



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034939

(51)¹⁹ A61K 9/70; A61K 47/32; A61K 47/38

(13) B

(21) 1-2019-04918

(22) 31/07/2018

(86) PCT/JP2018/028571 31/07/2018

(87) WO 2020/026329 06/02/2020

(45) 27/03/2023 420

(43) 26/04/2021 397

(73) DIA PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)

503 Higashibojo-Cho, Kashihara-shi Nara 634-0835 Japan

(72) MORIKANE Shinji (JP); MORIKANE Daizou (JP).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM KẾT DÍNH DẠNG NƯỚC

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết dính dạng nước có khả năng tạo khuôn tốt và lực bám dính mạnh vào da, và tạo ra cảm giác dễ chịu khi sử dụng. Chế phẩm kết dính dạng nước này có đặc tính duy trì hình dạng tốt bằng cách thiết kế công thức bào chế chứa hai hoặc nhiều hợp chất đại phân tử chứa nước, rượu đa chức, chất tạo liên kết chéo không tan và chất tạo liên kết chéo chứa nước.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết dính dạng nước để sử dụng trong thuốc đắp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc đắp là dược phẩm có cấu trúc ba lớp bao gồm lớp đế, lớp kết dính và màng giải phóng (lớp lót), như được thể hiện trong Fig.1.

Đã biết rằng khó phủ đồng nhất chế phẩm kết dính dạng nước chứa cơ chất dạng nước lên vải không dệt có thể thông khí đồng thời trải mỏng chế phẩm này và cũng có các vấn đề bất cập như sau.

(1) Khi chế phẩm kết dính dạng nước được tạo liên kết chéo, tỷ trọng gel của nó tăng, do đó khó trải mỏng được chế phẩm này.

(2) Khi phẩm kết dính được tạo liên kết chéo không đủ được phủ lên vải không dệt có thể thông khí, thì chế phẩm kết dính dạng nước này có thể bị chảy ra khỏi vải.

Phương pháp sol trong gel, như được thể hiện trong Fig.2, được phát triển bởi các tác giả sáng chế để khắc phục các vấn đề bất cập nêu trên của các chế phẩm kết dính dạng nước đã biết.

Trong phương pháp sol trong gel, gel được điều chế bằng cách phân tán các hợp chất đại phân tử chứa nước có các vị trí tạo liên kết chéo, vào nước và tạo liên kết chéo chúng. Trong khối cấu trúc ba chiều được tạo ra bằng cách tạo liên kết chéo, các hợp chất đại phân tử chứa nước chưa được liên kết chéo, rượu đa chức và các thành phần kỵ nước v.v. được giới hạn, sao cho quá trình giải phóng các dược chất và nước v.v. được kiểm soát.

Trong khi đó, đặc tính làm mát và khả năng thấm dược chất là quan trọng đối với thuốc đắp. Liên quan đến khả năng thấm của dược chất, đã biết rằng khi hàm lượng nước trong chế phẩm kết dính dạng nước được dán vào da cao, thì khả năng hấp thu dược chất của nó được cải thiện. Tuy nhiên, khi hàm lượng nước trong chế phẩm kết dính dạng nước tăng, thì đặc tính duy trì hình dạng của nó giảm, có thể dễ dàng gây rò rỉ chế phẩm

kết dính dạng nước và chảy ra khỏi lớp đế. Do đó, để hóa cứng chế phẩm kết dính dạng nước và cải thiện đặc tính duy trì hình dạng của nó, cần có nhiều chất tạo liên kết chéo. Khi hàm lượng các chất tạo liên kết chéo được gia tăng, thì chế phẩm kết dính dạng nước trở nên cứng. Tuy nhiên, khi chế phẩm kết dính dạng nước trở nên cứng, thì lực bám dính của nó giảm, dẫn đến đặc tính kết dính của chế phẩm kết dính dạng nước giảm. Để bù lại lực bám dính đã bị giảm, một số chất làm đặc và/hoặc chất kết dính thường được bổ sung vào. Tuy nhiên, điều này có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn, như phát ban và kích ứng da do các đặc tính vật lý của chế phẩm kết dính dạng nước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là để khắc phục các vấn đề bất cập nêu trên. Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu và phát hiện thấy rằng chế phẩm kết dính dạng nước có đặc tính duy trì hình dạng tốt có thể được bào chế bằng cách thiết kế công thức bào chế chứa hai hoặc nhiều hợp chất đại phân tử chứa nước, rượu đa chức, chất tạo liên kết chéo không tan và chất tạo liên kết chéo chứa nước, và hoàn thành sáng chế này.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các phương án sau.

1. Chế phẩm kết dính dạng nước chứa nước ở hàm lượng bằng 60% khối lượng hoặc cao hơn, axit polyacrylic và/hoặc dẫn xuất được trung hòa một phần hoặc muối của nó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 15% khối lượng, chất tạo liên kết chéo không tan và chất tạo liên kết chéo chứa nước ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3% khối lượng, rượu đa chức ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn và chất điều chỉnh độ pH ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng.
2. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án 1, trong đó tỷ lệ của chất tạo liên kết chéo chứa nước và chất tạo liên kết chéo không tan nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:300.
3. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án 1, trong đó tỷ lệ của axit polyacrylic và muối của nó nằm trong khoảng từ 1:99 đến 3:2.
4. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án 1, trong đó rượu đa chức là

glycerin hoặc trimetylolpropan.

5. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, trong đó chất tạo liên kết chéo chứa nước là nhôm kali sulfat và chất tạo liên kết chéo không tan là dihydroxy nhôm amino axetat.

6. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án 1, trong đó chế phẩm này còn chứa polyme carboxyvinyl và/hoặc carboxymethylxenluloza hoặc muối của chúng ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng và rượu polyvinyllic ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.

7. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó chiều dày của chế phẩm kết dính dạng nước này nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 10mm.

8. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình phủ bằng 100g/50cm² hoặc cao hơn.

9. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình phủ nằm trong khoảng từ 120 đến 250g/50cm².

10. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn.

11. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính nằm trong khoảng từ 28 đến 32.

12. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó tỷ trọng gel biểu kiến của chế phẩm kết dính dạng nước này bằng 250g/50cm² hoặc cao hơn.

13. Chế phẩm kết dính dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình

phủ bằng 100g/50cm² hoặc cao hơn và lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn.

Chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế có cả khả năng tạo khuôn tốt và lực bám dính mạnh vào da. Chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế cũng tạo ra cảm giác dễ chịu khi sử dụng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện thuốc đắp là dược phẩm có cấu trúc ba lớp bao gồm lớp đế, lớp kết dính và màng giải phóng (lớp lót)

Fig.2 là hình vẽ thể phương pháp sol trong gel được phát triển bởi các tác giả sáng chế để khắc phục các vấn đề bất cập nêu trên của các chế phẩm kết dính dạng nước đã biết.

Fig.3 là đồ thị thể hiện các kết quả của các thử nghiệm đánh giá khả năng thấm dược chất với các dược phẩm dạng miếng dán được sản xuất theo ví dụ 9 và ví dụ so sánh 11 và dược phẩm có bán trên thị trường Nabopal Pap (Lot. 03006A), bằng cách sử dụng diclofenac natri, được thực hiện ở n = 6 bằng buồng khuếch tán Franz.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ có nghĩa được mô tả dưới đây.

Nước

Chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế chứa nước ở hàm lượng bằng 60% khối lượng hoặc cao hơn, tốt hơn nếu chế kết dính dạng nước chứa nước ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 70% đến 85% khối lượng. Khi hàm lượng nước nằm trong khoảng này, nước có thể được giữ lại trên da ở vị trí chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế được dán vào.

