



(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)



1-0044806

(51)^{2020.01} A61K 31/4174; A61K 47/12; A61P
25/20; A61K 9/06; A61K 9/70; A61K
47/10; A61K 47/14

(13) B

(21) 1-2021-08138

(22) 26/05/2020

(86) PCT/JP2020/020642 26/05/2020

(87) WO2020/241605 03/12/2020

(30) 2019-098548 27/05/2019 JP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/03/2022 408A

(71) 1. KYUKYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

2-10, Nihonbashihoncho 4-chome, Chuo-ku, Tokyo 1030023 Japan

2. MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

4-2, Imazu-naka 2-chome, Tsurumi-ku, Osaka-shi, Osaka 5380042 Japan

(72) UCHITOMI, Ryo (JP); YAMAZAKI, Yuhiro (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG NGOÀI KHÔNG NƯỚC CHỨA DEXMEDETOMIDIN

(21) 1-2021-08138

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài không nước, chứa dexmedetomidin, có khả năng ngăn chặn sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin trong chế phẩm này, và có khả năng hấp thụ qua da tốt. Chế phẩm dùng ngoài không nước này chứa: (A) dexmedetomidin hoặc muối của nó; (B) rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon; (C) monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon; (D) axit hữu cơ; và (E) muối của axit hữu cơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài không nước, chứa dexmedetomidin hoặc muối của nó, mà hữu dụng để làm thuốc an thần.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dexmedetomidin hoặc muối của nó là chất chủ vận của thụ thể α_2 adrenergic, có tác dụng an thần, tác dụng giảm đau, và tác dụng ức chế giao cảm, và được sử dụng làm thuốc an thần. Hiện nay, dexmedetomidin hoặc muối của nó được sử dụng để an thần trong, và sau khi rút khỏi sự thông khí nhân tạo trong khu chăm sóc đặc biệt ở Nhật Bản, và được sử dụng rộng rãi làm thuốc an thần hoặc thuốc giảm đau ở các quốc gia khác. Chỉ có dạng liều dùng qua tĩnh mạch được phê chuẩn làm dạng liều dexmedetomidin.

Các chế phẩm có thể hấp thụ qua da khác nhau đang được nghiên cứu làm các dạng liều của dexmedetomidin. Ví dụ, đã có các báo cáo về: tấm dán không nước chứa lớp chất nền, lớp neo dính, lớp trung gian xốp, lớp dính tiếp xúc, và lớp lót tháo rời (Tài liệu sáng chế 1); tấm dán loại ổ chứa (Tài liệu sáng chế 2); tấm dán sử dụng dẫn xuất xyclodextrin (Tài liệu sáng chế 3); tấm dán có dexmedetomidin được nhào trộn trong đó dưới dạng muối với axit carboxylic (Tài liệu sáng chế 4); tấm dán có chứa nước, chứa dexmedetomidin hoặc muối của nó và polyme hòa tan trong nước (Tài liệu sáng chế 5); và dụng cụ phân phối qua da chứa dexmedetomidin và chất kết dính nhạy áp (Tài liệu sáng chế 6).

[Tài liệu sáng chế 1] JP-B2-3043064

[Tài liệu sáng chế 2] JP-B2-3011459

[Tài liệu sáng chế 3] JP-B2-3734267

[Tài liệu sáng chế 4] JP-B2-3483881

[Tài liệu sáng chế 5] WO-A1-2015/093503

[Tài liệu sáng chế 6] JP-A-2016-532642

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Tuy nhiên, trong mỗi chế phẩm dùng ngoài chứa dexmedetomidin trong lĩnh vực kỹ thuật này, để đạt được khả năng hấp thụ qua da cao, cơ chế giải phóng hoặc cấu hình chế phẩm phức tạp phải được sử dụng, hoặc dexmedetomidin phải được sử dụng ở dạng muối đặc biệt. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 5 hướng đến tấm dán chứa nước, và do đó có hạn chế về tính chất kết dính nhạy áp. Ngoài ra, chế phẩm dùng ngoài không nước có vấn đề ở chỗ tinh thể dexmedetomidin bị kết tủa trong chế phẩm này.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng ngoài không nước chứa dexmedetomidin có khả năng ngăn chặn sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin trong chế phẩm này, và có khả năng hấp thụ qua da tốt.

