



(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)   
**1-0021775**

(51)<sup>7</sup> **A61K 31/192**, 9/70, 47/08, 47/10, A61P (13) **B**  
**29/00**

---

|      |                                                                                                     |            |            |                 |            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2016-03304                                                                                        | (22)       | 26.02.2015 |                 |            |
| (86) | PCT/JP2015/055616                                                                                   | 26.02.2015 | (87)       | WO2015/129808A1 | 03.09.2015 |
| (30) | 2014-036618                                                                                         | 27.02.2014 | JP         |                 |            |
| (45) | 25.09.2019                                                                                          | 378        | (43)       | 25.11.2016      | 344        |
| (73) | HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)<br>408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017, Japan |            |            |                 |            |
| (72) | TSURU Seiichiro (JP), MAKI Masayoshi (JP), YAMASOTO Shinji (JP),<br>TERAHARA Takaaki (JP)           |            |            |                 |            |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)                                   |            |            |                 |            |

---

(54) **MIẾNG ĐÁP CHỨA KETOPROFEN**

(57) Sáng chế đề cập đến miếng đắp gel bao gồm lớp nền và một lớp kết dính trên lớp nền, trong đó lớp kết dính chứa từ 1,5 đến 2,5% khối lượng ketoprofen, từ 1,5 đến 2,5% khối lượng 4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmetan và từ 12 đến 18% khối lượng propylen glycol, trên cơ sở tổng khối lượng của lớp kết dính.

## **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến miếng đắp gel chứa ketoprofen.

## **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Thuốc giảm đau chống viêm không steroid như ketoprofen có tác dụng chống viêm và giảm đau rất hiệu quả, và do đó nó bao gồm các thành phần dược chất dưới nhiều dạng khác nhau của chế phẩm thẩm thấu qua da bao gồm các miếng đắp như miếng đắp gel và băng dán, cũng như là gel, kem, thuốc mỡ, dầu xoa bóp và các loại tương tự. Tuy nhiên, khi sử dụng chế phẩm thẩm thấu qua da có chứa, dưới dạng hoạt chất, thuốc giảm đau chống viêm không steroid mà là hợp chất nhạy sáng, thì bệnh da ánh sáng sẽ phát tác như một tác dụng phụ của thuốc, trong một số trường hợp hiếm hoi.

Sự kích thích da như bệnh da ánh sáng là triệu chứng viêm da nhạy cảm, bao gồm bệnh ban đỏ với triệu chứng ngứa hoặc phát ban, do sự tiếp xúc của hợp chất nhạy sáng như ketoprofen với tia cực tím. Để làm giảm nguy cơ phát tác các tác dụng phụ thì nên hạn chế các hoạt động ngoài trời hoặc che chắn chế phẩm thẩm thấu qua da toàn thân, để tránh sự tiếp xúc với tia cực tím.

Để giúp ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh da ánh sáng, trong những năm gần đây người ta đã cố gắng phát triển chế phẩm dán chứa ketoprofen có chất hấp thụ tia cực tím với mức độ bảo vệ da cao (xem tài liệu sáng chế 1), hoặc những miếng đắp gel được cung cấp để hỗ trợ giảm thiểu và ngăn chặn tia cực tím (xem tài liệu sáng chế 2). Có lẽ, bằng cách giảm đến mức tối thiểu sự quang phân của ketoprofen và làm giảm sự tạo ra các sản phẩm phân hủy của ketoprofen có thể giảm đến mức tối thiểu sự xuất hiện tác dụng phụ như bệnh viêm da do ánh sáng.