Hợp chất đại phân tử chứa nước

Hợp chất đại phân tử chứa nước được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ

thể, và có thể được chọn ngẫu nhiên. Ví dụ về hợp chất đại phân tử chứa nước bao gồm axit polyacrylic và hợp chất tương tự, như axit polyacrylic hoặc natri polyacrylat v.v., axit polyacrylic, dẫn xuất được trung hòa một phần hoặc muối của nó, gelatin, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, polyme carboxyvinyl, carboxy metylxenluloza hoặc muối của nó, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, metylxenluloza, natri alginat, gôm xanthan, gôm arabia, gôm tragacanth, gôm karaya và copolyme anhydrit maleic v.v. Axit polyacrylic hoặc dẫn xuất được trung hòa một phần của nó, natri polyacrylat, polyme carboxyvinyl, carboxymetylxenluloza hoặc muối của nó, rượu polyvinyl v.v. được ưu tiên. Tốt hơn nếu sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất đại phân tử chứa nước. Thuật ngữ “chứa nước” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ độ hòa tan trong nước ở hàm lượng bằng 1% khối lượng hoặc cao hơn.

Hàm lượng của hợp chất đại phân tử chứa nước không bị giới hạn cụ thể, và có thể được chọn ngẫu nhiên.

Các hàm lượng được tính trên tổng chế phẩm để tạo ra lớp kết dính được bổ sung với nước và các chất bổ trợ tùy ý khác được thể hiện trong các ví dụ dưới đây.

Khi axit polyacrylic và/hoặc dẫn xuất được trung hòa một phần, và muối của nó được sử dụng làm hợp chất đại phân tử chứa nước, tốt hơn nếu hàm lượng của chúng nằm trong khoảng từ 3% đến 15% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5% đến 10% khối lượng.

Khi polyme carboxyvinyl và/hoặc carboxymetylxenluloza hoặc muối của nó được sử dụng làm hợp chất đại phân tử chứa nước, tốt hơn nếu hàm lượng của chúng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng.

Khi rượu polyvinyl được sử dụng làm hợp chất đại phân tử chứa nước, tốt hơn nếu hàm lượng của nó bằng 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3% đến 8% khối lượng.

Các chất tạo liên kết chéo

Các hợp chất kim loại đa hóa trị được sử dụng làm các chất tạo liên kết chéo.

Lực bám dính của miếng dán vào da có thể được điều chỉnh bằng cách bổ sung chất tạo liên kết chéo, phản ứng với hợp chất đại phân tử chứa nước. Khi lực bám dính được cải thiện, thì tác dụng giảm cảm giác đau khi miếng dán được bóc ra khỏi da có thể đạt được. Ngoài ra, thay đổi về độ nhớt của dung dịch tạo lớp phủ cho lớp kết dính không chứa nước được ngăn ngừa trong quá trình bào chế nó, sao cho đặc tính tạo lớp phủ trên lớp lót hoặc lớp đế được cải thiện. Ngoài ra, năng suất của miếng dán cũng có thể được cải thiện.

Ví dụ về các hợp chất kim loại đa hóa trị được sử dụng trong sáng chế bao gồm hợp chất magie, hợp chất canxi, hợp chất kẽm, hợp chất nhôm, hợp chất titan, hợp chất thiếc, hợp chất sắt, hợp chất mangan, hợp chất coban và hợp chất niken v.v., và hợp chất nhôm, hợp chất magie và hợp chất canxi được ưu tiên dưới góc độ an toàn cho da.

Hợp chất nhôm, hợp chất canxi và hợp chất magie bất kỳ này có thể được sử dụng thích hợp.

Cụ thể, một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhôm hydroxit, nhôm sulfat, amoni nhôm sulfat, nhôm kali sulfat, nhôm clorua, nhôm lactat, dihydroxy nhôm amino axetat (nhôm glycinat), nhôm axetat, nhôm silicat tổng hợp, nhôm metasilicat; canxi sulfat, canxi nitrat, canxi clorua, canxi axetat, canxi oxit; magie hydroxit, magie carbonate, magie sulfat, magie axetat, magie oxit, nhôm oxit/magie hydroxit, magie aluminometasilicat, magie aluminosilicat, hydrotalcit tổng hợp, và các hợp chất chứa nước hoặc không tan của các muối kép của chúng chứa các nguyên tử kim loại này có thể được sử dụng. Ngoài ra, các chất kháng axit chứa nhôm hoặc magie cũng có thể được bào chế dưới dạng các muối kim loại đa hóa trị.

Dưới góc độ lực bám dính của miếng dán vào da và năng suất của nó, tổ hợp của các hợp chất kim loại đa hóa trị chứa nước với các hợp chất kim loại đa hóa trị không tan, đặc biệt là tổ hợp của nhôm kali sulfat với dihydroxy nhôm amino axetat, được ưu tiên.

Tốt hơn nếu hàm lượng các hợp chất kim loại đa hóa trị được bào chế nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 phần khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,3 phần khối lượng tính trên 100 phần khối lượng tổng chế phẩm để tạo ra lớp kết dính được bổ sung với nước và các chất hỗ trợ tùy ý khác. Bằng cách bào chế ở hàm lượng lớn hơn giới hạn dưới của khoảng trị số này, đặc tính tạo liên kết chéo bằng các hợp chất đại

phân tử chứa nước được cải thiện. Đặc tính duy trì hình dạng được duy trì. Ngoài ra, cảm giác đau khi miếng dán được bóc ra khỏi da cũng được giảm.

Mặt khác, bằng cách bào chế ở hàm lượng nhỏ hơn giới hạn trên của khoảng trị số này, đặc tính tạo liên kết chéo bằng các hợp chất đại phân tử chứa nước được kiểm soát thích hợp. Lực bám dính của miếng dán vào da cũng được cải thiện.

Rượu đa chức

Rượu đa chức được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể được chọn ngẫu nhiên. Ví dụ về rượu đa chức bao gồm rượu hai chức, rượu ba chức, rượu bốn chức, rượu năm chức và rượu sáu chức.

Ví dụ về rượu hai chức bao gồm polyetylen glycol, etylen glycol, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dietylen glycol, dipropylen glycol và 1,3-hexylene glycol v.v.

Ví dụ về rượu ba chức bao gồm glycerin và trimetylolpropan v.v.

Ví dụ về rượu bốn chức bao gồm erythritol, pentaerythritol và diglycerin v.v.

Ví dụ về rượu năm chức bao gồm xylitol v.v.

Ví dụ về rượu sáu chức bao gồm sorbitol and dipentaerythritol v.v.

Rượu ba chức, đặc biệt là glycerin, được ưu tiên sử dụng làm rượu đa chức.

Tốt hơn nếu hàm lượng rượu đa chức được bào chế bằng 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng, tính trên tổng thành phần tạo ra lớp kết dính được bổ sung với rượu đa chức, nước và các chất bổ trợ tùy ý khác.

Khi hàm lượng lớn củarượu đa chức được sử dụng, và hỗn hợp kết dính tương tự gel được phủ lên lớp đế và hóa chức để tạo ra lớp kết dính, thì tốc độ hóa cứng có thể chậm.

Chất điều chỉnh độ pH

Chất điều chỉnh độ pH tăng cường rửa giải ion kim loại ra khỏi các hợp chất kim

loại đa hóa trị, đồng thời, chất điều chỉnh độ pH có tác dụng kiểm soát độ pH cho chế phẩm tạo ra lớp kết dính. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit tartaric, axit lactic và axit citric v.v., trong số các hợp chất này axit tartaric được đặc biệt ưu tiên.

Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Liên quan đến hàm lượng chất điều chỉnh độ pH được sử dụng, tốt hơn nếu khi nước, rượu đa chức và các chất bổ trợ tùy ý khác v.v. được bổ sung vào để thu được chế phẩm để tạo ra lớp kết dính, thì độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 3 đến 7. Tốt hơn nếu hàm lượng chất điều chỉnh độ pH được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng tính trên 100 phần khối lượng tổng chế phẩm tạo ra lớp kết dính được bổ sung với nước, rượu đa chức và các chất bổ trợ tùy ý khác.