Giải pháp cho vấn đề

Xem xét các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu khác nhau để thu được chế phẩm dùng ngoài không nước của dexmedetomidin, chế phẩm này có khả năng ngăn chặn sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin, và có khả năng hấp thụ qua da tốt, và kết quả là, đã phát hiện ra rằng khả năng ngăn chặn sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin và khả năng hấp thụ qua da tốt có thể đạt được bằng cách trộn bốn loại thành phần sau vào chất nền không nước chứa dexmedetomidin: rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon; monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon; axit hữu cơ; và muối của axit hữu cơ. Do đó, sáng chế này được hoàn thiện.

Vì vậy, sáng chế đề xuất các mục từ [1] đến [3] sau đây.

[1] Chế phẩm dùng ngoài không nước, chứa: (A) dexmedetomidin hoặc muối

của nó; (B) rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon; (C) monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon; (D) axit hữu cơ; và (E) muối của axit hữu cơ.

[2] Chế phẩm dùng ngoài theo mục [1], trong đó chế phẩm dùng ngoài không nước này là thuốc mỡ hoặc tẩm dán không nước.

[3] Chế phẩm dùng ngoài theo mục [1] hoặc [2], trong đó chế phẩm dùng ngoài không nước này là tẩm dán không nước.

Hiệu quả của sáng chế

Chế phẩm dùng ngoài theo sáng chế có khả năng ngăn chặn sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin trong chế phẩm, và có khả năng hấp thụ qua da tốt. Do đó, tác dụng của dexmedetomidin làm chất an thần hoặc làm thuốc cho chỉ định bất kỳ trong số nhiều chỉ định (ví dụ về các chỉ định này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ADHD, lo âu, mất ngủ, hội chứng cai rượu hoặc chất khác, và kiểm soát đau) dựa trên tác động kích thích thụ thể α_2 adrenergic trung tâm có thể thu được một cách ổn định trong một khoảng thời gian dài.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm dùng ngoài không nước theo sáng chế chứa: (A) dexmedetomidin hoặc muối của nó; (B) rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon; (C) monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon; (D) axit hữu cơ; và (E) muối của axit hữu cơ.

Dexmedetomidin hoặc muối của nó đóng vai trò là thành phần (A) là thành phần hoạt tính của chế phẩm dùng ngoài theo sáng chế. Dexmedetomidin có tên hóa học là (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol, và là chất chủ vận của thụ thể α_2 adrenergic trung tâm. Ví dụ về muối của dexmedetomidin bao gồm các muối cộng axit. Trong số này, muối cộng axit vô cơ với axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, hoặc các axit tương tự là được ưu tiên, và hydroclorua là được

ưu tiên hơn.

Xét về tác dụng ngăn chặn sự kết tủa tinh thể, tác dụng tăng cường sự hấp thụ qua da, và tác dụng giảm kích ứng da, hàm lượng dexmedetomidin hoặc muối của nó tốt hơn là từ 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 7% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng trong chế phẩm dùng ngoài không nước (trong chất nền gel bám dính trong trường hợp tẩm dán).

Rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon đóng vai trò là thành phần (B) và monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon đóng vai trò là thành phần (C) đặc biệt thể hiện tác dụng ngăn chặn sự kết tủa tinh thể đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó nhờ sự trộn hai thành phần này trong kết hợp.

Ví dụ về rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon (B) bao gồm rượu capric (decanol) và rượu lauryl (dodecanol). Trong số này, rượu lauryl được đặc biệt ưu tiên. Ở đây, các rượu béo, mỗi rượu có 10 đến 12 nguyên tử cacbon, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhau.

Xét về tác dụng ngăn chặn sự kết tủa tinh thể, tác dụng tăng cường sự hấp thụ qua da, và tác dụng giảm kích ứng da đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó, hàm lượng thành phần (B) tốt hơn là từ 0,5% khối lượng đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 8% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 6% khối lượng trong chế phẩm dùng ngoài không nước (trong chất nền gel bám dính trong trường hợp tẩm dán).

Ví dụ về monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon đóng vai trò là thành phần (C) bao gồm este của propylen glycol và axit monocaproic, este của propylen glycol và axit monocaprylic, este của propylen glycol và axit monocapric, este của propylen glycol và axit monolauric, este của propylen glycol và axit monomyristic, và este của propylen glycol và axit monopalmitic. Trong số này, monoeste của propylen glycol và axit béo có 8 đến 14 nguyên tử được ưu tiên

hơn, và monoeste của propylen glycol và axit béo có 8 đến 12 nguyên tử cacbon thậm chí được ưu tiên hơn nữa. Các monoeste của propylen glycol và các axit béo mà mỗi axit có 6 đến 16 nguyên tử cacbon có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhau.

