



(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)



1-0049907

(51)^{2020.01} A61K 31/192; A61P 29/00; A61K 9/70; (13) B
A61K 47/10; A61K 47/14

(21) 1-2021-05278

(22) 13/02/2020

(86) PCT/JP2020/005599 13/02/2020

(87) WO2020/166665 20/08/2020

(30) 2019-024287 14/02/2019 JP; 2020-009507 23/01/2020 JP

(45) 25/08/2025 449

(43) 27/12/2021 405A

(73) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan

(72) SAKAKURA Tatsuya (JP); KIMURA Satoshi (JP); TSURU Seiichiro (JP).

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

(54) MIẾNG DÁN DẠNG GEL VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH KETOPROFEN
TRONG MIẾNG DÁN DẠNG GEL

(21) 1-2021-05278

(57) Sáng chế đề cập đến miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền, trong đó lớp bột nhão này bao gồm ketoprofen hoặc muối dược dụng của nó, propylen glycol, l-menthol, và nước, trong đó khối lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn, và trong đó hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến miếng dán dạng gel và phương pháp sản xuất chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Miếng dán dạng gel là một loại chất dính bám được tạo ra bằng cách trải lớp bột nhão chứa dược chất lên lớp nền như vải, và nói chung chứa một lượng lớn nước, và lớp bột nhão này dày và ít gây kích ứng cho da. Ngoài ra, độ dính bám của miếng dán dạng gel thường giảm dần theo thời gian sau khi sử dụng, và sự phát triển của miếng dán dạng gel mà độ dính bám khó có thể giảm ngay cả sau khi sử dụng trong một khoảng thời gian dài đã được nghiên cứu (các tài liệu sáng chế từ 1 đến 4).

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng sự giảm độ dính bám có thể được giảm xuống bằng cách bổ sung poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) vào miếng dán dạng gel chứa axit polyacrylic trung hòa một phần. Đặc biệt là, tài liệu sáng chế 2 bộc lộ rằng, khi axit polyacrylic được bổ sung thêm vào lớp bột nhão, có thể miếng dán dạng gel thu được có khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng rất tốt. Ngoài ra, vì dược chất được chứa trong lớp bột nhão chứa nước, miếng dán dạng gel có xu hướng làm giảm độ thấm của dược chất vào da so với chất của băng dính (chẳng hạn, tài liệu sáng chế 3).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2006/090782 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 2015/025935 A

Tài liệu sáng chế 3: WO 2015/129808 A

Tài liệu sáng chế 4: JP H10-95728 A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sự phát triển của miếng dán dạng gel chứa ketoprofen làm thành phần hoạt tính và phát hiện ra rằng một phần ketoprofen dễ dàng bị chuyển hóa thành chất tương tự este do sự chuyển este hóa hoặc tương tự trong quá

trình bảo quản miếng dán dạng gel. Ở đây, mục đích của sáng chế là đề xuất miếng dán dạng gel có độ ổn định bảo quản rất tốt đối với ketoprofen.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, sau khi miếng dán dạng gel chứa poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) được dán trong một ngày, độ bền bóc tách của lớp bột nhão trở nên cao hơn, và có thể bị đau khi bóc ra. Ở đây, một mục đích khác của sáng chế là đề xuất miếng dán dạng gel mà độ dính bám của nó không bị giảm ngay cả sau khi sử dụng trong một ngày và độ bền bóc tách không có khả năng tăng lên.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

[1] Miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền, trong đó lớp bột nhão bao gồm ketoprofen hoặc muối dược dụng của nó, propylen glycol, l-menthol, và nước, trong đó khối lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn, và trong đó hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng.

[2] Miếng dán dạng gel trong đó lớp bột nhão còn bao gồm ít nhất một chất trong số poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat).

[3] Miếng dán dạng gel theo mục [1] hoặc [2], trong đó lớp bột nhão còn bao gồm ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic.

[4] Miếng dán dạng gel theo mục [3], trong đó môđun tổn hao của lớp bột nhão sau khi được để trong môi trường có nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ sau khi lớp lót giải phóng được bóc ra nằm trong khoảng từ 3000 đến 7000Pa trong điều kiện tần số bằng 15Hz và nhiệt độ đo bằng 32°C.

[5] Miếng dán dạng gel theo mục [3] hoặc [4], trong đó các alkyl este của axit béo bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có hexyl laurat, isopropyl myristat và isopropyl palmitat.

[6] Miếng dán dạng gel theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [5], trong đó các este của axit alkylen dicarboxylic bao gồm diisopropyl adipat.

[7] Phương pháp làm ổn định ketoprofen trong miếng dán dạng gel có lớp bột nhão bao gồm ketoprofen hoặc muối dược dụng của nó trên lớp nền, bao gồm bước bổ sung propylen glycol với khối lượng gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn vào lớp bột nhão.

[8] Miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền và ngoài ra có lớp lót giải phóng trên phía đối diện với lớp nền so với lớp bột nhão,

trong đó lớp bột nhão bao gồm chất có hoạt tính sinh lý, nước, ít nhất một chất trong số poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), và ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic, và

trong đó môđun tổn hao của lớp bột nhão sau khi được để trong môi trường có nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ sau khi lớp lót giải phóng được bóc ra nằm trong khoảng từ 3000 đến 7000Pa trong các điều kiện tần số bằng 15Hz và nhiệt độ đo bằng 32°C.

[9] Miếng dán dạng gel theo mục [8], trong đó chất có hoạt tính sinh lý là ketoprofen hoặc muối dược dụng của nó.

[10] Miếng dán dạng gel theo mục [8] hoặc [9], còn bao gồm alkyl este của axit béo hoặc este của axit alkylen dicarboxylic.

[11] Miếng dán dạng gel theo mục bất kỳ trong số các mục từ [8] đến [10], trong đó các alkyl este của axit béo bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có hexyl laurat, isopropyl myristat và isopropyl palmitat.

[12] Miếng dán dạng gel theo mục bất kỳ trong số các mục từ [8] đến [11], trong đó các este của axit alkylen dicarboxylic bao gồm diisopropyl adipat.

[13] Miếng dán dạng gel theo mục bất kỳ trong số các mục từ [8] đến [12], còn bao gồm propylen glycol.

[14] Miếng dán dạng gel theo mục [13], trong đó khối lượng của propylen glycol gấp 3 lần khối lượng của chất có hoạt tính sinh lý hoặc ít hơn.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra miếng dán dạng gel có độ ổn định bảo quản rất tốt đối với ketoprofen. Khi độ ổn định bảo quản đối với ketoprofen được cải thiện, thời hạn sử dụng của miếng dán dạng gel dưới dạng sản phẩm dược phẩm có thể được kéo dài thêm, và miếng dán dạng gel có thể cũng có lợi khi xét đến nguồn cung cấp ổn định các sản phẩm dược phẩm, giảm gánh nặng kinh tế lên người sử dụng, giảm gánh nặng môi trường, và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, “độ ổn định bảo quản rất tốt đối với ketoprofen” có nghĩa là lượng ketoprofen este được tạo ra là nhỏ, và chẳng hạn, sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, khi hàm lượng của các chất tương tự ketoprofen este trong lớp bột nhão dựa trên hàm lượng của ketoprofen ngay sau khi miếng dán dạng gel được tạo ra nhỏ hơn hoặc bằng 2,1% và tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 1,9%, có thể xác định được là độ ổn định bảo quản đối với ketoprofen là rất tốt. Khi hàm lượng của các chất tương tự ketoprofen este nhỏ hơn hoặc bằng 2,1%, ngay cả hai năm sau khi sản xuất, ketoprofen vẫn có thể thể hiện tác dụng điều trị đủ dưới dạng sản phẩm được phẩm.

Theo sáng chế, có thể tạo ra miếng dán dạng gel không những chỉ có tính dính bám rất tốt nhưng cũng có lực dính bám không bị giảm ngay cả sau khi sử dụng một ngày và độ bền bóc tách không có khả năng tăng lên.

Trong bản mô tả này, “tính dính bám rất tốt” có nghĩa là, trong thử nghiệm đặc tính dính dùng đầu dò, sau khi một đầu dò hình trụ tiêu chuẩn được cho tiếp xúc với bề mặt dính bám của chất dính bám trong một khoảng thời gian ngắn, giá trị đo được của lực để bóc ra (độ bền bóc tách) lớn hơn hoặc bằng 0,2N, hoặc trong thử nghiệm đặc tính dính bám kiểu nghiêng sử dụng viên bi, khi miếng dán dạng gel được đặt trên một tấm nghiêng được đặt ở góc nghiêng 30° sao cho bề mặt lớp nền được tiếp xúc với tấm nghiêng, lớp lót giải phóng được bóc ra, và viên bi có kích thước với đường kính lớn hơn hoặc bằng 9/32 in-xơ (0,71cm) được đặt ở vị trí 100mm từ đầu trên của lớp nền, viên bi dừng lại trên lớp bột nhão. Khoảng cách từ đầu trên của lớp nền đến vị trí mà ở đó viên bi dừng lại được gọi là đường lăn. Thử nghiệm đặc tính dính dùng đầu dò có thể được thực hiện theo phần mô tả của Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia) xuất bản lần thứ 17. Thử nghiệm đặc tính dính bám kiểu nghiêng sử dụng viên bi có thể được thực hiện theo phần mô tả của JIS Z0237:2009 hoặc Dược điển Nhật Bản xuất bản lần thứ 17.