Tốt hơn nếu chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế được đúc dưới dạng mỏng có chiều dài nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 10mm, miễn là chế phẩm kết dính dạng nước không bị bong ra trong quá trình sử dụng do độ khô và lực bám dính vào da của nó bị giảm bởi các vết nứt của nó, v.v.

Khi chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế được phủ, thì tỷ trọng gel trong quá trình phủ bằng 100g/50cm² hoặc cao hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 120 đến 250g/50cm², trong đó thuật ngữ “tỷ trọng gel trong quá trình phủ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ trọng của chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện khi chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế được phủ ở hình dạng tấm và được phủ bằng trọng lực lên tấm ngay sau đó (trong vòng từ 0 đến 30 phút).

Lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế được đánh giá bằng phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn, tốt hơn nếu lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế khi được đánh giá bằng phương pháp bi dính nằm trong khoảng từ 28 đến 32.

Tỷ trọng gel biểu kiến của chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế bằng 250g/50cm² hoặc cao hơn, tốt hơn nếu 300g/50cm² hoặc cao hơn, trong đó thuật ngữ “tỷ trọng gel biểu kiến” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước đã hóa cứng đầy đủ khi liên kết chéo của nó đã được tạo ra sau 3 ngày

sản xuất hoặc lâu hơn.

Chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế có thể được sử dụng để loại bỏ nhiệt khu trú hoặc dưới dạng dược phẩm hỗ trợ. Ngoài ra, chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế cũng có thể được bào chế với dược chất. Ví dụ không giới hạn về dược chất bao gồm dược chất chống viêm, như glycol salicylat, metyl salicylat, alclofenac, anphenac natri, ufenamate, spurophen, bufexamac, anpiroxicam, piroxicam, meloxicam, indomethacin, ketoprofen, zaltoprofen, sulindac, tenoxicam, acetaminophen, axit mefenamic, axit flufenamic, ibuprofen, loxoprofen, pranoprofen, fenbufen, diclofenac, diclofenac natri, oxyphenbutazone, felbinac và flurbiprofen v.v. là dược chất chống viêm không steroid và amcinonide, prednisolone valerat axetat, diflucortolone valerat, dexamethasone valerat, betamethasone valerat, diflorazone axetat, dexamethasone axetat, hydrocortisone axetat, metylprednisolone axetat, diflupredonato, betamethasone dipropionat, dexamethasone, triamcinolone acetonide, hancinonide, flumetasone pivalate, budesonide, mometasone furoate, fluocinonide, fluocinolone acetonide, fludroxycortide, prednisolone, alclomethasone propionat, clobetasol propionat, dexamethasone propionat, deprodone propionat, beclomethasone propionat, betamethasone, clobetasone butyrat, hydrocortisone butyrat, hydrocortisone butyrat propionat và betamethasone butyrat propionat, là dược chất chống viêm steroid; dược chất chống nấm, như croconazole hydroclorua, neticonazole hydroclorua, clotrimazole, ketoconazole, isoconazole nitrat, econazole nitrat, oxonazole nitrat, sulconazole nitrat, miconazole nitrat, thioconazole, bifonazole và ranoconazole v.v.; dược chất chống tiểu tiện không tự chủ, như oxybutynin hydroclorua, telodiline hydroclorua và flavoxate hydroclorua v.v.; dược chất giãn cơ, như eperisone hydroclorua, afroquarone, chlorphenesine carbamat, tizanidine hydroclorua, tolperisone hydroclorua, oxazolam, flurazepam hydroclorua, diazepam, prazepam, flunitrazepam, flurazepam, brotizolam, bromazepam, chlorzoxazone, fenprobamate, methocarbamol, dantrolene natri và pridinol mesilat v.v.; dược chất chống co thắt, như butyl scopolamin bromua, atropine sulfat và papaverine hydroclorua v.v.; dược chất kích thích tim, như nitroglycerin và isosorbide dinitrat v.v.; dược chất cai thuốc lá, như nicotine v.v.; dược chất chống dị ứng, như azelastine hydroclorua, epinastine hydroclorua, oxatomide, seratrodist, tranilast và ketotifen fumarat v.v.; dược chất gây tê tại chỗ, như procaine hydroclorua, dibucaine hydroclorua và lidocaine v.v.; dược chất diệt khuẩn, như iot, iot tincture, iodoform và povidone iot v.v.; dược chất kích thích da, như

capsaicin, chiết xuất hạt tiêu đỏ và axit nonylic amit v.v. Dược chất có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất, khi cần.

Hơn nữa, các chất bổ trợ thường được sử dụng để bào chế chế phẩm kết dính dạng nước có thể được sử dụng để bào chế trong chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế. Ví dụ, chất cải biến tốc độ tạo liên kết chéo, như chất tạo phức chelat, ví dụ edetat natri và natri metaphosphat v.v.; axit hữu cơ, ví dụ axit lactic, axit xitric và axit tartaric v.v. và muối kim loại của chúng; axit vô cơ, ví dụ axit sulfuric và axit hydrocloric v.v.; bazơ hữu cơ, ví dụ diethylamin, diethanolamin, triethanolamin và diisopropanolamin v.v.; bazơ vô cơ, ví dụ natri hydroxit và amoniac v.v.; chất độn, như cao lanh, titan, silic oxit khan có trọng lượng nhẹ và silic oxit khan có trọng lượng nhẹ và đặc tính kỵ nước v.v.; chất chống oxy hóa, như sulfit, ví dụ natri sulfit khan, natri bisulfit, natri pyrosulfit, natri thiosulfat, rongalit, natri edetat, dibutylhydroxytoluen và dibutylhydroxyanisol v.v. có thể được bào chế. Ngoài ra, chất hoạt động bề mặt, chất thơm và chất bảo quản v.v. cũng có thể được bào chế, khi cần.

Phương pháp sản xuất chế phẩm kết dính dạng nước theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Phương pháp thông thường để sản xuất chế phẩm kết dính dạng nước được sử dụng. Ví dụ, khi được sử dụng dưới dạng miếng dán chứa nước, các thành phần thiết yếu nêu trên và các thành phần cần thiết khác được trộn với nước và nhào trộn kỹ để tạo ra bột nhão đồng nhất. Sau đó, bột nhão này được trải lên lớp đế, như giấy, vải dệt, vải không dệt và màng nhựa v.v. và phủ bằng màng polyetylen v.v., khi cần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1

Axit polyacrylic (3 phần khối lượng), natri polyacrylat (5 phần khối lượng), dihydroxy nhôm amino axetat (0,15 phần khối lượng), nhôm kali sulfat (0,02 phần khối lượng), 1-menthol (0,1 phần khối lượng), glycerin (10 phần khối lượng), dung dịch nước chứa 10% rượu polyvinyllic được điều chế trước (50 phần khối lượng, 5 phần khối lượng là rượu polyvinyllic), polyme carboxyvinyl (1 phần khối lượng), natri

carboxymethylxenluloza (1 phần khối lượng), chất điều chỉnh độ pH (axit tartaric, 0,1 phần khối lượng), chất bảo quản (metyl paraben, 0,1 phần khối lượng) và chất hoạt động bề mặt (polyoxyetylen sorbitan monooleat (20E.O, 0,1 phần khối lượng) được bổ sung vào thiết bị khuấy. Sau đó, nước tinh khiết được bổ sung vào để đạt được hàm lượng nước mong muốn trong chế phẩm kết dính dạng nước là 74,43%. Hỗn hợp này được khuấy ở tốc độ bằng 30 vòng/phút trong 15 phút để thu được chế phẩm kết dính dạng nước. Chế phẩm kết dính dạng nước này được phủ lên vải không dệt để tương ứng thu được trọng lượng riêng bằng $3000\text{g}/\text{m}^2$, $2000\text{g}/\text{m}^2$, $1000\text{g}/\text{m}^2$ và $500\text{g}/\text{m}^2$, sau đó được gắn kết với màng giải phóng là màng polyetylen, và cắt thành các được phẩm dạng miếng dán có kích cỡ bằng 14cm x 5cm và 5cm x 10cm.