Xét về tác dụng ngăn chặn sự kết tủa tinh thể và tác dụng tăng cường sự hấp thụ qua da đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó, hàm lượng thành phần (C) tốt hơn là từ 1% khối lượng đến 12% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 8% khối lượng trong chế phẩm dùng ngoài không nước (trong chất nền gel bám dính trong trường hợp tẩm dán).

Axit hữu cơ đóng vai trò là thành phần (D) và muối của axit hữu cơ đóng vai trò là thành phần (E) làm cải thiện khả năng hấp thụ qua da của dexmedetomidin hoặc muối của nó nhờ sự trộn hai thành phần này trong kết hợp. Ngoài ra, tác dụng ngăn chặn sự kết tủa tinh thể đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó được thể hiện bằng sự kết hợp thành phần (B) và thành phần (C) với thành phần (D) và thành phần (E).

Ví dụ về axit hữu cơ (D) bao gồm: các axit C_2 đến C_5 monocarboxylic, như axit axetic, axit propionic, và axit butyric; các axit dicarboxylic, như axit adipic, axit maleic, và axit succinic; các axit hydroxycarboxylic, như axit lactic, axit tartric, axit malic, và axit citric; các axit ketocarboxylic, như axit axetoaxetic và axit levulinic; và các axit béo cao hơn, như axit caprylic, axit capric, axit caproic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit isostearic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, và axit behenic.

Ví dụ về muối của axit hữu cơ (E) bao gồm các muối kim loại kiềm của các axit hữu cơ nêu trên. Các axit hữu cơ (D) này có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp của chúng, và các muối của axit hữu cơ (E) này có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng kết hợp của chúng. Ngoài ra, muối của axit hữu cơ

(E) có thể là muối của axit hữu cơ giống như axit hữu cơ (D), hoặc có thể là muối của axit hữu cơ khác với axit hữu cơ (D).

Trong số các axit hữu cơ này mà mỗi axit đóng vai trò là thành phần (D), một loại hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ axit C₂ đến C₅ monocarboxylic, axit C₂ đến C₈ dicarboxylic, axit C₂ đến C₈ hydroxycarboxylic, axit C₄ đến C₈ ketocarboxylic, và axit béo C₆ đến C₂₄ là được ưu tiên hơn. Ngoài ra, một loại hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ muối của axit C₂ đến C₅ monocarboxylic, muối của axit C₂ đến C₈ dicarboxylic, muối của axit C₂ đến C₈ hydroxycarboxylic, và muối của axit C₄ đến C₈ ketocarboxylic là được ưu tiên hơn để làm muối của axit hữu cơ (E).

Xét về tác dụng tăng cường sự hấp thụ qua da đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó, hàm lượng thành phần (D) tốt hơn là từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 3% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 2% khối lượng trong chế phẩm dùng ngoài không nước (trong chất nền gel bám dính trong trường hợp tẩm dán).

Xét về tác dụng tăng cường sự hấp thụ qua da đối với dexmedetomidin hoặc muối của nó, hàm lượng thành phần (E) tốt hơn là từ 0,05% khối lượng đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05% khối lượng đến 3% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,05% khối lượng đến 2% khối lượng trong chế phẩm dùng ngoài không nước (trong chất nền gel bám dính trong trường hợp tẩm dán).

Chế phẩm dùng ngoài theo sáng chế là chế phẩm dùng ngoài không nước, và ví dụ cụ thể về nó bao gồm chế phẩm không nước để hấp thụ qua da, như thuốc mỡ, và tẩm dán không nước. Các thành phần mà có thể được trộn vào chế phẩm dùng ngoài không nước theo sáng chế ngoài các thành phần (A) đến (E) là thay đổi tùy thuộc vào các dạng liều dùng.

Trong trường hợp chế phẩm để áp dụng cho da, như thuốc mỡ, chất nền thuốc mỡ bất kỳ trong số các chất nền thuốc mỡ khác nhau có thể được trộn ngoài các thành phần (A) đến (E). Ví dụ về các thành phần đó bao gồm: các chất nền khoáng, như

vaselin, parafin, Plastibase, và silicon; và các chất nền từ động vật và thực vật, như dầu thực vật, mỡ lợn, mỡ bò, và sáp.

