỏng	12,04	10,87	11,37	11,87	12,37	12,87	10,55	11,05	10,88

Nhựa terpen		32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
SIS5002		16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Tổng		100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,0 0
(bazo)/(axit sorbic)		3,05	1,80	1,51	1,23	0,95	0,67	0,62	0,48	0,27
(axit sorbic)/(tizanidin)		0,99	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,99	3,99	5,00
Lượng thấm qua da tích tụ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2 giờ	10,80	21,30	4,40	14,70	5,80	4,70	3,40	3,10	3,50
	4 giờ	35,20	80,70	29,40	53,80	33,70	28,90	25,60	24,00	20,80
	6 giờ	54,00	135,3 0	63,70	91,30	66,50	57,60	48,20	47,50	45,40
	8 giờ	66,70	172,3 0	93,00	119,3 0	99,40	85,70	71,90	72,50	66,90
	10 giờ	77,30	192,8 0	115,2 0	137,7 0	123,6 0	107,5 0	87,30	93,50	82,80

Miếng dán dính trong các ví dụ từ 3-1 đến 3-9 chứa axit sorbic tạo ra khả năng thấm qua da hoàn hảo của thuốc. Mặt khác, miếng dán dính trong ví dụ 3-1 thể hiện khả năng thấm qua da của thuốc ít hơn một chút do tỷ lệ của axit sorbic so với thành phần bazo là nhỏ. Miếng dán dính trong các ví dụ từ 3-7 đến 3-9 chứa lượng dư của axit sorbic so với tizanidin cũng thể hiện khả năng thấm qua da của thuốc ít hơn một chút.

Ví dụ 4

Nghiên cứu về thành phần bazo tối ưu

Miếng dán dính chứa axit sorbic và các thành phần bazo khác nhau được tạo ra theo các chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 3. Thử nghiệm khả năng thấm qua da *in vitro* sử dụng da của chuột thường được tiến hành trên miếng dán dính đã tạo ra. Các kết quả này được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 4-1	Ví dụ 4-2	Ví dụ 4-3	Ví dụ 4-4	Ví dụ 4-5	Ví dụ 4-6	Ví dụ 4-7	Ví dụ 4-8
	Q916	Q949	Q950	Q162	Q161	Q163	Q899	Q946
Tizanidin hydroclorua	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Axit sorbic	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	0,66
Kali sorbat								0,89
Natri lactat	0,73						0,73	
Natri benzoat	0,20						0,2	
Natri hydroxit				0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Triethanolamin	0,50			0,25	0,50	1,00	0,50	0,50
Arginin			1,03					
Trometamol	0,72	0,72						
Dietyl sebacat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Isopropyl myristat	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Glyxerin	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Diisopropylen glycol	4,00	4,00	4,00				4,00	
Butylen glycol	3,00	3,00	3,00	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00
Rượu oleyl	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
AEROSIL®	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Natri pyrosulfit	0,10	0,20	0,20	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Parafin lỏng	11,65	13,08	12,77	11,31	11,06	10,56	10,37	11,08
Nhựa terpen	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
SIS5002	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Tổng	100,00	100,10	100,10	95,00	95,10	95,00	98,24	95,24
(bazo)/(thành phần sorbit)	1,45	0,50	0,50	0,65	0,79	1,07	1,45	1,29
(thành phần sorbit) / (tizanidin)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,99
Lượng thấm qua da tích tụ sau 8 giờ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	166,50	137,00	147,00	114,00	116,00	125,00	126,00	135,00

Miếng dán dính trong các ví dụ từ 4-1 đến 4-8 chứa axit sorbic, và tỷ lệ hàm

lượng của axit sorbic so với thuốc và tỷ lệ hàm lượng của thành phần bazơ so với axit sorbic trong đó là thích hợp. Kết quả là, miếng dán dính tạo ra khả năng thấm qua da ưu việt của thuốc.

Ví dụ 5

Miếng dán dính được tạo ra theo chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 4. Thử nghiệm khả năng thấm qua da *in vitro* sử dụng da của lợn được tiến hành trên miếng dán dính đã tạo ra. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ 5-1	Ví dụ 5-2	Ví dụ 5-3	Ví dụ 5-4	Ví dụ 5-5	Ví dụ 5-6	Ví dụ 5-7
	T651	T695	T697	T700	T702	T696	T739
Tizanidin hydroclorua	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Axit sorbic	0,66						
Kali sorbat	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89
Axit oleic		1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
TEA (Triethanolamin)	0,5	0,5	0,4				
Rượu oleyl	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Rượu myristyl		3,0	3,0		3,0	3,0	
Glyxerin	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
Glyxerin đặc							5,0
Nước tinh khiết							0,5
Propylen glycol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	8,0
Butylen glycol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Triglyxerit mạch trung bình	5,0						
AEROSIL®	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Parafin lỏng	18,08	23,24	23,34	26,74	23,74	23,74	22,24
Nhựa terpen	32,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00
SIS5002	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Natri sulfit		0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Natri pyrosulfit	0,10						
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Tổng	100	100	100	100	100	100	100
(axit sorbic)/(bazơ)	1,20	0,59	0,63	0,88	0,88	0,88	0,88