Các ví dụ 2 đến 9 và các ví dụ so sánh 1 đến 11

Trong các ví dụ 2 đến 9 và các ví dụ so sánh 1 đến 11, các chế phẩm kết dính dạng nước được sản xuất bằng phương pháp tương tự như phương pháp trong ví dụ 1 bằng cách bổ sung toàn bộ các thành phần mong muốn vào thiết bị khuấy và khuấy ở tốc độ bằng 30 vòng/phút trong 15 phút.

Các đặc tính khác nhau của các chế phẩm kết dính dạng nước được sản xuất theo các ví dụ 1 đến 9 và các ví dụ so sánh 1 đến 11 được đánh giá bằng các thử nghiệm sau.

Thử nghiệm 1: Đặc tính tạo lớp phủ

Đặc tính tạo lớp phủ được đánh giá khi các chế phẩm kết dính dạng nước được phủ dưới dạng lớp mỏng có trọng lượng riêng bằng $3000\text{g}/\text{m}^2$ và $500\text{g}/\text{m}^2$. Các chế phẩm kết dính dạng nước có thể được phủ đồng nhất được đánh giá là “○”. Các chế phẩm kết dính dạng nước có thể được phủ nhưng không đồng nhất được đánh giá là “△”. Các chế phẩm kết dính dạng nước không thể phủ được do các chế phẩm kết dính dạng nước này quá cứng, hoặc các chế phẩm kết dính dạng nước không thể phủ liên tục do các chế phẩm kết dính dạng nước này quá mềm khiến cho các chế phẩm kết dính dạng nước này bị rò rỉ, chảy ra khỏi hoặc chảy ngược vào vải không dệt được đánh giá là “×”.

Thử nghiệm 2: Đánh giá đặc tính duy trì hình dạng

Khi đặc tính duy trì hình dạng kém, ngay cả khi phương pháp sản xuất có thể được

thực hiện và hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện ngay sau đó, chế phẩm kết dính dạng nước có thể bị rò rỉ ở cạnh của vải không dệt hoặc có thể chảy ra khỏi bề mặt phân cách giữa vải không dệt và màng polyetylen do trọng lượng riêng hoặc sức căng bề mặt của nó v.v. Theo đó, các chế phẩm kết dính dạng nước được phủ dưới dạng lớp mỏng có trọng lượng riêng bằng $2000\text{g}/\text{m}^2$ và cắt thành các tấm có kích cỡ bằng $5\text{cm} \times 10\text{cm}$. Mỗi tấm được bọc kín riêng trong túi nhôm để ngăn ngừa nước bay hơi. Các tấm này được để yên trong 0,5 giờ hoặc 1 tháng và quan sát để kiểm chứng xem hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra có xuất hiện hay không. Thử nghiệm này được thực hiện ở $n = 5$. Các chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện ở tấm bất kỳ trong số năm tấm được đánh giá là “○”. Các chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra xuất hiện ở một hoặc 2 tấm được đánh giá là “△”. Các chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra xuất hiện ở 3 tấm hoặc nhiều hơn được đánh giá là “×”.

Thử nghiệm 3: Đánh giá tỷ trọng gel trong quá trình phủ ngay sau khi sản xuất

Khi tỷ trọng gel cao, thì chế phẩm kết dính dạng nước trở nên cứng. Theo đó, khó phủ chế phẩm kết dính dạng nước thành hình dạng tấm mỏng, dẫn đến khó sản xuất. Mặt khác, khi tỷ trọng gel thấp, và chế phẩm kết dính dạng nước mềm, thì dễ đúc chế phẩm kết dính dạng nước này thành hình dạng tấm. Tuy nhiên, khi áp suất được tác động vào, thì hiện tượng rò rỉ và chảy ra có thể xuất hiện. Hơn nữa, khi được phủ có tỷ trọng gel không đủ, thì màng giải phóng của nó (lớp lót) không thể bóc ra được. Ngoài ra, khi hai hoặc nhiều tấm được xếp chồng lên nhau, hiện tượng rò rỉ và chảy ra có thể xuất hiện. Hơn nữa, khi được sử dụng, lớp kết dính còn sót lại trên da, gây ra các vấn đề bất cập về chất lượng. Để khắc phục các vấn đề này, nhiều tấm không thể xếp chồng lên nhau, hoặc các tấm cần được đặt trên màng ngăn hoặc lớp bọc để ngăn ngừa áp suất trên các tấm, v.v., dẫn đến năng suất thấp và chi phí tăng. Thay vì xử lý ngay lập tức, they được để yên trong khoảng 1 tuần sau khi sản xuất, hoặc được gia nhiệt. Cần phải đợi cho đến khi liên kết chéo được tạo ra và tỷ trọng gel được gia tăng trước khi kết thúc quy trình sản xuất, dẫn đến năng suất thấp. Tốt hơn nếu tỷ trọng gel không quá cao cũng không quá thấp trong quá trình phủ. Khi tỷ trọng gel ngay sau khi sản xuất bằng $100\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc nhỏ hơn, thì hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra xuất hiện dễ dàng trong quá trình xử lý. Khi tỷ trọng gel bằng $120\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc cao hơn, thì hiện tượng chảy ra không xuất hiện ngay cả

khi khoảng 10 tấm được xếp chồng lên nhau, thích hợp để dễ xử lý. Ngoài ra, khi tỷ trọng gel bằng $250\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc cao hơn, thì chế phẩm kết dính dạng nước trở nên khó phủ dưới dạng lớp mỏng. Trong thử nghiệm này, các được phẩm dạng miếng dán được cắt thành các tấm có kích cỡ bằng $5\text{cm} \times 10\text{cm}$. Áp suất nằm trong khoảng từ 10 đến $300\text{g}/50\text{cm}^2$ được tác động vào các tấm này trước khi để yên trong 24 giờ. Tỷ trọng gel (khả năng chịu áp suất) trong đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện được đánh giá. Thử nghiệm được thực hiện ở $n = 5$. Áp suất nhỏ nhất ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra xuất hiện được ghi lại. Các chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện ngay cả ở áp suất bằng $300\text{g}/50\text{cm}^2$ được ghi lại là “300 g<”.

Thử nghiệm 4: Đánh giá tỷ trọng gel biến đổi theo thời gian

Khi tỷ trọng gel bằng $200\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc nhỏ hơn, thì chế phẩm kết dính dạng nước không thể bóc ra được khỏi màng giải phóng. Ngoài ra, tấm không thể dễ dàng bóc ra được, gây ra các vấn đề bất cập khi sử dụng. Do đó, tốt hơn nữa nếu tỷ trọng gel bằng $220\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc cao hơn. Tấm này không thể sử dụng làm được phẩm trừ khi tỷ trọng gel của nó bằng $200\text{g}/50\text{cm}^2$ hoặc cao hơn. Để tăng tỷ trọng gel, mặc dù bước gia nhiệt có thể được thực hiện, tốt hơn nếu để yên tấm này được phẩm dạng miếng dán được phủ dưới dạng lớp mỏng có trọng lượng riêng bằng $2000\text{g}/1\text{m}^2$ và cắt thành các tấm có kích cỡ bằng $5\text{cm} \times 10\text{cm}$. Mỗi tấm được đặt vào túi nhôm và bịt kín trước khi để yên. Sau 3 ngày hoặc 1 tháng, tấm này được lấy ra và áp suất nằm trong khoảng từ 10 đến $300\text{g}/50\text{cm}^2$ được tác động vào trước khi để yên trong 24 giờ. Tỷ trọng gel (khả năng chịu áp suất) không gây ra hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra được đánh giá. Thử nghiệm được thực hiện ở $n = 5$. Áp suất nhỏ nhất ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra xuất hiện được ghi lại. Các chế phẩm kết dính dạng nước ở đó hiện tượng rò rỉ hoặc chảy ra không xuất hiện ngay cả ở áp suất bằng $300\text{g}/50\text{cm}^2$ được ghi lại là “300 g<”.