Trong trường hợp tấm dán không nước, ví dụ, chất nền không nước, chất dính, chất làm mềm dẻo, chất làm tan, chất tăng cường hấp thụ mà không phải các hợp chất nêu trên, chất làm ổn định, chất hấp thụ UV, chất độn, chất màu, hương liệu, hoặc chất chống kích thích (ví dụ, cholesterol hoặc ure) có thể được trộn.

Ở đây, ví dụ về chất nền không nước bao gồm chất nền cao su và chất nền trên cơ sở axit acrylic. Ví dụ về chất nền cao su bao gồm copolyme khối styren-isopren-styren (SIS), polyisopren, polyisobutylen (PIB), copolyme khối styren-butadien-styren (SBS), copolyme styren-butadien (SBR), cao su tự nhiên, và cao su trên cơ sở silicon. Ví dụ về chất nền trên cơ sở axit acrylic bao gồm copolyme axit acrylic - octyl acrylat, copolyme este của axit acrylic - vinyl axetat, copolyme 2-ethylhexyl acrylat - vinylpyrrolidon, copolyme 2-ethylhexyl acrylat - 2-ethylhexyl metacrylat - dodexyl metacrylat, copolyme metyl acrylat - 2-ethylhexyl acrylat, và copolyme axit metacrylic - n-butyl acrylat. Trong số này, chất nền trên cơ sở cao su là được ưu tiên hơn.

Ví dụ về chất dính bao gồm nhựa trên cơ sở dầu mỏ (nhựa hydrocarbon béo hoặc nhựa hydrocarbon vòng béo), nhựa terpen, nhựa trên cơ sở nhựa thông (rosin), nhựa terpen phenol, nhựa coumaron, nhựa xylen, và nhựa styren.

Ví dụ về chất làm mềm dẻo bao gồm parafin lỏng, parafin lỏng nhẹ, polybuten, isopropyl myristat, octyldodexyl myristat, isopropyl palmitat, butyl stearat, myristyl lactat, dioctyl adipat, dietyl sebacat, diisopropyl sebacat, dioctyl sebacat, diisopropyl adipat, dioctyl succinat, octyldodecanol, hexyldecanol, dầu thầu dầu, và trietyl xitrat.

Ví dụ về chất làm tan bao gồm glyxerin, propylen glycol, trietylen glycol, polyetylen glycol (khối lượng phân tử: 200 đến 4000), 1,3-butandiol, crotamiton, squalan, squalen, este của propylen glycol và axit béo, triglyxerit axit béo chuỗi mạch

trung bình, este của glycerin và axit béo, propylen cacbonat, triaxetin, và lauromacrogol.

Ví dụ về chất tăng cường hấp thụ ngoài các thành phần (A) đến (E) bao gồm, axit caprylic, axit capric, axit caproic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, metyl laurat, isopropyl myristat, myristyl myristat, octyldodexyl myristat, xetyl palmitat, xetyl lactat, isopropyl palmitat, sorbitan monooleat, glycerin monolaurat, glycerin monooleat, sorbitan monolaurat, polysorbat 20, polysorbat 80, polyetylen glycol monolaurat, polyetylen glycol monostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, và α -monoisostearyl glycerin este.

Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm axit L-ascorbic, L-ascorbyl palmitat, L-ascorbyl stearat, axit L-ascorbic-2-glucosit, natri L-ascorbat, canxi L-ascorbat, magie L-ascorbyl phosphat, axit isoascorbic, natri isoascorbat, dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, propyl galat, octyl galat, lauryl galat, axit nordihydroguaiaretic, trihydroxybutyrophenon, tert-butylhydroquinon, 4-hydroxymetyl-2,6-di-tert-butylphenol, các sulfit, như natri pyrosulfit, natri hydro sulfit, natri sulfit, và kali pyrosulfit, và mercaptobenzimidazol.

Trong trường hợp thuốc mỡ, thuốc mỡ có thể được sản xuất bằng cách nhào trộn các thành phần (A) đến (E) vào chất nền bất kỳ trong số các chất nền thuốc mỡ nêu trên, làm nóng chảy hỗn hợp bằng cách gia nhiệt nếu cần, và khuấy trộn và nhào toàn bộ hỗn hợp đến khi đồng nhất.