Trong bản mô tả này, “độ bền bóc tách tăng” có nghĩa là giá trị bằng số của độ bền bóc tách của lớp bột nhão sau khi bảo quản trong môi trường đã định trước lớn hơn giá trị bằng số của độ bền bóc tách của lớp bột nhão khi quá trình sản xuất miếng dán dạng gel được hoàn thành.

Trong bản mô tả này, khoảng tần số cao, là điều kiện đo mô đun tổn hao, là khoảng từ 15 đến 50Hz. Theo Sách tra cứu chất dính bám (Adhesive Handbook) xuất bản lần thứ ba (Japan Adhesive Tape Manufacturers Association, xuất bản năm 2005),

tần số liên quan đến quy trình phá vỡ như bóc tách và dính là 10^2 rad/s (khoảng 16Hz), tần số liên quan đến quy trình tiếp xúc như dính ngón tay, dính đầu dò polyken, hoặc dính vòng nằm trong khoảng từ 10 đến 10^{-1} rad/s (khoảng 0,016 đến 1,6Hz), và tần số liên quan đến quy trình biến dạng do lực cắt trong thử nghiệm lực giữ bằng 10^{-2} rad/s (khoảng 0,0016Hz).

Sau đây, các phương án được ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Phương án thứ nhất của sáng chế là miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền, trong đó lớp bột nhão chứa ketoprofen hoặc muối được dung của nó, propylen glycol, l-menthol, và nước, khối lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn, và hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng.

Lớp nền có thể là lớp nền bất kỳ mà có thể mang bột nhão chứa nước, và lớp nền mà người có kỹ năng trong lĩnh vực này đã biết rõ có thể được sử dụng. Các ví dụ về các lớp nền bao gồm các loại vải dệt (bao gồm cả các loại vải dệt kim), các loại vải không dệt, các loại màng nhựa, các loại tấm bột và giấy. Khi vải dệt, vải không dệt hoặc màng nhựa được sử dụng làm lớp nền, các ví dụ về các vật liệu của chúng bao gồm các polyolefin như polyetylen, polypropylen, và polybutylen, các polyeste như polyetylen terephthalat, rayon, polyuretan và vải bông, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều vật liệu trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Được ưu tiên hơn nữa là polyeste được dùng làm vật liệu của lớp nền.

Tốt hơn nữa, lớp nền là vải không dệt hoặc vải dệt, và vải không dệt hoặc vải dệt có mức phục hồi giãn dài đã định trước (môđun đàn hồi giãn dài) là được ưu tiên đặc biệt. Trong bản mô tả này, “mức phục hồi độ giãn dài” là giá trị được đo theo phần mô tả của JIS L1096:2010, và có nghĩa là “môđun đàn hồi giãn dài ở tải trọng không đổi” hoặc “môđun đàn hồi giãn dài trong quá trình giãn dài ở tốc độ không đổi.” Chẳng hạn, “mức phục hồi giãn dài 50%” là môđun đàn hồi giãn dài khi sự giãn dài (sự giãn dài ở tốc độ không đổi) được thực hiện để tỷ lệ giãn dài bằng 50%, và “tải trọng ở độ giãn dài 50%” là tải trọng (tải trọng không đổi) cần thiết cho sự giãn dài sao cho tỷ lệ giãn dài bằng 50%. Khi vải không dệt hoặc vải dệt có mức phục hồi giãn dài đã định trước được sử dụng, điều này được ưu tiên do lớp nền giãn ra theo sự di chuyển của phần dán dính khi nó được dán vào phần chuyển động như khớp.

Khi lớp nền là vải không dệt, chẳng hạn, mức phục hồi giãn dài 50% của vải không dệt nằm trong khoảng từ 60 đến 99%, tốt hơn là từ 65 đến 95%, và tốt hơn nữa là từ 70 đến 90%. Ngoài ra, tải trọng ở mức giãn dài 50% của vải không dệt tốt hơn là, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 1 đến 5N/2,5cm theo hướng dọc (hướng trục dài) và từ 0,1 đến 3N/2,5cm theo hướng ngang (hướng trục nhỏ). Trọng lượng cơ bản của lớp nền được ưu tiên, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 80 đến 120g/m², và tốt hơn là từ 90 đến 110g/m². Chiều dày của lớp nền được ưu tiên, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2mm. Ngoài ra, độ cứng của lớp nền (phương pháp đo độ cứng là phương pháp A (phương pháp thanh đỡ 45°) theo JIS L1096: 2010) có thể, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 20 đến 40mm theo hướng dọc (hướng trục dài) và từ 10 đến 35mm theo hướng ngang (hướng trục ngắn), và tốt hơn là từ 25 đến 35mm theo hướng dọc (hướng trục dài) và 15 đến 30mm theo hướng ngang (hướng trục ngắn).

Chiều dày của vải không dệt dùng làm lớp nền tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2mm. Trọng lượng cơ bản của vải không dệt dùng làm lớp nền tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 150g/m².

Vải dệt kim được sử dụng làm lớp nền cũng bao gồm, chẳng hạn, vải dệt kim trong đó các mũi dệt được ghép lại thành kiểu vải bằng cách dệt kim tròn, dệt kim đan dọc (dọc), dệt kim đan ngang (ngang), hoặc tương tự. Các loại vải dệt kim được tạo ra từ một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều vật liệu trong số polyeste, nylon, polypropylen, và các vật liệu rayon là được ưu tiên, và trong số chúng, vải dệt kim được tạo ra từ polyetylen terephthalat là được ưu tiên hơn vì nó có tương tác yếu với các dược chất.

Đặc biệt là, khi lớp nền là vải dệt, mức phục hồi giãn dài 50% của vải dệt, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 60 đến 99%, tốt hơn là từ 65 đến 95%, và tốt hơn nữa là từ 70 đến 90%. Ngoài ra, tải trọng ở mức giãn dài 50% tốt hơn là, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 1 đến 5N/2,5cm theo hướng dọc (hướng trục dài) và từ 0,1 đến 3N/2,5cm theo hướng ngang (hướng trục nhỏ). Độ cứng của lớp nền có thể, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 10 đến 30mm theo hướng dọc (hướng trục dài) và từ 10 đến 30mm theo hướng ngang (hướng trục nhỏ), và tốt hơn là 15 đến 25mm theo hướng dọc (hướng trục dài) và từ 15 đến 25mm theo hướng ngang (hướng trục nhỏ).

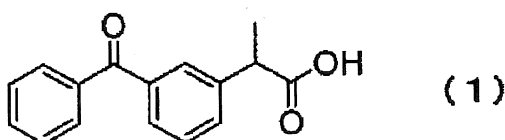
Chiều dày của vải dệt dùng làm lớp nền tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2mm.

Đặc biệt là, khi vải dệt polyetylen terephtalat có trọng lượng cơ bản nằm trong khoảng từ 80 đến 150g/m², nước được chứa trong bột nhão ít có khả năng rỉ ra qua mắt lưới của vải dệt trong quá trình trải, và đặc tính neo giữa vải dệt và bột nhão trở nên tốt hơn.

Ngoài ra, được ưu tiên đối với vải dệt polyetylen terephtalat có môđun theo hướng dọc (hướng trục dài) nằm trong khoảng từ 2 đến 12N/5cm và môđun theo hướng ngang (hướng trục nhỏ) nằm trong khoảng từ 2 đến 8N/5cm (phương pháp đo môđun dựa trên JIS L1018: 1999). Nếu môđun này thấp hơn 2N/5cm, khi bột nhão lan ra, vải dệt có thể bị kéo căng, chất dính bám có thể ngấm vào mắt lưới, và chức năng của miếng dán dạng gel có thể kém đi. Ngoài ra, nếu môđun này lớn hơn 12N/5cm (hướng dọc) hoặc 8N/5cm (hướng ngang), độ đàn hồi kém đi và có thể khó theo độ co giãn của da khi nó được dán vào phần chuyển động.

Lớp bột nhão chứa ketoprofen hoặc muối được dụng của nó, propylen glycol, và nước.

Ketoprofen là hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học (1), và có hai loại chất đồng phân quang học: dạng R và dạng S. Theo phương án theo sáng chế, ketoprofen là một chất đồng phân quang học bất kỳ có thể được sử dụng, hoặc hỗn hợp chứa hai loại chất đồng phân quang học ở tỷ lệ tùy ý có thể được sử dụng.



Các ví dụ về các muối được dụng của ketoprofen bao gồm các muối vô cơ như các muối natri, các muối kali, và các muối canxi; và các muối amin như monoetanolamin và dietanolamin.

Hàm lượng của ketoprofen trong lớp bột nhão dựa trên khối lượng của toàn bộ lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5% khối lượng và tốt hơn là từ 1,8 đến 2,2% khối lượng. Ở đây, khi lớp bột nhão chứa muối được dụng của ketoprofen, khối lượng của muối được chuyển hóa thành khối lượng của ketoprofen.