Thử nghiệm 5 Đánh giá lực bám dính

Để đánh giá lực bám dính, phương pháp bi dính nghiêng (6.12.3.2) được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, ấn bản thứ 17 (JP17) được sử dụng. Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp bi dính cán. Liên quan đến lực bám dính, khi trị số của phương pháp bi dính bằng 20 hoặc nhỏ hơn, thì chế phẩm kết dính dạng nước

để bị bong ra hoặc trượt từ từ ra khỏi vị trí dán. Theo đó, tốt hơn nếu trị số của phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 28 đến 32 hoặc cao hơn. Trong thử nghiệm này, các chế phẩm kết dính dạng nước thu được ngay sau khi sản xuất và các chế phẩm kết dính dạng nước thu được sau thử nghiệm tăng tốc (40°C , 6 tháng) được đánh giá. Thử nghiệm được thực hiện ở $n = 5$. Trị số tối thiểu của phương pháp bi dính được ghi lại là lực bám dính.

Thử nghiệm 6: Đánh giá khả năng bóc

Mỗi tấm có kích cỡ bằng $10\text{cm} \times 14\text{cm}$ đã được phủ ở trọng lượng riêng bằng $1000\text{g}/\text{m}^2$ được đặt vào túi nhôm và bịt kín trước khi để yên. Sau 1 tháng sản xuất, các tấm được dán vào 5 người tình nguyện trong 5 giờ. Cảm giác đau khi các tấm được bóc ra được đánh giá. Các tấm có thể được bóc ra mà không gây ra cảm giác đau được đánh giá là “○”. Các tấm ở đó 1 hoặc 2 người tình nguyện có cảm giác đau khi được bóc ra, hoặc các tấm vẫn còn bám dính trên da được đánh giá là “△”. Các tấm ở đó 3 hoặc nhiều người tình nguyện có cảm giác đau khi được bóc ra, hoặc các tấm vẫn còn bám dính trên da được đánh giá là “×”.

Thử nghiệm 7: Đánh giá thời gian giữ nước

Hàm lượng nước trong các tấm ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất và đặc tính làm mát ở vị trí dán. Trong khi đó, đặc tính làm mát đạt được từ quá trình bay hơi từ từ của nước. Hàm lượng nước giảm trong khi nước trong các tấm bị mất dần. Do chức năng của các tấm, nên khi thời gian giữ nước càng dài, thì hàm lượng nước trong các tấm có thể được duy trì trong thời gian càng dài, dẫn đến khả năng giải phóng dược chất và đặc tính làm mát kéo dài. Thử nghiệm được thực hiện ở $n = 3$. Các tấm có kích cỡ bằng $5\text{cm} \times 10\text{cm}$ đã được phủ dưới dạng lớp mỏng ở trọng lượng riêng bằng $2000\text{g}/\text{m}^2$ được dán lên tấm nóng ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm bằng 50%. Trọng lượng tấm được ghi lại 30 phút một lần từ khi bắt đầu thử nghiệm. Do trọng lượng tấm giảm từ từ do nước bay hơi, nên thời điểm khi trọng lượng tấm không thay đổi (trị số trung bình của mức thay đổi trọng lượng ở $n = 3$ bằng $\pm 0,02\text{g}$ hoặc nhỏ hơn) được ghi lại là thời gian giữ nước.

Đánh giá các dược phẩm dạng miếng dán được sản xuất bằng chế phẩm kết dính

dạng nước đã biết

Các thử nghiệm được thực hiện với các kết quả tốt thu được đối với các được phẩm dạng miếng dán được sản xuất trong các ví dụ 1 đến 8. Trong ví dụ so sánh 1, các được phẩm dạng miếng dán được sản xuất trong đó hàm lượng nước được điều chỉnh đến 44%. Tỷ trọng gel trong quá trình phủ ngay sau khi sản xuất bằng 50g/50cm². Chế phẩm kết dính dạng nước theo ví dụ này dễ dàng được phủ. Tuy nhiên, khi áp suất bằng 60g/50cm² hoặc cao hơn được tác động vào, thì hiện tượng rò rỉ xuất hiện. Ngoài ra, sau 3 ngày sản xuất, tỷ trọng gel biểu kiến không thể thu được, vì lý do này, năng suất của nó thấp. Ngoài ra, liên quan đến mức độ thay đổi lực bám dính, trị số của phương pháp bi dính sau thử nghiệm tăng tốc thay đổi đến 21, trong khi đó trị số của phương pháp bi dính bằng 32 < sau 3 ngày sản xuất. Mức độ suy giảm đáng kể về lực bám dính được quan sát. Hơn nữa, trong ví dụ so sánh 2, các được phẩm dạng miếng dán được sản xuất mà không sử dụng chất tạo liên kết chéo chứa nước bất kỳ, và bào chế nước tinh khiết ở hàm lượng bằng 74,3%. Tỷ trọng gel là không đủ. Mức độ rò rỉ và chảy ra khỏi vải không dệt xuất hiện trong phương pháp sản xuất, gây khó khăn trong quy trình sản xuất. Trong thử nghiệm đánh giá mức độ rò rỉ và chảy ra, hiện tượng rò rỉ xuất hiện ở toàn bộ các được phẩm dạng miếng dán sau một tháng sản xuất. Hơn nữa, liên quan đến mức độ thay đổi lực bám dính, trị số của phương pháp bi dính sau thử nghiệm tăng tốc thay đổi đến 22, trong khi đó trị số của phương pháp bi dính bằng 32 sau 3 ngày sản xuất. Tương tự như trong ví dụ so sánh 1, mức độ suy giảm đáng kể về lực bám dính được quan sát. Ngoài ra, liên quan đến cảm giác khi các được phẩm dạng miếng dán được sử dụng, hiện tượng chế phẩm kết dính dạng nước còn sót lại trên da xuất hiện. Kết quả đánh giá là “không thích hợp”. Trong ví dụ so sánh 3, tổng hàm lượng của axit polyacrylic được bào chế bằng 1,5%. Chế phẩm kết dính dạng nước theo ví dụ này là quá mềm để có thể được phủ và đúc thành hình dạng tấm. Hàm lượng của các thành phần được bào chế trong các ví dụ 1 đến 8 và các ví dụ so sánh 1 đến 3 được thể hiện trong Bảng 1. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 1

Chế phẩm	Ví dụ								Ví dụ so sánh		
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3

A. Axit polyacr ylic và hợp chất tương tự	Axit polyacrylic	3,00 %	1,00 %		3,00 %	3,00 %	3,00 %	1,00 %	0,50 %	3,00 %	3,00 %	0,50 %
	Natri polyacrylat	5,00 %				2,00 %		3,00 %		5,00 %	5,00 %	1,00 %
	Dẫn xuất được trung hòa một phần của axit polyacrylic		8,00 %	10,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %		2,50 %			
B. Chất tạo liên kết chéo	Chất tạo liên kết chéo không tan (dihydroxy nhôm axetat)	0,150 %	0,15 %	0,100 %		0,200 %	0,150 %	0,180 %	0,200 %	0,300 %	0,30 0%	0,150 %
	Chất tạo liên kết chéo không tan (nhôm hydroxit)				0,200 %							
	Chất tạo liên kết chéo chứa nước (nhôm kali sulfat)	0,020 %	0,02 0%	0,020 %	0,010 %	0,005 %	0,020 %	0,020 %	0,05 %			0,02 %
	Chất tạo liên kết chéo chứa nước (nhôm sulfat)											
C. Rượu đa chức	Glycerin	10,00 %	10,0 0%	10,00 %	10,00 %			8,00 %		30,00 %	10,0 0%	10,00 %
	Propylen glycol					5,00 %			2,50%	10,00 %		
	1,3-butylen glycol					5,00 %						
	D-sorbitol						5,00 %					
	Xi-rô chứa maltoza được khử						5,00 %					
D. Hợp chất đại Phân tử chứa nước	Rượu polyvinyl	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	3,00 %	3,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %
E.	Polyme carboxyvinyl	1,00 %	1,00 %	1,00 %	0,50 %	1,00 %	1,00 %	0,50 %	0,10 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
	Natri carboxymetyl xenluloza	1,00 %	1,00 %	1,00 %	0,50 %	1,00 %		0,50 %	0,50 %	1,00 %	1,00 %	1,00%
	Gelatin						1,00 %					
F. Chất điều chỉnh độ pH	Axit tartaric	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Chất bảo quản	Metylparaben	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10%	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Chất hoạt động bề mặt	Polysorbat 80	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %

	Dược chất: menthol	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
Nước	Nước tinh khiết	74,43 %	73,4 3%	72,48 %	75,39 %	72,40 %	74,43 %	83,40 %	90,25 %	44,30 %	74,3 0%	80,93 %

Bảng 2

Chế phẩm		Ví dụ								Ví dụ so sánh		
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3
Thử nghiệm độ pH	Độ pH (4,5-6,5)	4,8	5,0	5,5	4,8	4,7	4,8	4,5	5,0	4,8	4,7	4,9
Thử nghiệm 1 Đặc tính tạo lớp phủ	Mức độ kết dính: 500g/m ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Mức độ kết dính: 3000g/m ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Thử nghiệm 2 Đánh giá đặc tính duy trì hình dạng	Mức độ rò rỉ ra khỏi vải không dệt (trong quá trình sản xuất)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	×
	Mức độ rò rỉ và chảy ra khỏi vải không dệt (sau 1 tháng sản xuất)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	-
Thử nghiệm 3 Đánh giá tỷ trọng gel trong quá trình phủ ngay sau khi sản xuất	Tỷ trọng gel trong quá trình phủ (ngay sau khi sản xuất)	180	180	170	170	170	180	150	150	50	50	-
Thử nghiệm 4 Đánh giá tỷ trọng gel biến đổi theo thời gian	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 3 ngày sản xuất)	250	260	250	250	260	250	240	240	120	120	-
	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 1 tháng sản xuất)	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	300 <	-
Thử	Trị số của	32 <	32 <	32 <	32 <	32	32	32	32 <	32	32	-

thử nghiệm 5 Đánh giá lực bám dính	phương pháp bi dính (lực bám dính) sau 3 ngày sản xuất					<	<	<		<	<	
	Trị số biến đổi theo thời gian của phương pháp bi dính (lực bám dính) ở nhiệt độ 40°C sau 6 tháng	31	31	31	31	32 <	31	31	30	21	22	-
Thử thử nghiệm 6 Đánh giá khả năng bóc	Đánh giá khả năng bóc	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
Thử thử nghiệm 7 Đánh giá thời gian giữ nước	Thời gian giữ nước	10	10	9,5	10	10	10,5	11	12	4	10	-

Đánh giá đặc tính của các chất tạo liên kết chéo bị ảnh hưởng bởi loại và hàm lượng của chúng

Các thử nghiệm được thực hiện với các dược phẩm dạng miếng dán theo ví dụ 1 và các ví dụ so sánh 4 đến 8. Trong ví dụ so sánh 4 và ví dụ so sánh 5, các dược phẩm dạng miếng dán được sản xuất mà không sử dụng chất tạo liên kết chéo chứa nước bất kỳ. Kết quả là, hiện tượng rò rỉ xuất hiện ở cả thời điểm sản xuất và sau 1 tháng. Ngoài ra, hiện tượng chế phẩm kết dính dạng nước còn sót lại trên da xuất hiện trong thử nghiệm đánh giá khả năng giải phóng dược chất, do đó các dược phẩm dạng miếng dán này được đánh giá là “không thích hợp”. Trong ví dụ so sánh 6, ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8, các dược phẩm dạng miếng dán được sản xuất mà không sử dụng chất tạo liên kết chéo không tan bất kỳ. Kết quả là, trong ví dụ so sánh 6, các dược phẩm dạng miếng dán có thể được sản xuất. Tuy nhiên, hiện tượng rò rỉ xuất hiện sau một tháng. Hơn nữa, trong ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8, chế phẩm kết dính dạng nước quá cứng và không thể phủ thành hình dạng tấm mỏng ở trọng lượng riêng bằng 500g/1m² và 3000g/1m². Theo đó, không thể thực hiện được các thử nghiệm đánh giá ngoại trừ thử nghiệm độ pH. Các kết quả nêu trên cho thấy rằng khi hàm lượng nước cao, không thể thu được chế phẩm kết dính dạng nước thích hợp khi chất tạo liên kết chéo không tan

hoặc chất tạo liên kết chéo chứa nước được sử dụng riêng. Hàm lượng của các thành phần được bào chế trong ví dụ và các ví dụ so sánh được thể hiện trong Bảng 3. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 3

Chế phẩm		Ví dụ	Ví dụ so sánh				
		1	4	5	6	7	8
A. Axit polyacrylic và hợp chất tương tự	Axit polyacrylic	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%
	Natri polyacrylat	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
B. Chất tạo liên kết chéo	Chất tạo liên kết chéo không tan (dihydroxy nhôm axetat)	0,150%	0,300%	0,150%			
	Chất tạo liên kết chéo chứa nước (nhôm kali sulfat)	0,020%			0,020%	0,050%	0,100%
C. Rượu đa chức	Glycerin	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%
D. Hợp chất đại phân tử chứa nước	Rượu polyvinyl	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
E.	Polyme carboxyvinyl	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
	Natri carboxymetylxenluloza	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
F. Chất điều chỉnh độ pH	Axit tartaric	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Chất bảo quản	Metylparaben	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Chất hoạt động bề mặt	Polysorbat 80	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
	Dược chất: menthol	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Nước	Nước tinh khiết	74,43%	74,30%	74,45%	74,58%	74,55%	74,50%

Bảng 4

Chế phẩm		Ví dụ	Ví dụ so sánh				
		1	4	5	6	7	8
Thử nghiệm độ pH	Độ pH (4,5-6,5)	4,8	4,7	4,9	4,8	4,7	4,8
Thử nghiệm 1 Đặc tính tạo lớp phủ	Mức độ kết dính: 500g/m ²	○	○	○	○	×	×
	Mức độ kết dính: 3000g/m ²	○	○	○	○	△	×

Thử nghiệm 2 Đánh giá đặc tính duy trì hình dạng	Mức độ rò rỉ ra khỏi vải không dệt (trong quá trình sản xuất)	○	△	×	○	○	-
	Mức độ rò rỉ và chảy ra khỏi vải không dệt (sau 1 tháng sản xuất)	○	×	-	×	○	-
Thử nghiệm 3 Đánh giá tỷ trọng gel trong quá trình phủ ngay sau khi sản xuất	Tỷ trọng gel trong quá trình phủ (ngay sau khi sản xuất)	180	50	30	70	250	-
Thử nghiệm 4 Đánh giá tỷ trọng gel biến đổi theo thời gian	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 3 ngày sản xuất)	250	120	90	100	300<	-
	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 1 tháng sản xuất)	300<	300<	300<	150	300<	-
Thử nghiệm 5 Đánh giá lực bám dính	Trị số của phương pháp bi dính (lực bám dính) sau 3 ngày sản xuất	32<	32<	32<	32<	28	-
	Trị số biến đổi theo thời gian của phương pháp bi dính (lực bám dính) ở nhiệt độ 40°C sau 6 tháng	31	22	31	32<	24	-
Thử nghiệm 6 Đánh giá khả năng bóc	Đánh giá khả năng bóc	○	×	×	×	○	×
Thử nghiệm 7 Đánh giá thời gian giữ nước	Thời gian giữ nước	10	10	10	10	9	-