Trong trường hợp tấm dán không nước, tấm dán không nước có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp bất kỳ trong số: phương pháp nóng chảy bao gồm bước bổ sung dung dịch thuốc vào thành phần chất nền đã được làm nóng chảy, và đúc hỗn hợp này; và phương pháp dung môi bao gồm bước bổ sung dung dịch thuốc vào dung dịch thành phần chất nền trong dung môi hữu cơ, và áp dụng và làm khô hỗn hợp này. Trong số này, phương pháp dung môi được ưu tiên khi xét thấy rằng tại

lượng nhiệt cao không cần phải áp dụng cho thuốc. Ví dụ về dung môi được sử dụng trong phương pháp dung môi bao gồm toluen, xylen, hexan, etyl axetat, tetrahydrofuran, và diclometan. Xét về mặt độc tính của dung môi hữu cơ, etyl axetat được ưu tiên (the Guideline for Residual Solvents in Pharmaceuticals: PMSB/ELD Notification No. 307).

Trong trường hợp phương pháp dung môi, tấm dán không nước có thể được sản xuất, ví dụ, bằng quy trình dưới đây.

Dexmedetomidin hydroclorua, muối của axit hữu cơ, và axit hữu cơ được bổ sung vào parafin lỏng, và hỗn hợp này được khuấy trộn đủ cho đến khi dexmedetomidin hoặc muối của nó được hòa tan hoặc chuyển thành chất dạng dầu, nhờ đó tạo ra chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính.

Khi muối của axit hữu cơ là hợp chất tinh thể hoặc tương tự, để rút ngắn thời gian bào chế chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính, có thể thích hợp là bổ sung cả nước và etanol hoặc một trong số nước và etanol, hoặc thực hiện xử lý siêu âm.

Khi cả nước và etanol hoặc một trong số nước và etanol được bổ sung, nếu lượng của chúng trong chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính là lớn, thì thành phần chất nền có thể kết tụ tại thời điểm bổ sung chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính vào dung dịch thành phần chất nền mà sẽ được mô tả sau.

Trong trường hợp như vậy, sự kết tụ của thành phần chất nền có thể được ngăn chặn bằng sự bay hơi nước và etanol trong chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính bằng cách gia nhiệt, giảm áp suất, thổi khí trơ, hoặc các cách tương tự nếu cần.

Chất nền cao su, chất dính, chất làm mềm dẻo, chất làm tan, chất tăng cường sự hấp thụ chứa các thành phần (B) và (C), chất làm ổn định, và các chất phụ gia khác được bổ sung và hòa tan trong dung môi hữu cơ để tạo ra dung dịch thành phần chất nền.

Chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính được bổ sung vào dung dịch

thành phần chất nền, và hỗn hợp được khuấy đồng nhất để đóng vai trò làm dung dịch áp dụng.

Dung dịch áp dụng này được áp dụng ở độ dày đã định lên trên lớp lót, và sau đó được làm khô bằng cách thổi không khí nóng hoặc cách tương tự. Lớp đỡ được liên kết với lớp bám dính nhạy áp thu được, và sản phẩm thu được được cắt thành kích cỡ đã định để tạo ra chế phẩm.

Trong trường hợp này, các ví dụ về lớp đỡ bao gồm: màng chất dẻo polyetylen terephthalat, polypropylen, polyetylen, hoặc các loại tương tự; sản phẩm thu được bằng cách cho bề mặt của màng chất dẻo này được xử lý điện hoa hoặc xử lý thấm cát; và sản phẩm thu được bằng cách tạo lớp, trên màng chất dẻo, vải không dệt được tạo thành từ polyetylen terephthalat, polypropylen, polyetylen, hoặc các loại tương tự.

Ngoài ra, ví dụ về lớp lót là sản phẩm thu được bằng cách xử lý silicon hoặc xử lý flo đối với màng được tạo ra từ polyetylen terephthalat, polyetylen, hoặc polypropylen.

