



(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)



1-0050766

(51)^{2020.01} A61K 9/06; A61K 47/18; A61K 47/26; (13) B
A61K 47/32; A61K 9/10; A61K 8/31;
A61K 8/41; A61K 8/81; A61K 31/135;
A61K 8/04

(21) 1-2022-00509

(22) 26/06/2020

(86) PCT/JP2020/025323 26/06/2020

(87) WO 2020/262641 30/12/2020

(30) 2019-121245 28/06/2019 JP

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/09/2022 414A

(73) LION CORPORATION (JP)

1-3-28 Kuramae, Taito-ku, Tokyo 111-8644, Japan

(72) KAWASAKI Ken (JP); ITO Kazuki (JP); OHKUBO Takahiro (JP).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KEM DẦU TRONG NƯỚC

(21) 1-2022-00509

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất kem dầu trong nước để cải thiện khả năng sản xuất kem dầu trong nước có độ nhót đồng nhất. Theo sáng chế, sự nhũ hóa được tiến hành bằng cách bổ sung pha dầu chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính và chất tạo nhũ vào pha nước chứa polyme carboxyvinyl.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hữu hiệu kem dầu trong nước với độ nhớt đồng nhất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các polyme carboxyvinyl được biết là có tính cô đặc khi được trung hòa bằng chất bazơ (chất kiềm). Tận dụng tính chất này, các polyme carboxyvinyl được sử dụng làm tác nhân làm đặc cho dược phẩm, mỹ phẩm, và tương tự (tài liệu sáng chế 1).

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2013-256472

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Kem dầu trong nước cần phải có polyme carboxyvinyl được trộn trong đó làm tác nhân làm đặc để có độ nhớt đồng nhất xét từ khía cạnh về giá trị thương mại.

Phương pháp sản xuất kem dầu trong nước cần bước làm trung hòa polyme carboxyvinyl và bước nhũ hóa pha dầu vào trong pha nước. Trong kỹ thuật thông thường, bước trung hòa được tiến hành sau khi hoàn thành bước nhũ hóa (Ví dụ 4 trong tài liệu sáng chế 1).

Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng cần tốn nhiều thời gian để tạo thành kem dầu trong nước với độ nhớt đồng nhất khi bước trung hòa được tiến hành sau khi hoàn thành bước nhũ hóa.

Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ sự nghiên cứu chuyên sâu để cải thiện khả năng sản xuất cho kem

dầu trong nước, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng khi pha dầu có chất kiềm được trộn trước trong đó được bổ sung vào pha nước, sự nhũ hóa và trung hòa polyme carboxyvinyl xảy ra đồng thời, điều này làm cho có thể rút ngắn thời gian cần thiết để tạo ra kem dầu trong nước có độ nhớt đồng nhất. Sáng chế đã được hoàn thành dựa vào phát hiện này.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các mục [1] đến [6] được nêu dưới đây.

[1] Phương pháp sản xuất kem dầu trong nước, bao gồm bước tiến hành nhũ hóa bằng cách bổ sung pha dầu chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ vào pha nước chứa polyme carboxyvinyl.

[2] Phương pháp sản xuất theo mục [1], trong đó thành phần hoạt tính là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng histamin, các chất chống ngứa, các thuốc giảm đau kháng viêm, và các chất sát khuẩn.

[3] Phương pháp sản xuất theo mục [1] hoặc [2], còn bao gồm bước bổ sung pha dầu thứ hai chứa thành phần hoạt tính thứ hai vào pha nước trước khi bổ sung pha dầu (pha dầu thứ nhất) chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ.

[4] Phương pháp sản xuất theo mục [3], trong đó thành phần hoạt tính thứ hai là chất ở dạng lỏng ở 25°C, và thành phần hoạt tính có trong pha dầu thứ nhất là chất ở dạng rắn ở 25°C.

[5] Phương pháp sản xuất theo mục [3] hoặc [4], trong đó thành phần hoạt tính thứ hai là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng histamin, các chất chống ngứa, các thuốc giảm đau kháng viêm, và các chất sát khuẩn.