Propylen glycol có tác dụng đặc biệt rất tốt trong việc cải thiện độ thấm qua da của ketoprofen. Hàm lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão dựa trên khối lượng nhỏ hơn hoặc bằng 3 lần, và có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 lần, từ 0,7

đến 3 lần, từ 1 đến 3 lần, từ 0,5 đến 2,5 lần, từ 0,7 đến 2,5 lần, từ 1 đến 2,5 lần, hoặc từ 1,5 đến 2,5 lần hàm lượng của ketoprofen.

Hàm lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6,5% khối lượng, từ 2,5 đến 6,5% khối lượng, hoặc từ 3 đến 6% khối lượng.

Hàm lượng của nước trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 30 đến 60% khối lượng hoặc từ 35 đến 50% khối lượng.

Lớp bột nhão có thể còn chứa ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic. Alkyl este của axit béo có thể là este được tổng hợp từ axit béo và rượu alkylic (alkanol). Rượu alkylic có thể là, chẳng hạn, rượu alkylic có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Trong bản mô tả này, axit béo nghĩa là axit alkylcarboxylic no hoặc không no có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các alkyl este của axit béo bao gồm alkyl este của axit caprylic, alkyl este của axit capric, alkyl este của axit lauric, alkyl este của axit myristic, alkyl este của axit palmitic, alkyl este của axit palmitoleic, alkyl este của axit stearic, và alkyl este của axit oleic. Alkyl este của axit béo được ưu tiên là hexyl laurat hoặc isopropyl myristat. Các alkyl este của axit béo có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Khi alkyl este của axit béo được chứa, độ thấm qua da của ketoprofen có thể được cải thiện. Khi alkyl este của axit béo được chứa, mô đun tổn hao có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng đã định trước và độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý có thể được cải thiện.

Hàm lượng của alkyl este của axit béo trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng và tốt hơn là từ 1 đến 15% khối lượng hoặc từ 2 đến 13% khối lượng. Đặc biệt là, hàm lượng của hexyl laurat, isopropyl myristat hoặc isopropyl palmitat dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% khối lượng hoặc từ 0,5 đến 10% khối lượng và tốt hơn là từ 0,5 đến 5,0% khối lượng hoặc từ 1,0 đến 3,5% khối lượng. Khi hàm lượng của hexyl laurat, isopropyl myristat hoặc isopropyl palmitat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0% khối lượng, độ thấm qua da của ketoprofen đặc biệt tốt, mô đun tổn hao có thể dễ dàng được điều chỉnh để nằm trong khoảng đã định trước, và độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý cũng rất tốt.

Este của axit alkylen dicarboxylic có thể là este được tổng hợp từ axit alkylen dicarboxylic và rượu alkylic mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Rượu alkylic có thể, chẳng hạn, là rượu alkylic có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Trong bản mô tả này, axit alkylen dicarboxylic là hợp chất có nhóm carboxyl ở cả hai đầu của nhóm alkylen có 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các axit alkylen dicarboxylic như vậy bao gồm axit etandioic (axit oxalic), axit propandioic (axit malonic), axit butandioic (axit succinic), axit pentandioic (axit glutaric), axit hexandioic (axit adipic), axit heptandioic (axit pimelic), axit octandioic (axit suberic), axit nonandioic (axit azelaic), và axit decandioic (axit sebaxic). Các ví dụ cụ thể về các este của axit alkylen dicarboxylic bao gồm axit dietyl adipic, diisopropyl adipat, dietyl sebacat, và diisopropyl sebacat. Các este của axit alkylen dicarboxylic có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Ngoài ra, alkyl este của axit béo nêu trên và este của axit alkylen dicarboxylic có thể được phối hợp.

Hàm lượng của este của axit alkylen dicarboxylic trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng, và tốt hơn là từ 1 đến 15% khối lượng hoặc từ 2 đến 13% khối lượng. Đặc biệt là, hàm lượng của diisopropyl adipat dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng và tốt hơn là từ 0,5 đến 5,0% khối lượng hoặc từ 1,0 đến 3,5% khối lượng. Khi hàm lượng của diisopropyl adipat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0% khối lượng, mô đun tổn hao có thể dễ dàng được điều chỉnh để nằm trong khoảng đã định trước, và độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý là đặc biệt tốt.

Tổng hàm lượng của alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng.

Lớp bột nhão có thể còn chứa axit polyacrylic trung hòa. Axit polyacrylic trung hòa có thể là axit polyacrylic trung hòa hoàn toàn, axit polyacrylic trung hòa một phần, hoặc hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các axit polyacrylic trung hòa bao gồm các polyacrylat, và chẳng hạn, các muối natri, các muối kali, các muối canxi, và các muối amoni có thể được sử dụng.

Axit polyacrylic trung hòa tốt hơn là axit polyacrylic trung hòa một phần vì lực dính bám ban đầu và lực dính bám theo thời gian mạnh. Axit polyacrylic trung hòa

một phần là chất trong đó có đơn vị cấu trúc có nguồn gốc từ axit acrylic và đơn vị cấu trúc có nguồn gốc từ acrylat ở tỷ lệ tùy ý trong một mạch polyme. Về axit polyacrylic trung hòa một phần, tốt hơn là sử dụng chất trong đó 50% mol các nhóm carboxyl trong một mạch polyme được trung hòa.

Hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6% khối lượng và tốt hơn nữa là 2 đến 6% khối lượng. Khi hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa lớn hơn hoặc bằng 1% khối lượng, độ dính bám của lớp bột nhão đủ cao và nó trở nên không thể bị bong ra. Khi hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa nhỏ hơn hoặc bằng 6% khối lượng, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của lớp bột nhão được cải thiện.

Lớp bột nhão có thể còn chứa axit polyacrylic. Khi axit polyacrylic được chứa, hiệu năng duy trì lực dính bám được giữ ở mức cao và khả năng duy trì hình dạng của miếng dán dạng gel được cải thiện. Hàm lượng của axit polyacrylic dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng. Khi hàm lượng của axit polyacrylic lớn hơn hoặc bằng 1% khối lượng, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của lớp bột nhão được cải thiện. Khi hàm lượng của axit polyacrylic nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng, độ cứng của lớp bột nhão có thể ít tăng và sự dính bám vào da tăng lên. Khi cả axit polyacrylic trung hòa và axit polyacrylic được chứa, tính dính, khả năng đúc, khả năng duy trì hình dạng và độ cứng của miếng dán dạng gel được cải thiện theo cách rất cân bằng.

Lớp bột nhão có thể còn chứa poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat). Poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) là copolyme của metyl acrylat và 2-ethylhexyl acrylat. Poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) là copolyme của axit metacrylic và n-butyl acrylat. Tỷ lệ hàm lượng của mỗi monome không bị giới hạn đặc biệt.

Poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) có thể ở dạng nhũ tương (nhũ tương trong nước) trong đó nó được phân tán trong dung môi bất kỳ như nước hoặc dung môi hữu cơ trong nước. Các ví dụ về các nhũ tương trong nước của poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) bao gồm Nikasol TS-620 (tên sản phẩm, hiện có sẵn trên thị trường từ Nippon Carbide Industries Co., Inc.). Các ví dụ về các nhũ tương trong nước của poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat)

bao gồm Primal N-580NF (tên sản phẩm, hiện có sẵn trên thị trường từ Rohm and Haas Company), UltraSol W-50 (tên sản phẩm, hiện có sẵn trên thị trường từ Aica Kogyo Co., Ltd.). Khi dung dịch bột nhão dùng cho miếng dán dạng gel được điều chế, các copolyme này được trộn với các thành phần khác ở dạng nhũ tương trong nước, và các polyme này dễ dàng được phân tán khắp dung dịch bột nhão. Khi các copolyme này được phân tán khắp lớp bột nhão, thu được tác dụng đáng kể hơn trong việc tối thiểu hóa sự giảm độ dính bám, và ngay cả sau khi sử dụng trong một khoảng thời gian dài, có thể vẫn thể hiện được lực dính bám đủ.

Hàm lượng của poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 2,75 đến 15,75% khối lượng và tốt hơn là từ 3,3 đến 13,86% khối lượng, từ 5,5 đến 12,6% khối lượng hoặc từ 5,5 đến 11,34% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn.

Hàm lượng của nhũ tương trong nước của poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 25% khối lượng (2,75 đến 15,75% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn) và tốt hơn là từ 6 đến 22% khối lượng (từ 3,3 đến 13,86% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn), từ 10 đến 20% khối lượng (từ 5,5 đến 12,6% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn) hoặc từ 10 đến 18% khối lượng (từ 5,5 đến 11,34% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn). Chẳng hạn, theo Nikasol TS-620, nhũ tương trong nước chứa từ 55 đến 63% poly(metyl acrylat/2-ethylhexyl acrylat) dựa vào hàm lượng chất rắn. Khi miếng dán dạng gel được tạo ra bằng cách sử dụng nhũ tương trong nước của polyme, hàm lượng của nước trong lớp bột nhão nêu trên cũng bao gồm lượng nước được bổ sung dưới dạng môi trường cho nhũ tương trong nước.