Chế phẩm dùng ngoài không nước theo sáng chế là ổn định mà không gây ra sự kết tủa của tinh thể dexmedetomidin hoặc muối của nó ngay cả khi được bảo quản trong thời gian dài, và có khả năng hấp thụ qua da tốt. Do đó, khi sử dụng chế phẩm dùng ngoài không nước theo sáng chế, tác dụng của dexmedetomidin làm chất an thần hoặc làm thuốc cho chỉ định bất kỳ trong số nhiều chỉ định (ví dụ về các chỉ định này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ADHD, lo âu, mất ngủ, hội chứng cai rượu hoặc chất khác, và kiểm soát đau) dựa trên tác động kích thích thụ thể α_2 adrenergic trung tâm có thể thu được một cách ổn định trong một khoảng thời gian dài.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây bằng các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Phương pháp sản xuất đối với tấm dán không nước

Các chế phẩm của các công thức phối chế (% khối lượng) được thể hiện trong Bảng 1 đến Bảng 3 thu được bằng quy trình dưới đây.

(i) Chuẩn bị dung dịch chất nền

Các thành phần chất nền được thể hiện trong các bảng được bổ sung vào etyl axetat (lượng thích hợp), và được hòa tan trong đó bằng cách khuấy để tạo ra dung dịch chất nền.

(ii) Chuẩn bị chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính

Axit hữu cơ, muối của axit hữu cơ, và dexmedetomidin hydroclorua được bổ sung vào parafin lỏng, và được hòa tan trong đó bằng cách khuấy để tạo ra chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính. Đối với việc hòa tan, nếu cần, lượng thích hợp của nước/etanol được bổ sung, và việc xử lý siêu âm được thực hiện. Hơn nữa, sau khi axit hữu cơ, muối của axit hữu cơ, và dexmedetomidin hydroclorua đã được hòa tan, nước/etanol được bay hơi nếu cần.

Trong ví dụ so sánh 1, chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính được tạo ra bằng cách bổ sung dexmedetomidin hydroclorua vào parafin lỏng và thực hiện phân tán siêu âm đối với hỗn hợp này.

(iii) Chuẩn bị dung dịch áp dụng

Các thành phần khác được thể hiện trong các bảng được bổ sung vào dung dịch chất nền, và hỗn hợp được khuấy. Sau đó, chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính được bổ sung, và toàn bộ hỗn hợp được khuấy để tạo ra dung dịch áp dụng.

(iv) Áp dụng, làm khô, cắt, và đóng gói

Dung dịch áp dụng được áp dụng lên trên lớp lót (màng PET được xử lý silicon), và được làm khô. Lớp đỡ được liên kết với lớp bám dính nhạy áp thu được, và sản phẩm thu được được cắt thành kích cỡ đã định (10 cm²) để tạo ra chế phẩm. Lượng áp dụng được điều chỉnh sao cho lượng dexmedetomidin hydroclorua trên một tấm của chế phẩm là 1 mg (1 mg/10 cm²). Lớp đỡ được sử dụng thu được bằng cách tạo lớp vải không dệt trên màng PET, và lớp đỡ này được liên kết sao cho lớp bám

dính nhảy áp được để tiếp xúc với bề mặt vải không dệt của nó.

Các tấm của chế phẩm thu được được đóng gói trong các túi nhôm với một miếng trong mỗi túi.

Thử nghiệm khả năng thấm vào da

Da bụng được cắt ra từ con chuột nhắt không lông (chuột đực, 7 tuần tuổi) được gắn lên ô khuếch tán Franz (diện tích thẩm hiệu quả: $0,92\text{ cm}^2$, thể tích bộ phận nhận: $2,5\text{ mL}$). Mẫu bào chế đã định được áp dụng cho phía lớp sừng của da, và dung dịch đệm phosphat đẳng trương ($\text{pH}=6,8$) được áp dụng cho phía lớp hạ bì. Trong quá trình thử nghiệm, dung dịch đệm phosphat đẳng trương trong bộ phận nhận được giữ ở nhiệt độ không đổi là 32°C , $1,0\text{ mL}$ dung dịch đệm này được thu gom ở các mốc thời gian đã định, và thể tích tương đương của dung dịch đệm phosphat đẳng trương ngay lập tức được bổ sung vào. Dexmedetomidin hydroclorua trong mẫu thu gom được định lượng bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao để xác định lượng tích lũy của dexmedetomidin được thấm qua trên một đơn vị diện tích.