[6] Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó chất kiềm là các amin.

Hiệu quả của sáng chế

Như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, phương pháp sản xuất theo sáng chế có thể rút ngắn thời gian cần để tạo ra kem dầu trong nước với độ nhớt

đồng nhất và nhờ vậy nâng cao năng suất của kem dầu trong nước.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp sản xuất kem dầu trong nước theo sáng chế khác biệt ở chỗ bao gồm bước tiến hành nhũ hóa bằng cách bổ sung pha dầu chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ vào trong pha nước chứa polyme carboxyvinyl.

[Pha nước]

Pha nước chứa polyme carboxyvinyl làm thành phần chính. Polyme carboxyvinyl có đặc tính cô đặc khi được trung hòa bởi chất kiềm, và do đó được trộn lẫn dưới dạng tác nhân làm đặc.

Để làm polyme carboxyvinyl, polyme carboxyvinyl bất kỳ mà có thể được trộn lẫn kem dầu trong nước có thể được sử dụng mà không có sự giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, các polyme carboxyvinyl mà đáp ứng các tiêu chuẩn được xác định trong phần "Polyme carboxyvinyl" trong "Japanese Pharmaceutical Excipients 2018" (Ministry of Health, Labour và Welfare) có thể được ưu tiên.

Lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn có thể được thiết lập thích hợp theo độ nhớt mong muốn của kem dầu trong nước. Lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn, ví dụ, từ 0,1 đến 3,0% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của kem dầu trong nước, ví dụ, từ 0,3 đến 3,0% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 0,5 đến 2,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước, và, ví dụ, từ 0,5 đến 5,0% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 1,0 đến 3,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp được đề cập dưới đây được dùng trong quá trình điều chế pha nước.

Để làm phân tán polyme carboxyvinyl trong nước, chất hoạt động bề mặt có thể được trộn lẫn vào pha nước. Để làm chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt bất kỳ mà có thể phân tán polyme carboxyvinyl có thể được sử dụng mà không có sự giới hạn cụ thể, nhưng chất hoạt động bề mặt không phân

ly là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt này bao gồm: các sorbitan axit béo este như sorbitan monoisostearat, sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, và sorbitan monostearat; các propylen glycol axit béo este như propylen glycol monostearat; dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen; các polyoxyetylen sorbitan axit béo este như polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (polysorbat 60), và polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (polysorbat 80); polyoxyalkylen alkyl ete; và nhiều loại khác. Các polyoxyetylen sorbitan axit béo este là được ưu tiên.

Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn để phân tán polyme carboxyvinyl trong pha nước có thể được thiết lập thích hợp theo lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn hoặc kiểu chất hoạt động bề mặt được sử dụng. Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn, ví dụ, là từ 0,02 đến 0,2% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 0,05 đến 0,2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước, và ví dụ, từ 0,05 đến 0,5% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 0,1 đến 0,3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp được đề cập dưới đây được sử dụng trong quá trình điều chế pha nước.

Để làm nước tạo ra pha nước, loại nước bất kỳ mà có thể được trộn lẫn với kem dầu trong nước có thể được sử dụng mà không có sự giới hạn cụ thể. Các ví dụ cụ thể về nước bao gồm nước tinh lọc, nước tinh khiết, nước cất, nước trao đổi ion, và các loại nước khác và nước tinh lọc là được ưu tiên.

Lượng nước được trộn lẫn không bị giới hạn cụ thể, và lượng nước thích hợp có thể được trộn lẫn để thu được hỗn hợp thành phần mong muốn và độ nhớt mong muốn.

Ngoài các thành phần chính nêu trên, pha nước có thể chứa một hoặc nhiều thành phần tùy ý làm chất tạo chelat.

Chất tạo chelat là natri edetat hoặc tương tự.

Mỗi thành phần trong số các thành phần tạo thành pha nước là chất đã biết thông thường, và có thể dễ kiểm trên thị trường hoặc có thể bào chế bằng cách sử dụng phương pháp đã biết thông thường.