Các dược chất khác, thành phần có nguồn gốc từ thực vật, thành phần có nguồn gốc từ động vật, polyme tan trong nước, chất hỗ trợ hòa tan, chất liên kết ngang, chất làm ẩm, chất làm tươi mát, chất làm ổn định, bột vô cơ, chất tạo màu, chất thơm, chất điều chỉnh độ pH và tương tự có thể được bổ sung dưới dạng các thành phần khác vào lớp bột nhão.

Dược chất khác là chất có hoạt tính sinh lý khác với ketoprofen và có thể là dược chất bất kỳ có sự hấp thụ qua da. Các ví dụ về các dược chất khác bao gồm các

được chất chống viêm không steroid như felbinac, flurbiprofen, diclofenac, diclofenac natri, metyl salixylat, glycol salixylat, indometaxin, và ketoprofen hoặc các este của chúng, các chất kháng histamin như diphenhydramin, các chất giảm đau như aspirin, axetaminophen, ibuprofen, và loxoprofen natri, các chất gây tê cục bộ như lidocain, các chất làm giãn cơ như suxamethoni clorua, các chất chống nấm như clotrimazol, các được chất chống tăng huyết áp như clonidin, các chất làm giãn mạch như nitroglycerin, và isosorbit dinitrat, các vitamin như vitamin A, vitamin E (tocopherol), tocopherol axetat, vitamin K, octothiamin, và riboflavin butyrat, các prostaglandin, scopolamin, fentanyl, l-menthol, các dịch chiết ớt, và các vanilyl amit của axit nonylic. Trong một số chất có hoạt tính sinh lý, có hai loại chất đồng phân quang học: dạng R và dạng S. Chất có hoạt tính sinh lý được sử dụng theo phương án theo sáng chế có thể là bất kỳ một chất đồng phân quang học hoặc có thể là hỗn hợp chứa hai loại chất đồng phân quang học này ở tỷ lệ tùy ý.

Các ví dụ về các muối được dùng của các chất có hoạt tính sinh lý bao gồm các muối vô cơ như các muối natri, các muối kali, và các muối canxi; và các muối amin như monoetanolamin và dietanolamin.

Thành phần có nguồn gốc từ thực vật có thể là thành phần được chiết từ ít nhất một phần của thực vật (chẳng hạn, lá, rễ, vỏ, và quả) hoặc sản phẩm thủy phân của chúng, và các ví dụ về chúng bao gồm các thành phần có nguồn gốc từ quả như các dịch chiết từ quả tầm xuân, các dịch chiết từ quả cam, nước ép cam, các dịch chiết từ quả mâm xôi, các dịch chiết từ quả kiwi, các dịch chiết từ quả dưa chuột, các dịch chiết từ quả dành dành, các dịch chiết từ quả bưởi, các dịch chiết từ quả sơn trà, các dịch chiết từ hạt tiêu Nhật Bản, các dịch chiết từ quả táo gai, các dịch chiết từ quả bách tròn, các dịch chiết từ quả táo ta, các dịch chiết từ quả bòn bon (Langsat/Duku), các dịch chiết từ quả cà chua, các dịch chiết từ quả nho, các dịch chiết từ quả mướp, nước ép chanh xanh, các dịch chiết từ quả táo, nước ép táo, các dịch chiết từ quả chanh vàng, và nước ép chanh vàng, và các thành phần được chiết từ các được chất thô khác như alantoin, lexithin, các axit amin, axit kojic, lô hội và cam thảo. Ngoài ra, các ví dụ về các thành phần có nguồn gốc từ thực vật bao gồm các dịch chiết từ cây bạch chỉ, các dịch chiết từ cây bọ, các dịch chiết từ lá tú cầu ngọt, các dịch chiết từ cây althea, các dịch chiết từ cây kim sa, các dịch chiết từ cây bạch quả, các dịch chiết từ cây thì là, các dịch chiết từ cây nghệ, các dịch chiết từ cây trà ô long, các dịch chiết từ rễ cây

hoàng cần, các dịch chiết từ vỏ cây bần, các dịch chiết từ cây lúa mạch, các dịch chiết từ cây cải xoong, các dịch chiết từ cây rong biển, elastin hydro hóa, bột mì hydro hóa, các dịch chiết cúc La Mã, các dịch chiết từ cây ngải capillary, các dịch chiết từ cây cam thảo, các dịch chiết từ cây búp giấm, guanosin, các dịch chiết từ cỏ tre Kuma, các dịch chiết từ cây óc chó, các dịch chiết từ cây ông lão, các dịch chiết từ cây ngưi bàng, các dịch chiết từ cây liên mộc, các dịch chiết từ cây mâm xôi đỏ, các dịch chiết từ rễ cây sài hồ, các dịch chiết từ cây xô thơm, các dịch chiết từ cây xà phòng, các dịch chiết từ cây cỏ tre, các dịch chiết từ cây sơn trà, các dịch chiết từ nấm đông cô, các dịch chiết từ rễ cây địa hoàng, các dịch chiết từ rễ cây tử thảo, các dịch chiết từ cây đoạn, các dịch chiết từ cây filipendula, các dịch chiết từ cây thủy xương bồ, các dịch chiết từ cây bạch dương trắng, các dịch chiết từ cây cỏ đuôi ngựa, các dịch chiết từ cây kim ngân, các dịch chiết từ cây thường xuân, các dịch chiết từ cây táo gai, các dịch chiết từ cây com cháy, các dịch chiết từ cây vạn diệp, các dịch chiết từ cây bạc hà Âu, các dịch chiết từ cây cẩm quỳ, các dịch chiết từ cây swertia japonica, các dịch chiết từ cây táo ta, các dịch chiết từ cây cỏ xạ hương, các dịch chiết từ cây đinh hương, các dịch chiết từ cây cỏ tranh, các dịch chiết từ vỏ quả cam ngọt Ôn châu, các dịch chiết từ cây vân sam, các dịch chiết từ cây diếp cá, các dịch chiết từ men làm đậu tương lên men (*bacillus natto*), các dịch chiết từ cây nhân sâm, các dịch chiết từ cây hồng đại, các dịch chiết từ cây búp giấm, các dịch chiết từ rễ cây mạch môn, các dịch chiết từ cây mùi tây, các dịch chiết từ cây chữ ma, các dịch chiết từ cây *isodon japonicus*, bisabolol, các dịch chiết từ cây khoản đông, các dịch chiết từ cây kim tâm, các dịch chiết từ cây bạch phục linh, các dịch chiết từ cây đậu chổi, keo ong, các dịch chiết từ cây bạc hà, các dịch chiết từ cây *tilia miqueliana*, các dịch chiết từ cây hoa bia, các dịch chiết từ cây thông, các dịch chiết từ cây hạt dẻ ngựa, các dịch chiết từ cây bắp cải chồn hôi, các dịch chiết từ cây bồ hòn, các dịch chiết từ lá đào, các dịch chiết từ cây thanh cúc, các dịch chiết từ cây bạch đàn, các dịch chiết từ cây thuộc họ cam quýt, các dịch chiết từ cây ngải cứu, các dịch chiết từ cây oải hương, các dịch chiết từ cây rau diếp, các dịch chiết từ cây tử vân anh, các dịch chiết từ cây hoa hồng, các dịch chiết từ cây hương thảo, và các dịch chiết từ cây cúc La Mã.

Thành phần có nguồn gốc từ động vật có thể là thành phần được chiết từ ít nhất một phần của động vật (chẳng hạn, nhau thai, và dây rốn) hoặc sản phẩm thủy phân của chúng, hoặc có thể là thành phần được tạo ra bởi động vật, và các ví dụ về chúng

bao gồm các dịch chiết nhau thai, các dịch chiết dây rốn, các dịch chiết nhau thai tan trong nước, tơ tằm hydro hóa, mật ong, các dịch chiết sữa ong chúa, và các dịch chiết nấm men.

Polyme tan trong nước không bị giới hạn đặc biệt miễn là nó có thể giữ lại nước trong miếng dán dạng gel, và các polyme nói chung là đã được biết đến bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các polyme tan trong nước bao gồm gelatin, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri alginat, hydroxypropyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza (carmeloza natri), metyl xenluloza, và carageenan, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Tốt hơn là, polyme tan trong nước là carmeloza natri, gelatin hoặc rượu polyvinyl. Hàm lượng của polyme tan trong nước dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 10% khối lượng.

Chất hỗ trợ hòa tan không bị giới hạn đặc biệt miễn là nó có thể hòa tan được chất, và các ví dụ về chúng bao gồm crotamiton; N-metylpyrrolidon; các polyalkylen glycol như polyetylen glycol (PEG), và polybutylen glycol; các este của axit béo với oxyalkylen như polyetylen glycol monostearat; các este của axit béo với polyoxyalkylen sorbitan như polysorbat 80; và các chất hoạt động bề mặt như dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa. Các chất hỗ trợ hòa tan này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Hàm lượng của chất hỗ trợ hòa tan dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng.