(bazơ)/(thành phần sorbat)		0,83	1,70	1,59	1,13	1,13	1,13	1,13
(thành phần sorbat)/(tizanidin)		1,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(axit béo)/(bazơ)		1,20	1,12	1,20	1,67	1,67	1,67	1,67
Lượng thấm qua da tích tụ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	4 giờ	0,4	2,1	1,9	3,6	0,8	2,4	3,5
	6 giờ	1,6	5,8	5,7	7,0	2,7	8,5	8,1
	8 giờ	4,5	10,5	11,0	12,0	6,1	17,7	14,6
	22 giờ	84,0	51,2	54,5	68,7	57,8	105,2	91,9
	24 giờ	98,5	56,1	58,9	77,3	66,4	112,5	103,3

Các kết quả này cho thấy rằng việc sử dụng kali sorbat làm thành phần sorbat tạo ra khả năng thấm qua da của thuốc tốt như việc sử dụng axit sorbic.

Ví dụ 6

Miếng dán dính được tạo ra theo chế phẩm (% trọng lượng) trong bảng 5.

Thử nghiệm khả năng thấm qua da *in vitro* sử dụng da của lợn được tiến hành trên miếng dán dính đã tạo ra. Các kết quả này được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

	Ví dụ 6-1	Ví dụ 6-2	Ví dụ 6-3	Ví dụ 6-4	Chế phẩm 6-1	Chế phẩm 6-2	Chế phẩm 6-3	Chế phẩm 6-4
	M304	M306	M305	M307	M291	M295	M300	M303
Oxyco. HCl 3H ₂ O	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461
Axit sorbic	0,7	0,7						
Kali sorbat	1,3	1,3	1,3	1,3				
Diisopropanolamin	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5		1,5	1,5
Triethanolamin						2,1		
Kali hydroxit					0,55	0,56	0,55	0,55
Axit levulinic				0,8	1,0	1,0	1,0	1,5
Axit oleic	3,0	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Axit myristic		5,0						
Rượu oleyl	10,0	10,0	10,0	10,0	3,0	10,0	10,0	10,0
PEG200					5,0			
Propylen cacbonat	5,0	5,0	5,0	5,0	3,0	4,0	5,0	5,0
Glyxerin	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,0	3,0	3,0
Triglyxerit mạch trung	10,0		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0

bình								
Dietyl sebacat		5,0						
Parafin lỏng	16,91	16,91	17,61	16,81	18,34	17,73	17,34	16,84
AEROSIL®	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
PX-1150N	26,0	26,0	26,0	26,0	27,0	26,0	26,0	26,0
SIS-5002	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Natri pyrosulfit	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Natri sulfit								
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100
(bazo)/(thành phần sorbat)	1,38	1,38	2,38	2,38				
(axit sorbic)/(oxycodon)	1,73	1,73	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
(axit béo)/(bazo)	1,25	2,33	0,94	1,28	1,05	0,93	1,05	1,25
Lượng thấm qua da tích tụ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2 giờ	0,881	0,858	0,675		1,000	1,561	0,08
	4 giờ	10,39	6,52	11,23	3,997	11,22	14,28	0,491
	6 giờ	33,39	22,43	41,75	15,8	27,51	33,3	1,789
	8 giờ	68,12	45,37	73,08	33,5	47,66	62,07	4,059
	24 giờ	348,5	316,5	318,2	224,4	183,5	186,8	40,22

Các kết quả này cho thấy rằng miếng dán dính trong các ví dụ từ 6-1 đến 6-4 chứa axit sorbic tạo ra khả năng thấm qua da hoàn hảo của thuốc.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm hấp thụ qua da theo sáng chế có thể được sử dụng làm miếng dán dính chứa thuốc có tính bazơ như tizanidin và oxycodon.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hấp thụ qua da không chứa nước chứa thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó, và axit sorbic và/hoặc muối kim loại của nó, trong đó thuốc có tính bazơ hoặc muối của nó là tizanidin hoặc tizanidin hydroclorua, và nồng độ của thành phần sorbat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5 mol trên mỗi mol thuốc có tính bazơ.
2. Chế phẩm hấp thụ qua da không chứa nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần bazơ được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bazơ hữu cơ, hợp chất bazơ vô cơ và muối của bazơ mạnh.
3. Chế phẩm hấp thụ qua da không chứa nước theo điểm 2, trong đó nồng độ của thành phần bazơ nằm trong khoảng từ 0,4 đến 3,0 mol trên mỗi mol thành phần sorbat.
4. Miếng dán loại chất nền chứa chế phẩm hấp thụ qua da không chứa nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 được phân tán trong lớp kết dính.