[Phương pháp bào chế pha nước]

Phương pháp bào chế pha nước không bị giới hạn cụ thể miễn là nó cho phép polyme carboxyvinyl được phân tán đồng đều, nhưng phương pháp này bao gồm các bước (1) và (2) sau đây là được ưu tiên.

Bước (1): Bào chế hỗn hợp

Bể trộn sơ bộ gồm có máy khuấy được nạp đầy nước (tốt hơn là nước tinh lọc ở nhiệt độ bình thường), và bắt đầu khuấy. Chất hoạt động bề mặt, chất tạo chelat (tùy ý), và polyme carboxyvinyl lần lượt được cho vào trong nước đang được khuấy theo trình tự này. Quá trình khuấy được tiến hành liên tục cho đến khi polyme carboxyvinyl được phân tán, và do đó thu được hỗn hợp.

Polyme carboxyvinyl tốt hơn là được cho vào theo từng phần để không tạo thành các cục vón trong nước.

Trạng thái ở đó polyme carboxyvinyl được phân tán trong pha nước có thể được xác định bằng mắt thường để xác nhận là không có cục vón nào được tạo ra. Ví dụ, một phần phân tán được cho đi qua rây có cỡ lỗ danh định 1,18 mm và trạng thái ở đó không có cục vón hoặc không có polyme carboxyvinyl không hòa tan còn lại trên rây được xác định bằng mắt thường.

Bước (2): Bào chế pha nước

(2-1): Nước (tốt hơn là nước tinh lọc) được cho vào trong bể trộn có vỏ bọc hơi nước, máy khuấy, và máy khuấy đồng nhất (hoặc tốc độ cao), và được gia nhiệt (đến tốt hơn là từ 70 đến 95°C) trong khi khuấy.

Vỏ bọc hơi nước được sử dụng để gia nhiệt (thành trùng) phần bên trong của bể trộn bằng cách đưa hơi nước vào. Về máy khuấy, máy khuấy có các cánh khuấy (máy khuấy nạo) có khả năng cạo các nguyên liệu thô ra khỏi bề mặt bên

và bề mặt đáy của bể trộn có thể được ưu tiên sử dụng. Máy khuấy đồng nhất (hoặc tốc độ cao) được sử dụng để tán nhỏ các giọt của các thành phần pha dầu được bổ sung vào pha nước.

(2-2): Hỗn hợp (tốt hơn là được điều chỉnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 26 đến 30°C) thu được ở bước (1) và nước rửa (nước làm sạch dùng cho bể được sử dụng để tạo ra hỗn hợp, tốt hơn là nước tinh lọc, và tốt hơn là được điều chỉnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C) được cho vào trong nước được gia nhiệt theo trình tự này, sau đó khuấy để thu pha nước.

Bước (2-2) tốt hơn là được tiến hành sau khi kết thúc quá trình đưa hơi nước vào vỏ bọc hơi nước (tức là, dưới điều kiện không có hoạt động tạo ra nhiệt) để ngăn chặn sự tạo thành các khối kết tụ dạng gelatin của polyme carboxyvinyl. Các khối kết tụ dạng gelatin là không thích hợp bởi vì chúng làm cho kem dầu trong nước không có độ nhớt đồng nhất.

Sự tạo thành pha nước có thể được xác định bằng mắt thường.

Bể trộn được sử dụng để thực hiện bước (2) tốt hơn là bể trộn sơ cấp của thiết bị nhũ hóa chân không để thực hiện bước nhũ hóa được mô tả dưới đây.

[Pha dầu]

Pha dầu chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ làm các thành phần chính. Sự bổ sung pha dầu chứa chất kiềm vào pha nước cho phép hỗn hợp thu được được nhũ hóa và làm đặc đồng thời do sự trung hòa polyme carboxyvinyl.

Chất kiềm không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể trung hòa polyme carboxyvinyl để cô đặc. Các ví dụ cụ thể về chất kiềm bao gồm các amin và các bazơ vô cơ, và trên tất cả, các amin là được ưu tiên.