Chất liên kết ngang là thành phần để điều chỉnh mức tiến triển của phản ứng liên kết ngang giữa các axit polyacrylic trung hòa và phản ứng liên kết ngang giữa axit polyacrylic trung hòa và axit polyacrylic mà tùy ý được bổ sung, và các chất thường được sử dụng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về các chất liên kết ngang bao gồm hợp chất nhôm. Hàm lượng của chất liên kết ngang dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 6% khối lượng. Khi hàm lượng của chất liên kết ngang nằm trong khoảng nêu trên, có thể thu được miếng dán dạng gel có khả năng theo hình dạng tốt hơn đối với da.

Chất làm ẩm không bị giới hạn đặc biệt miễn là nó có thể tối thiểu hóa sự bay hơi của nước ra khỏi lớp bột nhão theo thời gian. Các ví dụ về các chất làm ẩm bao

gồm các rượu đa chức như glyxerin đậm đặc, sorbitol, etylen glycol, 1,4-butandiol, polyetylen glycol, và parafin lỏng. Các chất làm ẩm này có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Chất làm ẩm tốt hơn là glyxerin đậm đặc. Hàm lượng của chất làm ẩm dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 40% khối lượng.

Các ví dụ về các chất làm tươi mát bao gồm thymol, l-menthol, dl-menthol, l-isopulegol, và dầu bạc hà. Chất làm tươi mát được ưu tiên là l-menthol. Hàm lượng của chất làm tươi mát dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng. Ngoài ra, hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 0,4% khối lượng. Khi hàm lượng của l-menthol lớn hơn hoặc bằng 0,1% khối lượng, có thể mang lại cảm giác làm mát thỏa đáng cho người sử dụng miếng dán dạng gel. Ngoài ra, khi hàm lượng của l-menthol nhỏ hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng, độ ổn định bảo quản đối với ketoprofen trở nên tốt hơn.

Các ví dụ về các chất làm ổn định bao gồm oxybenzon, dibutylhydroxytoluen (BHT), natri edetat, và chất hấp thụ UV (chẳng hạn, dẫn xuất dibenzoyl metan). Hàm lượng của chất làm ổn định dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% khối lượng.

Khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 214 đến 1000g/m², từ 400 đến 1000g/m², hoặc từ 400 đến 650g/m². Tốt hơn là, khi khối lượng nằm trong khoảng từ 400 đến 650g/m², cảm giác vừa vặn trở nên hợp lý và tính dính bám trong một khoảng thời gian dài có thể được cải thiện. Khi khối lượng của lớp bột nhão trong khoảng nêu trên, chiều dày của toàn bộ miếng dán dạng gel có thể được giảm xuống, nó có thể dễ dàng theo hình dạng của da, và hơn nữa, vì khoảng cách giữa các phần ngoại biên khi sử dụng trở nên nhỏ, nó có xu hướng không thể bị bong ra.

Độ pH của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 8 và tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 6. Khi độ pH lớn hơn hoặc bằng 4, da sẽ hơi bị kích ứng và khi độ pH nhỏ hơn hoặc bằng 8, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của miếng dán dạng gel có thể được cải thiện. Đặc biệt là, khi lớp nền là vải dệt, và đặc biệt là vải dệt kim, sự rò rỉ có thể xảy ra khi lớp bột nhão được tạo ra, nhưng khi độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6,5, sự rò rỉ có xu hướng được giảm đến mức tối thiểu. Ở đây, chẳng hạn, độ pH có thể được đo bằng cách làm loãng mẫu trong nước tinh khiết với hệ số bằng 20

bằng cách sử dụng điện cực composit thủy tinh theo phương pháp đo độ pH của phương pháp thử nghiệm chung nêu trong được điển Nhật Bản.

Miếng dán dạng gel có thể có lớp lót giải phóng. Lớp lót giải phóng được xếp lớp lên trên bề mặt đối diện với lớp nền so với lớp bột nhão. Khi lớp lót giải phóng được cung cấp, trong quá trình bảo quản, có thể giảm đến mức tối thiểu sự giảm hàm lượng nước của lớp bột nhão và có xu hướng giảm độ dính bám của bụi và thứ tương tự vào lớp bột nhão.

Vật liệu của lớp lót giải phóng không bị giới hạn đặc biệt, và lớp lót được làm từ vật liệu nói chung đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Khi vải dệt, vải không dệt, vải dệt kim hoặc màng nhựa được sử dụng làm lớp nền, các ví dụ về các vật liệu của lớp lót giải phóng bao gồm polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyetylen terephtalat, rayon, và polyuretan, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều vật liệu trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Tốt hơn nếu vật liệu của lớp lót giải phóng là màng polypropylen.

Miếng dán dạng gel có thể được bảo quản trong túi nhỏ. Khi miếng dán dạng gel được bảo quản trong túi nhỏ, có thể giảm đến mức tối thiểu sự giảm hàm lượng nước của lớp bột nhão, và có thể giảm sự dính bám của bụi và thứ tương tự vào lớp bột nhão.

Miếng dán dạng gel có thể được sản xuất, chẳng hạn, bằng cách trộn ketoprofen, propylen glycol, và nước, bổ sung các thành phần tùy ý nêu trên để thu được dung dịch bột nhão, trải một cách đồng đều dung dịch bột nhão lên lớp lót giải phóng, và xếp lớp lớp nền lên đó.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn đề xuất phương pháp làm ổn định ketoprofen trong miếng dán dạng gel có lớp bột nhão chứa ketoprofen hoặc muối được dung của nó trên lớp nền, bao gồm bước đưa propylen glycol với với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 3 lần khối lượng của ketoprofen vào trong lớp bột nhão.

Phương án thứ hai của sáng chế là miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền, và ngoài ra có lớp lót giải phóng trên phía đối diện với lớp nền so với lớp bột nhão, và trong đó lớp bột nhão chứa chất có hoạt tính sinh lý, nước, ít nhất một chất trong số poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), và ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylene dicarboxylic, và môđun tổn hao của lớp bột nhão sau khi được để trong môi trường có

nhệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ sau khi lớp lót giải phóng được bóc ra nằm trong khoảng từ 3000 đến 7000Pa trong điều kiện tần số bằng 15Hz và nhiệt độ đo bằng 32°C.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, sau khi miếng dán dạng gel chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) được dán trong một ngày, độ bền bóc tách của lớp bột nhão tăng lên và có thể bị đau khi bóc ra. Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu bổ sung và kết luận là, phát hiện ra rằng, khi alkyl este của axit béo hoặc este của axit dicarboxylic được bổ sung vào miếng dán dạng gel chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat), sự gia tăng độ bền bóc tách có thể được giảm xuống mà không làm giảm độ dính bám. Các tác giả sáng chế cho rằng, khi alkyl este của axit béo hoặc este của axit alkylen dicarboxylic được bổ sung vào miếng dán dạng gel chứa poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), môđun tổn hao (G'') trong khoảng tần số cao (đặc biệt là 15Hz) của lớp bột nhão trở thành giá trị đã định trước, và sự gia tăng độ bền bóc tách có thể được giảm xuống.

Về lớp nền của miếng dán dạng gel theo phương án này, lớp nền được mô tả trong phương án thứ nhất có thể được sử dụng.

Lớp bột nhão của miếng dán dạng gel theo phương án này chứa chất có hoạt tính sinh lý, nước, ít nhất một chất trong số poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), và ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic.

Chất có hoạt tính sinh lý không bị giới hạn ở ketoprofen hoặc muối được dụng của nó, và có thể là chất bất kỳ có thể hấp thụ qua da. Về chất có hoạt tính sinh lý được sử dụng theo phương án theo sáng chế, ketoprofen hoặc muối được dụng của nó được mô tả trong phương án thứ nhất và các chất khác có hoạt tính sinh lý có thể được sử dụng. Các chất có hoạt tính sinh lý có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Chất có hoạt tính sinh lý được ưu tiên là ketoprofen.

Hàm lượng của chất có hoạt tính sinh lý trong lớp bột nhão dựa trên khối lượng của toàn bộ lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5% khối lượng và tốt hơn là từ 1,8 đến 2,2% khối lượng. Ở đây, khi lớp bột nhão chứa muối được dụng của chất có hoạt tính sinh lý, tỷ lệ hàm lượng của mỗi thành phần được tính bằng cách chuyển hóa khối lượng của muối thành khối lượng của chất có hoạt tính sinh lý (dạng tự do).

Hàm lượng của nước trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 30 đến 60% khối lượng hoặc từ 35 đến 50% khối lượng.

Về poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) hoặc poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), các chất được mô tả trong phương án thứ nhất có thể được sử dụng.

Tổng hàm lượng của poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 2,75 đến 15,75% khối lượng và tốt hơn là từ 3,3 đến 13,86% khối lượng, từ 5,5 đến 12,6% khối lượng hoặc từ 5,5 đến 11,34% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn.