## **Vấn đề kỹ thuật**

Thông thường, miếng đắp gel có hàm lượng nước cao hơn so với chế phẩm dán nên có tác dụng làm mát hiệu quả hơn, nhưng tốc độ hấp thụ dược

chất của những miếng đắp gel lại kém hơn chế phẩm dán. Một phương pháp khả thi để làm tăng tác dụng của dược chất trong miếng đắp gel chứa ketoprofen tới mức tác dụng của dược chất trong chế phẩm dán chứa ketoprofen, là tăng hàm lượng ketoprofen trong miếng đắp gel lên. Tuy nhiên, tăng hàm lượng ketoprofen cũng có thể dẫn đến tăng khả năng xuất hiện tác dụng phụ.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2006/090833

Tài liệu sáng chế 2: WO01/068061

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất miếng đắp gel chứa ketoprofen mà có tác dụng dược lý hiệu quả trong khi vẫn hạn chế được sự xuất hiện tác dụng phụ ở mức độ thấp.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế đã nghiên cứu miếng đắp gel chứa ketoprofen dưới ánh sáng ở trạng thái được mô tả ở trên. Kết quả là, tác giả tìm ra rằng với miếng đắp gel được tạo ra bằng cách đơn giản là làm tăng hàm lượng ketoprofen lên trong khi sản xuất miếng đắp gel thông thường, thì sự thẩm thấu qua da của ketoprofen không tăng. Thêm nữa, tác giả tìm ra rằng nếu hàm lượng ketoprofen được tăng lên và propylen glycol được bổ sung, thì mức độ thẩm thấu qua da của ketoprofen trong miếng đắp gel có thể được tăng lên tương đương hoặc tốt hơn mức độ thẩm thấu qua da của ketoprofen trong chế phẩm dán. Tác giả còn tìm ra rằng 4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan (còn được gọi là "BM-DBM") có thể làm giảm sự viêm tấy da của ketoprofen, và sự bảo vệ da trong miếng đắp gel là tốt hơn trong chế phẩm dán.

Dựa vào những phát hiện này, tác giả tìm ra rằng vấn đề được mô tả ở trên có thể được giải quyết bằng miếng đắp gel chứa ketoprofen,

4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan và propylen glycol với một tỷ lệ cụ thể.

Đó là, sáng chế đề xuất miếng đắp gel bao gồm lớp nền và một lớp kết dính trên lớp nền, trong đó lớp kết dính chứa từ 1,5 đến 2,5% khối lượng ketoprofen, từ 1,5 đến 2,5% khối lượng 4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan và từ 12 đến 18% khối lượng propylen glycol, so với tổng khối lượng của lớp kết dính.

Lớp kết dính tốt hơn nên chứa thêm từ 12 đến 18% khối lượng D-sorbitol so với tổng khối lượng của lớp kết dính. Hợp chất D-sorbitol làm tăng tác dụng của 4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan và còn ức chế sự quang phân của ketoprofen.

Thêm vào đó, lớp nền tốt hơn nên là vải dệt kim có độ dày từ 450 đến 650 $\mu$ m.

Hiệu quả của sáng chế

Miếng đắp gel chứa ketoprofen trong sáng chế cải thiện tính thẩm thấu qua da của ketoprofen và có thể thể hiện tác dụng được lý hiệu quả khi ngăn chặn việc xuất hiện sự viêm tấy da và những triệu chứng tương tự.

**Mô tả <sup>văn</sup> tóm tắt <sup>các</sup> hình vẽ**

Fig.1 là hình vẽ phối cảnh thể hiện hướng hàng ngang và hướng hàng dọc trong vải dệt kim sợi ngang.

Fig.2 là hình vẽ phối cảnh thể hiện hướng hàng ngang và hướng hàng dọc trong vải dệt kim sợi dọc.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Miếng đắp gel chứa ketoprofen trong phương án của sáng chế sẽ được giải thích cụ thể dưới đây.

Trong bản mô tả của sáng chế, "phản ứng của da" có nghĩa là sự viêm tấy da mà xuất hiện ở bệnh viêm da bởi ánh sáng do ketoprofen.