Các amin bao gồm trietanolamin, diisopropanolamin, triisopropanolamin, và tương tự, và các amin bậc ba này có thể được ưu tiên sử dụng.

Các bazơ vô cơ bao gồm kali hydroxit, natri hydroxit, và tương tự, và

kali hydroxit là được ưu tiên.

Lượng chất kiềm được trộn lẫn có thể được thiết lập thích hợp theo mục đích trộn, và, ví dụ, lượng cần thiết để điều chỉnh độ pH của kem dầu trong nước là từ 3 đến 10, tốt hơn là từ 4 đến 8, hoặc tốt hơn nữa là từ 4 đến 6. Lưu ý rằng, độ pH là giá trị thu được bằng cách: chuẩn bị mẫu đo bằng cách cho 2,0 g kem dầu trong nước vào trong 20 mL nước khử ion, sau đó khuấy; và đo độ pH của mẫu đo ở nhiệt độ chất lỏng từ 20 đến 30°C sử dụng máy đo độ pH.

Thành phần hoạt tính có thể được chọn thích hợp theo mục đích của kem dầu trong nước.

Các ví dụ về thành phần hoạt tính bao gồm các chất kháng histamin, các chất chống ngứa, các thuốc giảm đau kháng viêm, các chất sát khuẩn, và tương tự. Các ví dụ cụ thể được liệt kê dưới đây. Lưu ý rằng, thuật ngữ "lỏng" và "rắn" trong dấu ngoặc đơn ở sau tên gọi của chất để chỉ trạng thái của nó ở 25°C.

Các chất kháng histamin bao gồm diphenhydramin (lỏng), diphenhydramin hydroclorua (rắn), clorpheniramin maleat (rắn), và tương tự.

Các chất chống ngứa bao gồm crotamiton (lỏng).

Các thuốc giảm đau kháng viêm bao gồm prednisolon valerat axetat (rắn), ufenamat (lỏng), dikali glyxyrrhizinat (rắn), ibuprofen piconol (lỏng), và tương tự.

Thuốc sát trùng bao gồm allantoin (rắn), isopropylmetylphenol (IPMP) (rắn), benzetoni clorua (rắn), và tương tự.

Trong số các chất này, dikali glyxyrrhizinat (rắn), isopropylmetylphenol (IPMP) (rắn), diphenhydramin (lỏng), ufenamat (lỏng), và ibuprofen piconol (lỏng) là được ưu tiên.

Về các thành phần hoạt tính, một loại thành phần có thể được sử dụng riêng biệt hoặc nhiều loại thành phần có thể được sử dụng kết hợp.

Lượng thành phần hoạt tính được trộn lẫn có thể được thiết lập thích hợp

theo mục đích của kem dầu trong nước, và, ví dụ, từ 1,0 đến 10,0% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 1,5 đến 6,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của kem dầu trong nước.

Chất tạo nhũ được trộn lẫn để nhũ hóa pha dầu vào trong pha nước.

Chất tạo nhũ có thể được chọn thích hợp theo, ví dụ, loại thành phần hoạt tính, và có thể là, ví dụ, chất hoạt động bề mặt nêu trên được trộn lẫn trong pha nước, và polyoxyetylen sorbitan axit béo este có thể được ưu tiên sử dụng.

Lưu ý rằng, chất tạo nhũ có thể là giống hoặc khác với chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn trong pha nước.

Lượng chất tạo nhũ được trộn lẫn có thể được thiết lập thích hợp theo loại và lượng của thành phần hoạt tính được trộn, và ví dụ, tổng lượng của chất tạo nhũ được trộn lẫn trong pha dầu và chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn trong pha nước là từ 0,1 đến 2,0% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 0,5 đến 1,2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của kem dầu trong nước.

Ngoài các thành phần chính ở trên, pha dầu có thể chứa một hoặc nhiều thành phần tùy ý như chất nền, chất thơm, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, và chất màu.