Tác dụng của các hợp chất đại phân tử chứa nước

Các thử nghiệm được thực hiện với các dược phẩm dạng miếng dán theo ví dụ 1 và các ví dụ so sánh 9 và ví dụ so sánh 10. Kết quả là, liên quan đến các thử nghiệm 1 đến 5, khác với ví dụ 1, các kết quả thử nghiệm không quan sát được trong ví dụ so sánh 9 hoặc ví dụ so sánh 10. Tuy nhiên, liên quan đến thử nghiệm 6 (thử nghiệm đánh giá khả năng bóc), các chế phẩm kết dính dạng nước được dán vào da. Cảm giác đau được kiểm chứng dưới dạng kết quả thử nghiệm khi các dược phẩm dạng miếng dán theo các ví dụ này được bóc ra. Liên quan đến thử nghiệm 7, thời gian giữ nước giảm. Hàm lượng của

các thành phần được bào chế trong các ví dụ thực hiện sáng chế và các ví dụ so sánh được thể hiện trong Bảng 5. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 5

Chế phẩm		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10
A. Axit polyacrylic và hợp chất tương tự	Axit polyacrylic	3,00%	3,00%	3,00%
	Natri polyacrylat	5,00%	5,00%	5,00%
B. Chất tạo liên kết chéo	Chất tạo liên kết chéo không tan (dihydroxy nhôm axetat)	0,150%	0,150%	0,150%
	Chất tạo liên kết chéo chứa nước (nhôm kali sulfat)	0,020%	0,020%	0,020%
C. Rượu đa chức	Glycerin	10,00%	15,00%	12,00%
D. Hợp chất đại phân tử chứa nước	Rượu polyvinyl	5,00%		5,00%
E.	Polyme carboxyvinyl	1,00%	1,00%	
	Natri carboxymetyl xenluloza	1,00%	1,00%	
F. Chất điều chỉnh độ pH	Axit tartaric	0,10%	0,10%	0,10%
Chất bảo quản	Metylparaben	0,10%	0,10%	0,10%
Chất hoạt động bề mặt	Polysorbat 80	0,10%	0,10%	0,10%
	Dược chất: menthol	0,10%	0,10%	0,10%
Nước	Nước tinh khiết	74,43%	74,43%	74,43%

Bảng 6

Chế phẩm		Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10
Thử nghiệm độ pH	Độ pH (4,5-6,5)	4,8	4,8	4,8
Thử nghiệm 1 Đặc tính tạo lớp phủ	Mức độ kết dính: 500g/m ²	○	○	○
	Mức độ kết dính: 3000g/m ²	○	○	○
Thử	Mức độ rò rỉ ra	○	○	○

Thử nghiệm 2 Đánh giá đặc tính duy trì hình dạng	khỏi vải không dệt (trong quá trình sản xuất)			
	Mức độ rò rỉ và chảy ra khỏi vải không dệt (sau 1 tháng sản xuất)	○	○	○
Thử nghiệm 3 Đánh giá tỷ trọng gel trong quá trình phủ ngay sau khi sản xuất	Tỷ trọng gel trong quá trình phủ (ngay sau khi sản xuất)	180	150	150
Thử nghiệm 4 Đánh giá tỷ trọng gel biến đổi theo thời gian	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 3 ngày sản xuất)	250	240	250
	Tỷ trọng gel biểu kiến (sau 1 tháng sản xuất)	300<	300<	300<
Thử nghiệm 5 Đánh giá lực bám dính	Trị số của phương pháp bi dính (lực bám dính) sau 3 ngày sản xuất	32<	32<	32<
	Trị số biến đổi theo thời gian của phương pháp bi dính (lực bám dính) ở nhiệt độ 40°C sau 6 tháng	31	31	31
Thử nghiệm 6 Đánh giá khả năng bóc	Đánh giá khả năng bóc	○	△	△
Thử nghiệm 7 Đánh giá thời gian giữ nước	Thời gian giữ nước	10	6	7

Đánh giá các dược phẩm dạng miếng dán chứa các dược chất

Bằng cách sử dụng diclofenac natri, các thử nghiệm đánh giá khả năng thẩm dược chất với các dược phẩm dạng miếng dán được sản xuất theo ví dụ 9 và ví dụ so sánh 11 và dược phẩm có bán trên thị trường Naboal Pap (Lot. 03006A) được thực hiện ở $n = 6$ bằng buồng khuếch tán Franz. Phương pháp buồng khuếch tán dọc (6,13,3) được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, ấn bản thứ 17 (JP17) được sử dụng trong thử nghiệm đánh giá khả năng thẩm dược chất. Kết quả là, lượng diclofenac natri được thẩm qua trong ví dụ 9

cao gấp khoảng 3 lần lượng diclofenac natri được thẩm qua trong ví dụ so sánh 11 trong đó hàm lượng nước được giảm, và được phẩm có bán trên thị trường. Hàm lượng của các thành phần được bào chế trong ví dụ 9 và ví dụ so sánh 11 được thể hiện trong Bảng 7. Các kết quả của của thử nghiệm đánh giá khả năng thẩm được chất được thể hiện trong Bảng 8 và Fig.3.

Bảng 7

Chế phẩm		Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12
A. Axit polyacrylic và hợp chất tương tự	Axit polyacrylic	1,50%	1,50%	Naboal Pap
	Natri polyacrylat	5,70%	5,70%	
B. Chất tạo liên kết chéo	Chất tạo liên kết chéo không tan (dihydroxy nhôm axetat)	0,120%	0,120%	
	Chất tạo liên kết chéo chứa nước (nhôm kali sulfat)	0,020%	0,020%	
C. Rượu đa chức	Glycerin	7,00%	30,00%	
	1,3-butylen glycol	7,00%	7,00%	
D. Hợp chất đại phân tử chứa nước	Rượu polyvinyl	3,00%	3,00%	
E.	Polyme carboxyvinyl	0,00%	0,00%	
	Natri carboxymetyl xenluloza	1,00%	1,00%	
F. Chất điều chỉnh độ pH	Axit tartaric	0,20%	0,20%	
Chất bảo quản	metylparaben	0,10%	0,10%	
Chất hoạt động bề mặt	polysorbat 80	0,20%	0,20%	
Dung môi	N-metyl pyrrolidon	3,00%	3,00%	
	Dược chất: diclofenac natri	1,00%	1,00%	
Nước	Nước tinh khiết	70,16%	47,16%	

Bảng 8 (µg)

Mẫu	Thời gian (giờ)				
	0	3	4	6	8
Ví dụ 9	0	14,17	24,41	44	65,9
Ví dụ so sánh 11	0	5,13	8,74	17,51	31,61
Ví dụ so sánh 12 (Naboal Pap)	0	4,5	8,74	14,94	23,43

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm kết dính dạng nước chứa nước ở hàm lượng bằng 60% khối lượng hoặc cao hơn, axit polyacrylic và/hoặc dẫn xuất được trung hòa một phần hoặc muối của nó ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 15% khối lượng, chất tạo liên kết chéo không tan và chất tạo liên kết chéo chứa nước ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,3% khối lượng, trong đó tỷ lệ của chất tạo liên kết chéo chứa nước và chất tạo liên kết chéo không tan nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:40, trong đó chất tạo liên kết chéo chứa nước là nhôm kali sulfat và chất tạo liên kết chéo không tan là dihydroxy nhôm amino axetat hoặc nhôm hydroxit, rượu đa chức ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn và chất điều chỉnh độ pH ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3% khối lượng.
2. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của axit polyacrylic và muối của nó nằm trong khoảng từ 1:99 đến 3:2.
3. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm 1, trong đó rượu đa chức là glycerin hoặc trimetylolpropan.
4. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất tạo liên kết chéo chứa nước là nhôm kali sulfat và chất tạo liên kết chéo không tan là dihydroxy nhôm amino axetat.
5. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa polyme carboxyvinyl và/hoặc carboxymetylxenluloza hoặc muối của chúng ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng và rượu polyvinyl ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.
6. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chiều dày của chế phẩm kết dính dạng nước này nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 10mm.
7. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình phủ bằng 100g/50cm² hoặc cao hơn.
8. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó

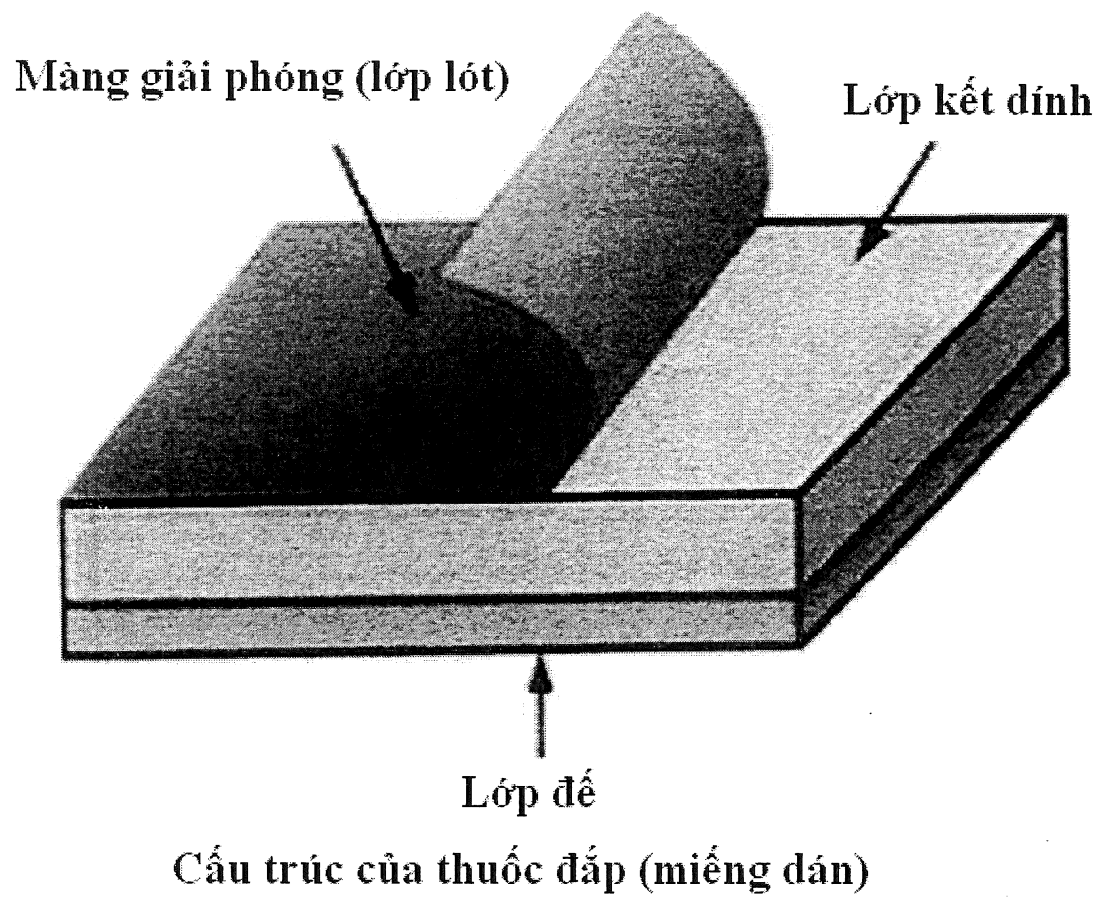
tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình phủ nằm trong khoảng từ 120 đến 250g/50cm².

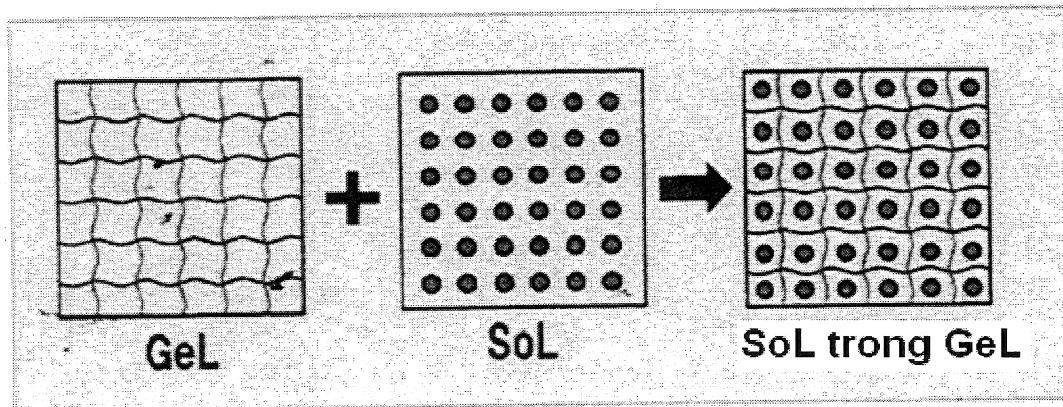
9. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn.

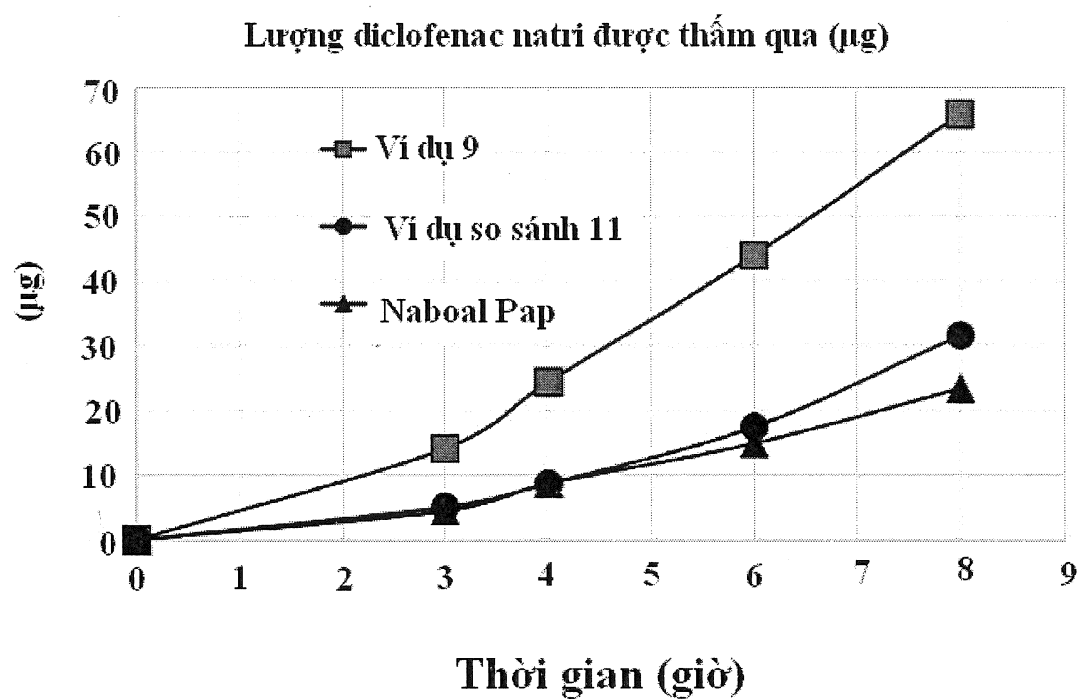
10. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính nằm trong khoảng từ 28 đến 32.

11. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ trọng gel biểu kiến của chế phẩm kết dính dạng nước này bằng 250g/50cm² hoặc cao hơn.

12. Chế phẩm kết dính dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ trọng gel của chế phẩm kết dính dạng nước này trong quá trình phủ bằng 100g/50cm² hoặc cao hơn và lực bám dính của chế phẩm kết dính dạng nước này được đánh giá bằng phương pháp bi dính bằng 26 hoặc cao hơn.

**Fig.1**

**Fig.2**

**Fig.3**