Phương pháp kiểm tra sự kết tủa tinh thể

Chế phẩm được đóng gói được bảo quản ở 25°C . Sau khi bảo quản, sự có mặt hoặc không có mặt của tinh thể dexmedetomidin trong chế phẩm vào ngày thứ 5 và ngày thứ 30 được quan sát như sau: lớp lót của chế phẩm được lật bỏ phơi trần bề mặt chất nền gel bám dính, sau đó quan sát từ phía chất nền gel bám dính này bằng kính hiển vi quang học (mức truyền ánh sáng, từ 100 lần đến 800 lần, DIGITAL MICROSCOPE KH-8700, Hirox Co., Ltd.). Việc đánh giá được thực hiện theo các điểm số sau.

A: Tinh thể không được phát hiện hoặc được phát hiện với lượng cực kỳ nhỏ.

B: Tinh thể được phát hiện.

Bảng 1

Ví dụ/Ví dụ so sánh		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1
Dung dịch chất nền	Copolymer khối SIS	27	27	27	27	27	27	27
	Chất dính	36	36	36	36	36	36	36
	Dibutylhydroxytoluen	0,5						0,5
	Mercaptobenzimidazol		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính	Dexmedetomidin hydrochlorua	1	1	1	1	1	1	1
	Natri axetat (anhydrat)	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63		
	Natri lactat						0,86	
	Axit DL-Malic	0,17	0,17					
	Axit xitric			0,24				
	Axit levulinic				0,15			
Các thành phần khác	Axit oleic					0,36	0,36	
	Parafin lỏng	16,9	17,3	17,23	17,32	17,11	16,88	17,7
	Rượu Lauryl	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
	Isopropyl myristat	10	10	10	10	10	10	10
	Este của propylen glycol và axit monocaprylic	5	5	5	5	5	5	5
Đánh giá	Sự có mặt hoặc không có mặt của tinh thể	25°C×5 ngày	A	A	A	A	A	B
			A	A	A	A	A	B
	Thử nghiệm khả năng thấm qua da	0 giờ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		2 giờ	7,76	9,99	8,78	8,34	4,55	3,56
		4 giờ	36,60	36,02	31,98	33,30	18,19	11,91
		6 giờ	61,72	59,83	55,38	57,29	35,61	18,35
		8 giờ	78,10	78,89	74,76	75,18	52,62	21,74

Bảng 2

Ví dụ/Ví dụ so sánh		Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Dung dịch chất nền	Copolyme khối SIS	18	18	18	18	18	18	18
	Chất dính	36	36	36	36	36	36	36
	Dibutylhydroxytoluen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Mercaptobenzimidazol							
Chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính	Dexmedetomidin hydroclorua	1	1	1	1	1	1	1
	Natri axetat (anhydrat)	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63
	Natri lactat							
	Axit DL-Malic	0,17	0,17	0,17		0,17		
	Axit xitric							
	Axit levulinic							
	Axit oleic							
Các thành phần khác	Parafin lỏng	27,9	25,9	30,9	31,07	33,7	30,87	28,87
	Rượu Lauryl	2,8	2,8	2,8	2,8			
	Isopropyl myristat	10	10		10	10	10	10
	Este của propylen glycol và axit monocaprylic	3	5	10			3	5
Đánh giá	Sự có mặt hoặc không có mặt của tinh thể	A	A	A	B	B	B	B
	25°C×5 ngày							
	25°C×30 ngày	A	A	A	B	B	B	B

Bảng 3

Ví dụ/Ví dụ so sánh		Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10	Ví dụ so sánh 11
Dung dịch chất nền	Copolyme khối SIS	18	18	18	18	18	18
	Chất dính	36	36	36	36	36	36
	Dibutylhydroxytoluen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Mercaptobenzimidazol						
Chất lỏng hỗn hợp chứa thành phần hoạt tính	Dexmedetomidin hydroclorua	1	1	1	1	1	1
	Natri axetat (anhydrat)	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63
	Natri lactat						
	Axit DL-Malic	0,17			0,17	0,17	0,17
	Axit xitric						
	Axit levulinic						
	Axit oleic						
	Parafin lỏng	33,7	36,07	31,07	25,9	25,9	25,9
Các thành phần khác	Rượu Lauryl		2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
	Rượu Myristyl				10	10	10
	Isopropyl myristat						
	Este của propylen glycol và axit monocaprylic	10	5	10	5		
	Este của propylen glycol và axit dicaprylic					5	5
Đánh giá	Sự có mặt hoặc không có mặt của tinh thể	25°C×5 ngày	B	B	B	B	B
		25°C×30 ngày	B	B	B	B	B