Chất nền được trộn lẫn dưới dạng dung môi cho thành phần hoạt tính. Chất nền được ưu tiên sử dụng nếu thành phần hoạt tính là chất mà là ở dạng rắn ở nhiệt độ 25°C. Chất nền có thể được chọn thích hợp theo loại thành phần hoạt tính, và các ví dụ về chất nền bao gồm 2-octyldodecanol, 1,3-butylen glycol, và tương tự.

Để làm chất nền, một loại chất nền có thể được sử dụng, hoặc nhiều loại chất nền có thể được sử dụng kết hợp.

Lượng chất nền được trộn lẫn có thể được thiết lập thích hợp theo loại và lượng của thành phần hoạt tính được trộn, và, ví dụ, từ 11,0 đến 18,5% khối lượng hoặc tốt hơn là từ 12,0 đến 16,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng

của kem dầu trong nước.

Mỗi thành phần trong số các thành phần tạo thành pha dầu là chất đã biết thông thường, và dễ kiếm trên thị trường hoặc có thể bào chế được bằng cách sử dụng phương pháp đã biết thông thường.

[Phương pháp bào chế pha dầu]

Mặc dù phương pháp bào chế pha dầu không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể tạo ra trạng thái ở đó các thành phần cùng được trộn. Ví dụ, pha dầu có thể được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính, chất thơm (tùy ý), chất nền (tùy ý), chất tạo nhũ, chất bảo quản (tùy ý), và chất kiềm vào trong bể trộn có thiết bị khuấy (cánh khuấy hoặc máy sàng lắc) và khuấy hỗn hợp thu được cho đến khi các thành phần hòa tan. Thứ tự mà trong đó các thành phần được đưa vào có thể khác với thứ tự được nêu ở trên.

Để thúc đẩy sự hòa tan các thành phần, công đoạn khuấy sau khi đưa tất cả các thành phần vào tốt hơn là được tiến hành dưới điều kiện gia nhiệt (tốt hơn là từ 80 đến 85°C).

Sự hòa tan các thành phần có thể được xác định bằng mắt thường.

Trong trường hợp sử dụng nhiều loại thành phần hoạt tính được trộn lẫn ở các lượng khác nhau, thì có thể tạo ra được nhiều kiểu pha dầu. Ví dụ, thành phần hoạt tính được trộn lẫn ở lượng tương đối nhỏ có thể được trộn lẫn vào pha dầu chứa chất kiềm và chất tạo nhũ (sau đây còn được gọi là "pha dầu thứ nhất"), và thành phần hoạt tính được trộn lẫn ở lượng tương đối lớn (sau đây còn được gọi là "thành phần hoạt tính thứ hai") có thể được trộn lẫn vào pha dầu khác (sau đây còn được gọi là "pha dầu thứ hai"). Trong trường hợp này, pha dầu thứ hai được bổ sung vào pha nước trước khi pha dầu thứ nhất được bổ sung. Pha dầu thứ hai được bổ sung vào pha nước, và sau đó, trong khi khuấy, pha dầu thứ nhất được bổ sung vào pha nước trong đó các thành phần pha dầu của pha dầu thứ hai được phân tán. Điều này có thể làm đơn giản hóa sự bào chế pha dầu thứ nhất,

và có thể thu được kem dầu trong nước trong đó tất cả các thành phần hoạt tính được phân tán đồng đều.

Lưu ý rằng, pha dầu thứ nhất và pha dầu thứ hai mỗi pha có thể chứa một hoặc nhiều loại thành phần hoạt tính.

[Bước nhũ hóa]

Bước nhũ hóa không bị giới hạn cụ thể miễn là nó cho phép pha dầu được nhũ hóa vào trong pha nước để thu kem dầu trong nước. Ví dụ, bước nhũ hóa có thể được thực hiện bằng cách bổ sung pha dầu vào pha nước đang được khuấy và tiếp tục khuấy cho đến khi tạo thành nhũ tương.

Tỷ lệ trộn của pha dầu và pha nước có thể được thiết lập thích hợp theo thành phần của kem dầu trong nước.