Tổng hàm lượng của nhũ tương trong nước của poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat) dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 25% khối lượng (từ 2,75 đến 15,75% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn), và tốt hơn là từ 6 đến 22% khối lượng (từ 3,3 đến 13,86% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn), từ 10 đến 20% khối lượng (từ 5,5 đến 12,6% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn) hoặc từ 10 đến 18% khối lượng (từ 5,5 đến 11,34% khối lượng dựa vào hàm lượng chất rắn). Chẳng hạn, trong Nikasol TS-620, nhũ tương trong nước chứa từ 55 đến 63% poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) dựa vào hàm lượng chất rắn. Khi miếng dán dạng gel được tạo ra bằng cách sử dụng nhũ tương trong nước của polyme, hàm lượng của nước trong lớp bột nhão nêu trên cũng bao gồm lượng nước được bổ sung dưới dạng môi trường đối với nhũ tương trong nước.

Về alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic, các chất được mô tả trong phương án thứ nhất có thể được sử dụng.

Hàm lượng của alkyl este của axit béo dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng và tốt hơn là từ 1 đến 15% khối lượng hoặc từ 2 đến 13% khối lượng. Đặc biệt là, hàm lượng của hexyl laurat dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng và tốt hơn là từ 0,5 đến 5,0% khối lượng hoặc từ 1,0 đến 3,5% khối lượng. Khi hàm lượng của hexyl laurat, isopropyl myristat hoặc isopropyl palmitat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0% khối lượng, mô đun tổn hao có thể dễ dàng được điều chỉnh để nằm trong khoảng đã định trước, và độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý là đặc

biệt tốt.

Hàm lượng của este của axit alkylen dicarboxylic dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng, và tốt hơn là từ 1 đến 15% khối lượng hoặc từ 2 đến 13% khối lượng. Đặc biệt là, hàm lượng của diisopropyl adipat dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng và tốt hơn là từ 0,5 đến 5,0% khối lượng hoặc từ 1,0 đến 3,5% khối lượng. Khi hàm lượng của diisopropyl adipat nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0% khối lượng, mô đun tổn hao có thể dễ dàng được điều chỉnh để nằm trong khoảng đã định trước, và độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý là đặc biệt tốt.

Tổng hàm lượng của alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng.

Lớp bột nhão có thể còn chứa propylen glycol. Propylen glycol có tác dụng cải thiện rất tốt độ thấm qua da của chất có hoạt tính sinh lý. Đặc biệt là, khi chất có hoạt tính sinh lý là ketoprofen, tác dụng cải thiện độ thấm qua da bằng propylen glycol còn đáng kể hơn nữa.

Hàm lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão dựa trên khối lượng gấp 3 lần hoặc ít hơn và có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 lần, từ 0,7 đến 3 lần, từ 1 đến 3 lần, từ 0,5 đến 2,5 lần, từ 0,7 đến 2,5 lần, từ 1 đến 2,5 lần, hoặc từ 1,5 đến 2,5 lần hàm lượng của chất có hoạt tính sinh lý.

Lớp bột nhão có thể còn chứa axit polyacrylic trung hòa. Axit polyacrylic trung hòa có thể là axit polyacrylic trung hòa hoàn toàn, axit polyacrylic trung hòa một phần, hoặc hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các axit polyacrylic trung hòa bao gồm polyacrylat, và chẳng hạn, các muối natri, các muối kali, các muối canxi, và các muối amoni có thể được sử dụng.

Tốt hơn nếu axit polyacrylic trung hòa là axit polyacrylic trung hòa một phần vì lực dính bám ban đầu và lực dính bám theo thời gian cao. Axit polyacrylic trung hòa một phần là một chất trong đó có đơn vị cấu trúc được dẫn xuất từ axit acrylic và đơn vị cấu trúc được dẫn xuất từ acrylat ở tỷ lệ tùy ý trong một mạch polyme. Về axit polyacrylic trung hòa một phần, chất trong đó 50% mol của các nhóm carboxyl trong một mạch polyme được trung hòa tốt hơn là được sử dụng.

Hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa trong lớp bột nhão dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6% khối lượng và tốt hơn nữa là 2 đến 6% khối lượng. Khi hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa lớn hơn hoặc bằng 1% khối lượng, độ dính bám của lớp bột nhão đủ cao và nó trở nên không thể bị bong ra. Khi hàm lượng của axit polyacrylic trung hòa nhỏ hơn hoặc bằng 6% khối lượng, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của lớp bột nhão được cải thiện.

Lớp bột nhão có thể còn chứa axit polyacrylic. Khi axit polyacrylic được chứa, hiệu lực duy trì của lực dính bám được giữ ở mức cao và khả năng duy trì hình dạng của miếng dán dạng gel được cải thiện. Hàm lượng của axit polyacrylic dựa trên khối lượng của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng. Khi hàm lượng của axit polyacrylic lớn hơn hoặc bằng 1% khối lượng, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của lớp bột nhão được cải thiện. Khi hàm lượng của axit polyacrylic nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng, độ cứng của lớp bột nhão có thể ít tăng và sự dính bám vào da tăng lên. Khi cả axit polyacrylic trung hòa và axit polyacrylic được chứa, tính dính, khả năng đúc, khả năng duy trì hình dạng và độ cứng của miếng dán dạng gel được cải thiện theo cách rất cân bằng.

Thành phần có nguồn gốc từ thực vật, thành phần có nguồn gốc từ động vật, polyme tan trong nước, chất hỗ trợ hòa tan, chất liên kết ngang, chất làm ẩm, chất làm tươi mát, chất làm ổn định, bột vô cơ, chất tạo màu, chất thơm, chất điều chỉnh độ pH và tương tự có thể được bổ sung dưới dạng thành phần khác vào lớp bột nhão. Về các thành phần này, các chất được mô tả trong phương án thứ nhất có thể được sử dụng.

Khối lượng của lớp bột nhão có thể nằm trong khoảng từ 214 đến 1000g/m², từ 400 đến 1000g/m², hoặc từ 400 đến 650g/m². Tốt hơn là, khi khối lượng nằm trong khoảng từ 400 đến 650g/m², cảm giác vừa vặn trở nên hợp lý, và tính dính bám trong một khoảng thời gian dài có thể được cải thiện. Khi khối lượng của lớp bột nhão trong khoảng nêu trên, chiều dày của toàn bộ miếng dán dạng gel có thể được giảm xuống, nó có thể dễ dàng theo hình dạng của da, và hơn nữa, khoảng cách giữa các phần ngoại biên khi sử dụng trở nên nhỏ, nó có xu hướng không thể bị bong ra.

Độ pH của lớp bột nhão tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 8 và tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 6. Khi độ pH lớn hơn hoặc bằng 4, da hơi bị kích thích và khi độ pH nhỏ hơn hoặc bằng 8, khả năng đúc và khả năng duy trì hình dạng của miếng dán dạng gel

có thể được cải thiện. Đặc biệt là, khi lớp nền là vải dệt, và đặc biệt là vải dệt kim, sự rò rỉ có thể xảy ra khi lớp bột nhão được tạo ra, nhưng khi độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6,5, sự rò rỉ có xu hướng được giảm đến mức tối thiểu. Ở đây, chẳng hạn, độ pH có thể được đo bằng cách làm loãng mẫu trong nước tinh khiết với hệ số 20 bằng cách sử dụng điện cực composit thủy tinh theo phương pháp đo độ pH của phương pháp thử nghiệm chung nêu trong được điển Nhật Bản.

Miếng dán dạng gel có lớp lót giải phóng trên phía đối diện với lớp nền so với lớp bột nhão. Khi lớp lót giải phóng được cung cấp, trong quá trình bảo quản, có thể giảm đến mức tối thiểu sự giảm hàm lượng nước của lớp bột nhão và có xu hướng làm giảm sự dính bám của bụi và thứ tương tự vào lớp bột nhão.

Vật liệu của lớp lót giải phóng không bị giới hạn đặc biệt, và lớp lót được làm từ vật liệu nói chung đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Khi vải dệt, vải không dệt, vải dệt kim hoặc màng nhựa được sử dụng làm lớp nền, các ví dụ về các vật liệu của lớp lót giải phóng bao gồm polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyetylen terephthalat, rayon, và polyuretan, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc hai hoặc nhiều vật liệu trong số chúng có thể được sử dụng phối hợp. Tốt hơn nếu vật liệu của lớp lót giải phóng là màng polypropylen.

Miếng dán dạng gel có thể được bảo quản trong túi nhỏ. Khi miếng dán dạng gel được bảo quản trong túi nhỏ, có thể giảm đến mức tối thiểu sự giảm hàm lượng nước của lớp bột nhão, và có thể làm giảm sự dính bám của bụi và thứ tương tự vào lớp bột nhão.

Miếng dán dạng gel có thể được tạo ra bằng cách, chẳng hạn, trộn chất có hoạt tính sinh lý, nước, ít nhất một chất trong số poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat) và poly(axit metacrylic/n-butyl acrylat), và ít nhất một chất trong số alkyl este của axit béo và este của axit alkylen dicarboxylic, bổ sung thành phần tùy ý nêu trên để thu được dung dịch bột nhão, trải một cách đồng đều dung dịch bột nhão lên lớp lót giải phóng, và xếp lớp lớp nền lên đó.