Miếng đắp gel chứa ketoprofen trong phương án của sáng chế là miếng đắp gel bao gồm lớp nền và một lớp kết dính trên lớp nền, lớp kết dính chứa từ 1,5 đến 2,5% khối lượng ketoprofen, từ 1,5 đến 2,5% khối lượng 4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan (dưới đây còn được gọi là "BM-DBM") và từ 12 đến 18% khối lượng propylen glycol, so với tổng khối lượng của lớp kết dính.

Lớp nền trong phương án tốt hơn nên là vải không dệt hoặc vải dệt kim, và tốt nhất là vải không dệt hoặc vải dệt kim phải có độ dẫn dài đúng quy định. Độ dẫn dài được đề cập đến ở đây là giá trị được xác định bởi "Phương pháp kiểm tra vải dệt kim và vải dệt thoi theo tiêu chuẩn JIS L 1096:2010". Việc sử dụng vải không dệt hoặc vải dệt kim có độ dẫn dài đúng quy định được ưu thích hơn vì khi sử dụng cho bộ phận chuyển động như các khớp, lớp nền sẽ dẫn ra để đáp ứng được sự vận động mong muốn. Lớp nền có thể có độ dẫn dài khoảng từ 70 đến 90% hoặc từ 73 đến 98% sau khi kéo dẫn 50%.

Trong khi vải dệt thoi được sử dụng như là một lớp nền, thì vải dệt kim mà được tạo thành dưới dạng từng tấm bằng cách dệt vòng, dệt dọc, dệt ngang hoặc các hình thức dệt tương tự, cũng có thể được sử dụng. Vải dệt kim phần lớn được phân loại là vải dệt kim ngang hoặc vải dệt kim dọc, và vải dệt kim ngang bao gồm các loại được hình thành bởi kiểu đan đơn giản (hoặc kiểu đan trơn một mặt phải), kiểu đan chun, kiểu đan hai mặt trái (kiểu đan thuận) và kiểu đan trơn (kiểu đan cài vào nhau). Vải dệt kim dọc bao gồm các loại được hình thành bởi kiểu đan denbigh, kiểu đan bên trung tâm, kiểu đan sọc nổi, kiểu đan atlas và kiểu đan trám đa trục. Mỗi loại vải dệt kim này đều có thể được sử dụng một cách phù hợp, mặc dù vải dệt kim có thể tạo thành từ kiểu đan đơn giản được đặc biệt ưa thích hơn. Những mẫu được ưa thích hơn của vải dệt kim bao gồm vải dệt kim có sự kết hợp giữa một hoặc nhiều nguyên liệu từ vật liệu có nguồn gốc polyeste, nilon, polypropylen và rayon, trong đó các loại vải dệt kim làm từ vật liệu polyetylen terephthalat được ưa thích hơn vì chúng có sự tương tác với dược chất thấp.

Thêm nữa, khi lớp nền là vải dệt kim hoặc vải không dệt, và nước chứa chất kết dính được trải khắp vải dệt thoi, thì các thành phần trong lớp kết dính

hoặc các thành phần mà bị rỉ ra bởi sự đồng vận của lớp kết dính đôi khi có thể thấm qua các kiểu đan vải dệt thoi, và do đó trọng lượng cơ bản của vải dệt kim tốt hơn nên là từ 80 đến 150 g/m<sup>2</sup> và tốt hơn nữa là từ 95 đến 125 g/m<sup>2</sup>. Nếu trọng lượng cơ bản nằm trong khoảng này, thì các thành phần có trong lớp kết dính hoặc các thành phần tách ra từ lớp kết dính sẽ có xu hướng lan tỏa mà không thấm qua các khe hở của sợi vải, và nó có thể sẽ đọng lại giữa sợi vải và chất kết dính.