Bước nhũ hóa tốt hơn là được thực hiện sử dụng thiết bị nhũ hóa chân không.

Nhũ tương thu được là kem dầu trong nước, và nhũ tương sau khi tạo thành có thể tiếp tục được khuấy dưới điều kiện làm nguội (ví dụ, từ 8 đến 30°C).

Kem dầu trong nước có thể được sử dụng làm dược phẩm (như, ví dụ, dược phẩm để trị ngứa và kích ứng da hoặc dược phẩm dùng cho chứng viêm da) hoặc dưới dạng mỹ phẩm, tùy thuộc vào (các) loại của (các) thành phần hoạt tính.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây nhờ sử dụng các Ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Lưu ý rằng, trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh, các lượng của các thành phần được trộn lẫn đều được tính theo phần trăm khối lượng (tính theo hàm lượng nguyên chất, trừ phi được chỉ định khác).

Ví dụ 1

Kem dầu trong nước có thành phần sau đây được bào chế.

Trong Ví dụ 1, kem dầu trong nước được tạo ra sử dụng pha dầu thứ nhất và pha dầu thứ hai.

Mục đích trộn	Tên thành phần	Lượng trộn (phần trọng lượng)
Thành phần hoạt tính thứ hai	diphenhydramin	1,0
Thành phần hoạt tính thứ nhất	dikali glyxyrrhizinat	0,5
Tác nhân làm đặc	polyme carboxyvinyl	1,0
Chất kiềm	trietanolamin	0,2
Chất phân tán (Chất hoạt động bề mặt) dùng cho polyme carboxyvinyl và chất tạo nhũ	polysorbate 60	1,0
Chất nền thứ nhất	2-octyldodecanol	8,0
Chất nền thứ hai	1,3-butylen glycol	5,0
Nước	nước tinh lọc	83,0
Chất tạo chelat	natri edetat	0,1
Chất thơm	chất thơm	0,1
Chất bảo quản	butyl p-hydroxybenzoat	0,1
		Tổng 100

[Bào chế pha nước]

Pha nước được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp bao gồm các bước (1) và (2) sau đây.

Bước (1): Bào chế hỗn hợp

Hỗn hợp thu được bằng cách cho chất hoạt động bề mặt, chất tạo chelat,

và polyme carboxyvinyl theo trình tự này vào trong 40 phần trọng lượng của nước tinh lọc ở nhiệt độ bình thường đang được khuấy trong bể trộn sơ bộ có máy khuấy và sau đó tiếp tục khuấy cho đến khi polyme carboxyvinyl được phân tán. Sự phân tán được xác định bằng mắt thường.

Lưu ý rằng, 10% của tổng lượng của polysorbate 60 được sử dụng được dùng để bào chế hỗn hợp dưới dạng chất hoạt động bề mặt để phân tán polyme carboxyvinyl, và phần còn lại được dùng làm chất tạo nhũ.

Lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn là 2,4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp. Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn là 0,24% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp.

Bước (2): Bào chế pha nước

(2-1): Ba mươi một phần trọng lượng của nước tinh lọc được cho vào trong bể trộn sơ cấp của thiết bị nhũ hóa chân không có vỏ bọc hơi nước, máy khuấy (máy khuấy nạo), và máy trộn đồng nhất, và được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 95°C trong khi khuấy.

(2-2): Toàn bộ lượng hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 26 đến 30°C được tạo ra ở bước (1) ở trên và 12 phần trọng lượng của nước tinh lọc (nước rửa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C được cho vào theo trình tự này vào trong nước được gia nhiệt, sau đó khuấy để thu pha nước. Sự hình thành pha nước được xác nhận bằng mắt thường. Bước (2-2) được tiến hành sau khi hoàn thành công đoạn đưa hơi nước vào vỏ bọc hơi nước.

Lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn là 1,2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước. Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn là 0,12% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước.