Sau khi miếng dán dạng gel theo phương án này được để trong môi trường có nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ sau khi lớp lót giải phóng được bóc ra, khi thử nghiệm nhót-dàn hồi được thực hiện trong các điều kiện tần số bằng 15Hz và nhiệt độ đo bằng 32°C, môđun tổn hao của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 3000 đến 7000Pa và tốt hơn là từ 5000 đến 7000Pa. Miếng dán dạng

gel có thể được tạo ra bằng cách xếp lớp lớp lót giải phóng sau khi dung dịch bột nhão lan ra trên lớp nền. Ngoài ra, miếng dán dạng gel có thể được tạo ra bằng cách trải dung dịch bột nhão trên lớp lót giải phóng và xếp lớp lớp nền. Mô đun tổn hao tốt hơn là giá trị bằng số được đo sau khi được để trong môi trường có nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ sau khi miếng dán dạng gel được tạo ra bằng phương pháp và lớp lót giải phóng sau đó được bóc ra.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong lúc sáng chế sẽ được mô tả dưới đây chi tiết hơn dựa vào các ví dụ và các ví thử nghiệm, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Ngoài ra, các số được thể hiện trong bảng 1, bảng 3 và bảng 5 thể hiện % khối lượng, trừ khi có quy định khác.

Các ví dụ từ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 6

(1) Tạo ra miếng dán dạng gel

Các thành phần tương ứng thể hiện trong bảng 1 được trộn trong một khoảng thời gian nhất định để thu được dung dịch bột nhão. Dung dịch bột nhão thu được được trải đều lên lớp lót giải phóng để khối lượng bột nhão trên mỗi tấm miếng dán dạng gel (140mm×100mm) bằng 6g, và vải dệt kim (lớp nền) sau đó được xếp lớp ngay để tạo ra miếng dán dạng gel.

Bảng 1

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6
Ketoprofen	2	2	2	2	2	2
l-menthol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	5	6	6	5	5	5
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5
Axit polyacrylic	1,5	2	2	1,5	1,5	1,5
Glyxerin đậm đặc	15	15	15	15	15	15
Propylen glycol	15	10	7,5	7,5	7,5	7,5
Nikasol TS-620	16,67	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	0	0	0	0	0	0
Nước tinh khiết	33,275	40,945	43,445	44,945	43,945	43,945
Các thành phần	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255

khác						
Tổng	100	100	100	100	100	100

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Ketoprofen	2	2	2	2
l-menthol	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	5	5	6	6
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic	2,5	1,5	2	2
Glyxerin đậm đặc	15	18,5	15	15
Propylen glycol	5	5	5	5
Nikasol TS-620	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	0	0	2,5	3,5
Nước tinh khiết	46,445	43,945	43,445	42,445
Các thành phần khác	6,255	6,255	6,255	6,255
Tổng	100	100	100	100

(2) Đánh giá độ ổn định bảo quản

Miếng dán dạng gel thu được được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần. Miếng dán dạng gel sau khi bảo quản được cắt sao cho diện tích dán dính bằng 35cm² (5cm×7cm), lớp lót giải phóng sau đó được bóc ra, và lớp bột nhão được chiết trong 30ml metanol để thu được dung dịch mẫu. Hàm lượng của ketoprofen và tổng hàm lượng của các ketoprofen este (glyxeryl, propylen glycolyl, menthyl, hoặc các etylhexyl este của ketoprofen) trong dung dịch mẫu được tính dựa trên diện tích đỉnh bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography, HPLC).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2. Tổng lượng của các ketoprofen este được tính dưới dạng giá trị tương đối (%mol) khi lượng ketoprofen trong quá trình tạo ra miếng dán dạng gel bằng 100. Các lượng của ketoprofen trong các ví dụ tương ứng lớn hơn hoặc bằng 95% dựa trên hàm lượng của ketoprofen trong quá trình tạo ra miếng dán dạng gel. Mặt khác, lượng các ketoprofen este lớn hơn hoặc bằng 2,2% trong các ví dụ so sánh từ 1 đến 6, nhưng nhỏ hơn 2,1% trong các ví dụ từ 1 đến 4.

Trong các miếng dán dạng gel chứa hexyl laurat của ví dụ 3 và ví dụ 4, tổng lượng của các este được giảm xuống hơn nữa.

Bảng 2

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6
Tổng lượng của các este [%]	3,53	2,77	2,37	2,25	2,33	2,25
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4		
Tổng lượng của các este [%]	1,87	2,01	1,62	1,49		

Các ví dụ từ 5 đến 10 và các ví dụ so sánh từ 7 đến 13

(1) Tạo ra miếng dán dạng gel

Các thành phần tương ứng thể hiện trong bảng 3 được trộn trong một khoảng thời gian nhất định để thu được dung dịch bột nhão. Dung dịch bột nhão thu được được trải đều lên lớp lót giải phóng sao cho khối lượng bột nhão trên mỗi tấm miếng dán dạng gel (140mm×100mm) bằng 6g, và vải dệt kim (lớp nền) sau đó được xếp lớp ngay để tạo ra miếng dán dạng gel.

Bảng 3

	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	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Ketoprofen	2	2	2	2	2	2	2
l-menthol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	5,5	6	6	6	5	5	5
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5	2,5
Axit polyacrylic	2	2	2	2	2	1,5	1,5
Glyxerin đậm đặc	20	20	20	20	20	20	20
Propylen glycol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	6,5
Nikazol TS-620	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	0	0	1	1,5	1,5	1,5	0
Nước tinh khiết	38,945	37,445	37,445	36,945	37,945	38,445	40,945
Các thành phần khác	6,255	7,255	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255
Tổng	100	100	100	100	100	100	100

	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
Ketoprofen	2	2	2	2	2	2
l-menthol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	6	5	5	6	5	5
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic	2	1,5	2	2	1,5	1,5
Glyxerin đậm đặc	20	20	20	20	20	20
Propylen glycol	5	5	5	5	5	2
Nikasol TS-620	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	2,5	2,5	2,5	3,5	13	2,5
Nước tinh khiết	38,445	39,945	39,445	37,445	29,445	42,945
Các thành phần khác	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255
Tổng	100	100	100	100	100	100

(2) Đánh giá độ ổn định bảo quản

Theo phương pháp nêu trên, hàm lượng của ketoprofen và tổng hàm lượng của các ketoprofen este trong dung dịch mẫu được tính dựa trên diện tích đỉnh bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 4. Các lượng của ketoprofen trong các ví dụ tương ứng lớn hơn hoặc bằng 95% dựa trên hàm lượng của ketoprofen trong quá trình tạo ra miếng dán dạng gel. Mặt khác, lượng các ketoprofen este lớn hơn hoặc bằng 2,29% trong các ví dụ so sánh 7 và 13, nhưng nhỏ hơn 2,1% trong các ví dụ từ 5 đến 10.

Bảng 4

	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	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Tổng lượng của các este [%]	2,29	2,37	2,47	2,51	2,58	2,43	2,47
	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	
Tổng lượng của các este [%]	2,01	1,82	1,86	1,84	1,95	1,53	

Ví dụ 11 và các ví dụ so sánh 14 và 15

(1) Tạo ra miếng dán dạng gel

Các thành phần tương ứng thể hiện trong bảng 5 được trộn trong một khoảng thời gian nhất định để thu được dung dịch bột nhão. Dung dịch bột nhão thu được được trải đều lên lớp lót giải phóng sao cho khối lượng bột nhão trên mỗi tấm miếng dán dạng gel (140mm×100mm) bằng 6g, và vải dệt kim (lớp nền) sau đó được xếp lớp ngay để tạo ra miếng dán dạng gel.

Bảng 5

	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ 11
Ketoprofen	2	2	2	2
l-menthol	0,3	0,7	1	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	5	5	5	5
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic	1,5	1,5	1,5	1,5
Glyxerin đậm đặc	20	20	20	20
Propylen glycol	5	5	5	5
Nikazol TS-620	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	2,5	2,5	2,5	-
Isopropyl myristat	-	-	-	2,5
Nước tinh khiết	39,945	39,545	39,245	39,945
Các thành phần khác	6,255	6,255	6,255	6,255
Tổng	100	100	100	100

(2) Đánh giá độ ổn định bảo quản

Theo phương pháp nêu trên, hàm lượng của ketoprofen và tổng hàm lượng của các ketoprofen este trong dung dịch mẫu được tính dựa trên diện tích đỉnh bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 6. Tổng lượng của các ketoprofen este lớn hơn hoặc bằng 2,5% trong các ví dụ so sánh 14 và 15, và nhỏ hơn hoặc bằng 2% trong ví dụ 11.

Bảng 6

	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ 11
Tổng lượng của các este [%]	1,82	2,59	2,52	2,00

Các ví dụ tham khảo từ 1 đến 7

(1) Tạo ra miếng dán dạng gel

Các thành phần tương ứng thể hiện trong bảng 7 được trộn trong một khoảng thời gian nhất định để thu được dung dịch bột nhão. Dung dịch bột nhão thu được được trải đều lên lớp lót giải phóng sao cho khối lượng bột nhão trên mỗi tấm miếng dán dạng gel (140mm×100mm) bằng 6g, và vải dệt kim (lớp nền) sau đó được xếp lớp ngay để tạo ra miếng dán dạng gel.