Vải dệt kim tốt hơn nên có độ đàn hồi 50% (khả năng kéo dãn 50%) từ 2 đến 8N/5cm theo hướng hàng ngang và độ đàn hồi 50% từ 2 đến 12N/5cm theo hướng hàng dọc. Hướng hàng ngang và hướng hàng dọc của vải dệt kim sẽ được giải thích qua Fig.1 và Fig.2. Fig.1 là hình vẽ thể hiện hướng hàng ngang và hướng hàng dọc trong vải dệt kim sợi ngang, và Fig.2 là hình vẽ thể hiện hướng hàng ngang và hướng hàng dọc trong vải dệt kim sợi dọc. Hướng chỉ của X trong Fig.1 và Fig.2 là hướng hàng ngang, và nó đại diện cho hướng ngang của vải dệt kim. Hướng chỉ của Y trong Fig.1 và Fig.2 là hướng hàng dọc, và nó đại diện cho hướng dọc của vải dệt kim. Phương pháp xác định độ đàn hồi được làm theo tiêu chuẩn JIS L 1096:2010. Khi độ đàn hồi 50% nhỏ hơn 2N/5cm theo hướng hàng ngang hoặc hướng hàng dọc, thì vải dệt kim có thể dẫn dài khi chất kết dính được sử dụng và chất kết dính nhạy áp có thể thấm vào các kiểu đan. Nếu độ đàn hồi 50% của vải dệt kim lớn hơn 8N/5cm theo hướng hàng ngang hoặc 12N/5cm theo hướng hàng dọc, thì sự kéo dãn có thể bị suy yếu, có thể gây cản trở khả năng kéo dãn theo chuyển động của da khi nó được sử dụng cho các phần khớp.

Thêm nữa, độ đàn hồi dẫn dài 50% của vải dệt kim tốt hơn nên là từ 2 đến 12N/5cm theo hướng chiều dọc (cũng có thể gọi là hướng trục dài) và từ 2 đến 8N/5cm theo hướng chiều ngang (cũng có thể gọi là hướng trục ngắn hoặc hướng ngang), khi cuộn thành cuộn trước khi cắt theo kích thước để sử dụng như một lớp nền (phương pháp xác định độ đàn hồi dẫn dài 50% theo tiêu chuẩn JIS L 1096:2010). Với độ đàn hồi dẫn dài 50% nhỏ hơn 2N/5cm ít nhất theo hướng chiều dọc hoặc hướng chiều ngang, vải dệt kim có thể kéo dãn khi chất kết dính được sử dụng, do chất kết dính nhạy áp thấm vào các kiểu đan và có thể làm giảm chức năng của miếng đắp gel. Nếu độ đàn hồi dẫn dài 50% của

vải dệt kim lớn hơn 12N/5cm theo hướng chiều dọc hoặc 8N/5cm theo hướng chiều ngang, sự kéo giãn có thể bị suy yếu, có thể gây cản trở khả năng kéo giãn theo chuyển động của da khi nó được sử dụng cho các phân khớp.

Sự lan tỏa của chất kết dính trong sáng chế trên vải dệt kim sẽ cho phép sự kết dính giữ được trong thời gian dài.

Lớp nền tốt hơn nữa nên là vải dệt kim với kiểu đan chun cài vào nhau, và tốt nhất là trọng lượng cơ bản của vải dệt kim là từ 95 đến 125 g/m<sup>2</sup> và độ dày là từ 450 đến 650µm. Vải dệt kim tạo thành từ kiểu đan chun có kiểu đan trước và sau được khâu theo hướng hàng ngang, và do đó về cơ bản là không có mặt trước hoặc sau. Các kiểu dệt bắt nguồn từ kiểu đan chun cũng bao gồm kiểu đan nửa cardigan và cả cardigan. Vải dệt kim tạo thành từ kiểu đan chun đều có thể được sử dụng một cách phù hợp như lớp nền có độ kéo giãn tuyệt vời và làm tăng sự kết dính của lớp chất kết dính nhạy áp. Kiểu đan chun có thể được dệt vòng hoặc dệt một mũi dệt thẳng. Vải dệt kim tạo thành từ kiểu đan chun có xu hướng có độ kéo giãn tuyệt vời theo hướng chiều ngang. Hơn thế nữa, nếu độ dày của vải dệt kim nằm trong khoảng cụ thể như ở trên, thì sự kéo giãn và độ mềm mại của miếng đắp gel sẽ tốt hơn nhiều.