[Bào chế pha dầu thứ nhất]

Pha dầu thứ nhất được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính thứ nhất, chất nền thứ nhất, chất tạo nhũ, chất bảo quản, và chất kiềm vào trong bể

trộn sơ bộ có máy khuấy, và khuấy liên tục hỗn hợp thu được dưới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 85°C cho đến khi các thành phần được hòa tan. Sự hòa tan các thành phần được xác nhận bằng mắt thường.

[Bào chế pha dầu thứ hai]

Pha dầu thứ hai được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính thứ hai, chất thơm, và chất nền thứ hai vào trong bể trộn sơ bộ có máy khuấy và khuấy liên tục hỗn hợp thu được cho đến khi các thành phần được hòa tan. Sự hòa tan các thành phần được xác nhận bằng mắt thường.

[Sự nhũ hóa]

Đầu tiên, pha dầu thứ hai và tiếp theo là pha dầu thứ nhất được bổ sung vào pha nước đang được khuấy trong bể trộn sơ cấp của thiết bị nhũ hóa chân không, sau đó khuấy liên tục cho đến khi nhũ tương được tạo thành. Sự hình thành nhũ tương được xác nhận bằng mắt thường.

Sau khi tạo ra nhũ tương, nhũ tương tiếp tục được khuấy dưới điều kiện làm nguội (8 đến 12°C), và thu được kem dầu trong nước (độ pH 5,0, đo được sử dụng phương pháp đo được nêu ở trên, phương pháp này áp dụng cho Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh).

Ví dụ 2

Kem dầu trong nước có thành phần dưới đây được bào chế.

Trong Ví dụ 2, kem dầu trong nước được bào chế mà không sử dụng pha dầu thứ hai.

Mục đích trộn	Tên thành phần	Lượng trộn (phần trọng lượng)
Thành phần hoạt tính thứ hai	diphenhydramin	1,0
Thành phần hoạt tính thứ nhất	ufenamat	5,0

Tác nhân làm đặc	polyme carboxyvinyl	1,0
Chất kiềm	triethanolamin	0,2
Chất phân tán (chất hoạt động bề mặt) cho polyme carboxyvinyl và chất tạo nhũ	polysorbate 60	1,0
Chất nền thứ nhất	2-octyldodecanol	8,0
Chất nền thứ hai	1,3-butylen glycol	5,0
Nước	nước tinh lọc	78,5
Chất tạo chelat	natri edetat	0,1
Chất thơm	chất thơm	0,1
Chất bảo quản	butyl p-hydroxybenzoat	0,1
		Tổng là 100

[Bào chế pha nước]

Pha nước được bào chế theo quy trình tương tự với quy trình trong Ví dụ 1. Để bào chế hỗn hợp, 38 phần trọng lượng của nước tinh lọc được sử dụng.

Lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn là 2,6% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp. Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn là 0,26% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp.

Ngoài ra, lượng polyme carboxyvinyl được trộn lẫn là 1,3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước. Lượng chất hoạt động bề mặt được trộn lẫn là 0,13% khối lượng tính theo tổng khối lượng của pha nước.

[Bào chế pha dầu]

Pha dầu được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính thứ nhất, thành phần hoạt tính thứ hai, chất nền thứ nhất, chất nền thứ hai, chất tạo nhũ, chất bảo quản, chất thơm, và chất kiềm vào trong bể trộn sơ bộ có máy khuấy, và khuấy liên tục hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 85°C cho đến khi các thành phần được hòa tan. Sự hòa tan các thành phần được xác nhận bằng mắt thường.

[Sự nhũ hóa]

Pha dầu được bổ sung vào pha nước đang được khuấy trong bể trộn sơ cấp của thiết bị nhũ hóa chân không, sau đó khuấy liên tục cho đến khi nhũ tương được tạo thành. Sự tạo thành nhũ tương được xác nhận bằng mắt thường.

Sau khi tạo thành nhũ tương, nhũ tương tiếp tục được khuấy trong điều kiện làm nguội (8 đến 12°C), và thu được kem dầu trong nước (độ pH 5,0).