Như được thể hiện trên bảng 1, trong mỗi ví dụ trong các ví dụ từ 1 đến 6, trong đó tất cả thành phần (B) đến (E) được bổ sung, tinh thể dexmedetomidin không được phát hiện trong chế phẩm, và khả năng hấp thụ qua da của dexmedetomidin là tốt. Trong khi đó, trong ví dụ so sánh 1, trong đó các thành phần (D) và (E) không được bổ sung, dexmedetomidin bị kết tinh trong chế phẩm, và bên cạnh đó, khả năng hấp thụ qua da của nó là thấp.

Ngoài ra, axit hữu cơ được bổ sung trong các ví dụ 1 và 2 là axit DL-malic, và cả khi axit này được thay đổi sang các axit hữu cơ khác như trong các ví dụ 3, 4, và 5, các tác dụng tương tự cũng thu được. Tương tự, muối của axit hữu cơ được bổ sung trong các ví dụ 1 đến 5 là natri axetat (anhydrat), và cả khi muối này được thay đổi sang muối của axit hữu cơ khác như trong ví dụ 6, các tác dụng tương tự cũng thu được.

Tương tự, như được thể hiện trên bảng 2 và bảng 3, trong mỗi ví dụ trong các ví dụ từ 7 đến 9, trong đó tất cả các thành phần (B) đến (E) được bổ sung, tinh thể dexmedetomidin không được phát hiện trong chế phẩm, và thu được chế phẩm thỏa mãn. Trong khi đó, như được thể hiện trong các ví dụ so sánh 2 đến 11, khi một hoặc nhiều thành phần bất kỳ trong số các thành phần (B) đến (E) không được bổ sung, tinh thể dexmedetomidin đã được phát hiện trong chế phẩm.

Cụ thể là, khi rượu lauryl trong ví dụ 7 được thay đổi thành rượu myristyl (ví dụ so sánh 9), sự kết tinh của dexmedetomidin không thể ngăn chặn được.

Tương tự, khi axit DL-malic đóng vai trò là thành phần (D) của ví dụ 9 không được bổ sung (ví dụ so sánh 8), sự kết tinh của dexmedetomidin không thể ngăn chặn được. Khi este của propylen glycol và axit monocaprylic của ví dụ 8 được thay đổi sang este của propylen glycol và axit dicaprylic (ví dụ so sánh 11), sự kết tinh của dexmedetomidin không thể ngăn chặn được.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng ngoài không nước, chứa:
 - (A) dexmedetomidin hoặc muối của nó;
 - (B) rượu béo có 10 đến 12 nguyên tử cacbon;
 - (C) monoeste của propylen glycol và axit béo có 6 đến 16 nguyên tử cacbon;
 - (D) axit hữu cơ; và
 - (E) muối của axit hữu cơ.
2. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm 1, trong đó chế phẩm dùng ngoài không nước này là thuốc mỡ hoặc tấm dán không nước.
3. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm dùng ngoài không nước này là tấm dán không nước.
4. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần (B) là một loại hoặc hai loại được chọn từ rượu capric và rượu lauryl.
5. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thành phần (C) là một loại hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ các monoeste của propylen glycol và các axit béo mỗi axit có từ 8 đến 14 nguyên tử cacbon.
6. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó thành phần (D) là một loại hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ axit C_2 đến C_5 monocarboxylic, axit C_2 đến C_8 dicarboxylic, axit C_2 đến C_8 hydroxycarboxylic, axit C_4 đến C_8 ketocarboxylic, và axit béo C_6 đến C_{24} .
7. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó

thành phần (E) là một loại hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ muối của axit C₂ đến C₅ monocarboxylic, muối của axit C₂ đến C₈ dicarboxylic, muối của axit C₂ đến C₈ hydroxycarboxylic, và muối của axit C₄ đến C₈ ketocarboxylic.

8. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hàm lượng thành phần (A) là từ 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng.

9. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng thành phần (B) là từ 0,5% khối lượng đến 10% khối lượng.

10. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hàm lượng thành phần (C) là từ 1% khối lượng đến 12% khối lượng.

11. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hàm lượng thành phần (D) là từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng.

12. Chế phẩm dùng ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hàm lượng thành phần (E) là từ 0,05% khối lượng đến 5% khối lượng.