Bảng 7

	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2	Ví dụ tham khảo 3	Ví dụ tham khảo 4	Ví dụ tham khảo 5	Ví dụ tham khảo 6	Ví dụ tham khảo 7
Ketoprofen	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
L-menthol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatin	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic trung hòa một phần	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Rượu polyvinyl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Axit polyacrylic	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Glyxerin	15,0	18,5	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Propylen glycol	15,0	5,0	5,0	7,5	5,0	5,0	5,0
Nikasol TS- 620	16,7	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Hexyl laurat	-	-	2,5	1,5	-	-	-
Isopropyl myristat	-	-	-	-	2,5	-	-
Isopropyl palmitat	-	-	-	-	-	2,5	-
Diisopropyl adipat	-	-	-	-	-	-	2,5
Các thành phần khác	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255	6,255
Nước tinh khiết	33,275	43,945	39,945	38,445	39,945	39,945	39,945
Tổng	100	100	100	100	100	100	100

(2) Đánh giá

Thử nghiệm 1: Thử nghiệm đặc tính dính dùng đầu dò

Lớp lót giải phóng được loại bỏ ra khỏi mỗi miếng dán dạng gel, và độ dính đầu dò được đánh giá trong các điều kiện thử nghiệm sau đây. Ngoài ra, giả định độ dính bám 24 giờ sau khi sử dụng ở da, miếng dán dạng gel tạo ra mà từ đó lớp lót giải phóng được loại bỏ được để trong các điều kiện nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ, và thử nghiệm đặc tính dính dùng đầu dò sau đó được thực hiện tương tự.

Điều kiện thử nghiệm

Thiết bị: Thiết bị thử nghiệm đặc tính dính dùng đầu dò (hiện có sẵn trên thị trường từ Teste Sangyo Co., Ltd.)

Đầu dò: đầu dò bakelit

Tốc độ tiếp xúc: 1cm/giây

Thời gian tiếp xúc: 1 giây

Vòng giữ: 20g, được tạo ra từ đồng thau

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm tính dính bằng cách sử dụng viên bi

Lớp lót giải phóng được loại bỏ ra khỏi mỗi miếng dán dạng gel (kích thước: 50mm×100mm), và thử nghiệm tính dính sử dụng viên bi được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong JIS Z0237: 2009. Miếng dán dạng gel được đặt trên tấm nghiêng của thiết bị lăn bi sao cho bề mặt bột nhão (bề mặt cần được dán vào da) của miếng dán dạng gel là bề mặt trên. Góc nghiêng của tấm nghiêng là 30°. Khi viên bi có đường kính đã định trước được đặt ở vị trí (vị trí ban đầu) 100mm (đường lăn) tính từ đầu trên (phía trên) của lớp bột nhão, người ta đánh giá liệu viên bi có lăn trên tấm nghiêng và còn lại trên lớp bột nhão trong 5 giây hoặc lâu hơn hay không. Có 32 loại viên bi được chuẩn bị với các kích thước được gia tăng 1/32 in-xơ (7,93mm) tính từ viên bi có đường kính bằng 1/32 in-xơ (7,93mm), và đường kính của viên bi lớn nhất là 1 in-xơ (32/32 in-xơ) (2,54cm). Trong số các viên bi dừng lại mà không đi qua lớp bột nhão, đường kính của bi có đường kính lớn nhất được ghi lại.

Thử nghiệm 3: thử nghiệm độ bền bóc tách ở 180°

Miếng dán dạng gel tạo ra được cắt thành hình chữ nhật sao cho chiều rộng bằng 2,5cm và được dán vào tấm thử nghiệm. Miếng dán dạng gel được ép bằng con lăn và sau đó được bóc ra ở tốc độ không đổi trong các điều kiện thử nghiệm sau đây. Tải trọng (độ bền bóc tách) cần thiết để bóc miếng dán dạng gel được đo.

Ngoài ra, để ước lượng mức độ đau khi bóc ở thời điểm 24 giờ sau khi dán vào da, khi lớp lót giải phóng được loại bỏ ra khỏi miếng dán dạng gel tạo ra, và việc ép được thực hiện bằng con lăn lên tấm thử nghiệm, sau khi được để trong các điều kiện nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ, thử nghiệm độ bền bóc tách ở 180° được thực hiện một cách tương tự.

Các điều kiện thử nghiệm

Thiết bị: thiết bị thử nghiệm kéo loại tensilon (tên sản phẩm: RTA-100, hiện có sẵn trên thị trường từ A&D Co., Ltd.)

Tấm thử nghiệm: tấm PTFE

Tốc độ bóc: 300mm/phút

Thử nghiệm 4: Thử nghiệm nhót-đàn hồi

Giả định độ dính bám 24 giờ sau khi sử dụng ở da, miếng dán dạng gel được tạo ra mà từ đó lớp lót giải phóng được loại bỏ được để trong các điều kiện nhiệt độ bằng 25°C và độ ẩm tương đối bằng 55% trong 24 giờ, và môđun tổn hao sau đó được đo trong các điều kiện đo sau đây. Trong số các môđun tổn hao thu được, môđun tổn hao ở tần số 15Hz được ghi lại.

Điều kiện đo

Thiết bị: Lưu tốc kế HAAKE MARS-III (hiện có sẵn trên thị trường từ Thermo Fisher Scientific)

Phần mẫu: tấm song song có đường kính bằng 20mm

Khoảng cách khe hở: 1mm

Lượng mẫu: 0,7g

Nhiệt độ: 32°C

Tần số: 0,01 đến 100Hz

Mức biến dạng: 1%

Các kết quả được thể hiện trong bảng 8. So với các miếng dán dạng gel của các ví dụ tham khảo 1 và 2, trong các miếng dán dạng gel của các ví dụ tham khảo từ 3 đến 7, sự tăng độ bền bóc tách được giảm đáng kể ngay cả sau khi được để trong 24 giờ. Mặt khác, về giá trị độ dính đầu dò, quan sát thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các ví dụ tham khảo 1 và 2 và các ví dụ tham khảo từ 3 đến 7, và duy trì được độ

dính bám. Trong ví dụ tham khảo 1, trong khoảng từ 0,1 đến 100Hz, giá trị của tang tổn hao ($\tan\delta$) cao hơn giá trị này của các miếng dán dạng gel khác. Trong ví dụ tham khảo 2, trong khoảng từ 0,01 đến 100Hz, môđun bảo quản (G') lớn hơn môđun bảo quản của các miếng dán dạng gel khác.

Bảng 8

		Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2	Ví dụ tham khảo 3	Ví dụ tham khảo 4
Ngay sau khi sản xuất	Độ dính đầu dò [N]	0,23	0,32	0,26	0,23
	Độ dính viên bi [in-xơ]	10/32	12/32	10/32	11/32
	Độ bền bóc tách [N]	0,045	0,06	0,019	0,026
Sau 24 giờ	Độ dính đầu dò [N]	0,52	0,67	0,68	0,60
	Độ bền bóc tách [N]	0,41	0,42	0,09	0,07
	Môđun tổn hao [Pa]	7,349	8,258	5,620	6,621
		Ví dụ tham khảo 5	Ví dụ tham khảo 6	Ví dụ tham khảo 7	
Ngay sau khi sản xuất	Độ dính đầu dò [N]	0,29	0,27	0,27	
	Độ dính viên bi [in-xơ]	10/32	10/32	10/32	
	Độ bền bóc tách [N]	0,019	0,017	0,027	
Sau 24 giờ	Độ dính đầu dò [N]	0,61	0,65	0,56	
	Độ bền bóc tách [N]	0,035	0,035	0,104	
	Môđun tổn hao [Pa]	5,435	5,666	5,614	

Các ví dụ tham khảo từ 8 đến 11

Các miếng dán dạng gel (các ví dụ tham khảo từ 8 đến 11) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ rằng diclofenac natri, indometaxin, felbinac hoặc flurbiprofen được sử dụng thay cho ketoprofen. Tất cả các miếng dán dạng gel của các ví dụ tham khảo từ 8 đến 11 cho thấy các kết quả tốt trong các thử nghiệm từ 1 đến 4.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Miếng dán dạng gel có lớp bột nhão trên lớp nền,

trong đó lớp bột nhão chứa ketoprofen hoặc muối được dụng của nó, propylen glycol, l-menthol, và nước, và còn chứa alkyl este của axit béo,

trong đó khối lượng của propylen glycol trong lớp bột nhão gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn,

trong đó alkyl este của axit béo chứa ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm hexyl laurat và isopropyl palmitat, và

trong đó hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng.

2. Phương pháp làm ổn định ketoprofen trong miếng dán dạng gel có lớp bột nhão chứa ketoprofen, propylen glycol, l-menthol, và nước, và còn chứa alkyl este của axit béo trên lớp nền,

trong đó hàm lượng của l-menthol dựa trên tổng khối lượng của lớp bột nhão nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng, và

trong đó alkyl este của axit béo chứa ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm hexyl laurat và isopropyl palmitat,

phương pháp này bao gồm bước đưa propylen glycol với khối lượng gấp 3 lần khối lượng của ketoprofen hoặc ít hơn vào lớp bột nhão.