Ví dụ so sánh

Kem dầu trong nước (pH 5,0) thu được bằng quy trình giống như quy trình được sử dụng trong Ví dụ 2, chỉ khác là pha dầu được bào chế mà không có chất kiềm được trộn trong đó được bổ sung vào pha nước để thực hiện quá trình nhũ hóa, và sau 15 phút sau đó, chỉ chất kiềm được bổ sung.

[Thời gian cần thiết để thu kem dầu trong nước (nhũ tương) với độ nhớt đồng nhất]

Thời gian từ khi cho chất kiềm vào cho đến khi tạo thành nhũ tương với độ nhớt đồng nhất (500kg) được xác định cho từng ví dụ trong các Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh sử dụng phương pháp sau đây. Trước tiên, mỗi năm phút sau khi cho chất kiềm vào (Ví dụ 1: sự bổ sung pha dầu thứ nhất, Ví dụ 2: sự bổ sung pha dầu, Ví dụ so sánh: sự bổ sung chỉ chất kiềm), các mẫu được thu gom từ ba vị trí: phần bên trên, phần ở giữa, và phần bên dưới của bể trộn sơ cấp. Độ nhớt của từng mẫu được đo bằng cách sử dụng nhớt kế BH (No. 7 rotor/20 vòng/phút/1 phút/20 đến 30°C). Đã xác định rằng nhũ tương có độ nhớt đồng

nhất được tạo thành khi mức chênh lệch về độ nhớt giữa các mẫu lấy từ ba vị trí nêu trên thấp hơn 3 Pa·s.

Các kết quả đo được thể hiện dưới đây.

Thời gian sau khi cho chất kiềm vào	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh
5 phút	×	×	×
10 phút	×	×	×
15 phút	○	○	×
20 phút	○	○	×
25 phút	○	○	○

○: Mức chênh lệch về độ nhớt giữa các mẫu lấy từ ba vị trí thấp hơn 3 Pa·s

×: Mức chênh lệch về độ nhớt giữa các mẫu lấy từ ba vị trí bằng 3 Pa·s hoặc cao hơn

Trong Ví dụ so sánh trong đó polyme carboxyvinyl được trung hòa sau khi tạo thành nhũ tương, cần tốn 25 phút để thu được kem dầu trong nước với độ nhớt đồng nhất. Ngược lại, ở các Ví dụ 1 và 2 trong đó pha dầu chứa chất kiềm được bổ sung vào pha nước để thực hiện đồng thời sự nhũ hóa và trung hòa polyme carboxyvinyl, chỉ tốn 15 phút để thu kem dầu trong nước với độ nhớt đồng nhất.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Sáng chế có thể sử dụng trong các lĩnh vực sản xuất dược phẩm và mỹ phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất kem dầu trong nước, bao gồm bước tiến hành sự nhũ hóa bằng cách bổ sung pha dầu chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ vào pha nước chứa polyme carboxyvinyl, và còn bao gồm bước bổ sung pha dầu thứ hai chứa thành phần hoạt tính thứ hai vào pha nước trước khi bổ sung pha dầu (pha dầu thứ nhất) chứa chất kiềm, thành phần hoạt tính, và chất tạo nhũ.

2. Phương pháp sản xuất theo điểm 1, trong đó

thành phần hoạt tính ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng histamin, các chất chống ngứa, các thuốc giảm đau kháng viêm, và các chất sát khuẩn.

3. Phương pháp sản xuất theo điểm 1, trong đó

thành phần hoạt tính thứ hai là chất mà là dạng lỏng ở nhiệt độ 25°C, và thành phần hoạt tính có trong pha dầu thứ nhất là chất mà là dạng rắn ở nhiệt độ 25°C.

4. Phương pháp sản xuất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó

thành phần hoạt tính thứ hai ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng histamin, các chất chống ngứa, các thuốc giảm đau kháng viêm, và các chất sát khuẩn.

5. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất kiềm là amin.

6. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất tạo nhũ là chất hoạt động bề mặt không phân ly.