Miếng đắp gel sử dụng vải dệt kim này như một lớp nền có thể kết dính được trong thời gian dài. Khi dung dịch kết dính được lan tỏa trên vải dệt kim, nó lan tỏa tốt mà trong đó phạm vi của chất kết dính thấm vào vải dệt kim trong khoảng 23 đến 40% theo hướng độ dày của vải dệt kim. Nếu sự thâm nhập của chất kết dính vào trong vải dệt kim nằm trong khoảng này, sẽ không có sự rò rỉ của hàm lượng nước trong dung dịch kết dính từ bề mặt của lớp nền trên mặt đối diện với mặt chứa lớp kết dính. Thêm nữa, miếng đắp gel được tạo ra bởi sự lan tỏa theo cách này còn có khả năng thấm qua da của ketoprofen và khả năng bảo vệ da của BM-DBM hiệu quả hơn, vì thể hiện một tác dụng ODT (kỹ thuật băng bó hút giữ).

Khi lớp nền với độ dày khoảng từ 0,55 đến 0,8mm được sử dụng, thì nó sẽ có xu hướng có thể ngăn chặn tốt sự rò rỉ của các thành phần trong lớp kết dính. Thêm vào đó, nếu lớp nền với độ dày khoảng từ 0,4 đến 0,65mm được sử

dụng, điều này sẽ làm giảm sự chênh lệch độ dày của miếng đắp gel khi nó được dán vào da, qua đó giúp làm giảm sự lột bỏ trong khi sử dụng và giảm thiểu tối đa các ảnh hưởng lên các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như mặc và cởi quần áo.

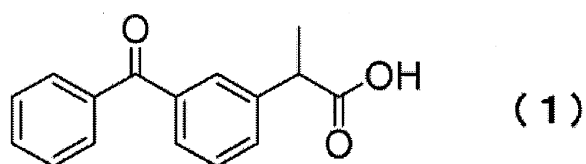
Lớp kết dính trong phương án là một dung dịch chất kết dính bao gồm ketoprofen, BM-DBM và propylen glycol.

Lượng lớp kết dính của miếng đắp gel tốt hơn nên là từ 320 đến 650 g/m<sup>2</sup> và tốt hơn nữa là từ 380 đến 550 g/m<sup>2</sup>. Nếu lượng lớp kết dính là từ 320 đến 650 g/m<sup>2</sup>, thì tạo sự thoái mái khi dán vào và độ kết dính có thể được cải thiện để giữ được trong thời gian dài. Nếu lượng lớp kết dính nằm trong khoảng nói trên, nó sẽ có thể làm giảm độ dày của toàn bộ miếng đắp gel.

Độ dày của lớp kết dính trong phương án tốt hơn nên là từ 0,4 đến 1,0mm, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,8mm và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,6 đến 0,7mm. Độ dày của lớp kết dính trong phương án cũng có thể là từ 0,2 đến 1,0mm, từ 0,3 đến 0,8mm, hoặc từ 0,4 đến 0,7mm. Nếu độ dày của toàn bộ miếng đắp gel là 1,0mm hoặc nhỏ hơn, nó sẽ dễ dàng bám trên da và độ chênh lệch độ dày của miếng đắp gel khi nó được dán vào da sẽ được giảm xuống, vì vậy không bị lột ra trong khi mặc quần áo lên, chẳng hạn như bị cọ xát.

Theo suốt bản mô tả của sáng chế, "ketoprofen" có nghĩa là hợp chất được thể hiện bởi công thức hóa học (1) hoặc muối được dụng của nó. Ketoprofen tồn tại như hai đồng phân quang học khác nhau, đồng phân R và đồng phân S. Ketoprofen được sử dụng trong phương án có thể là một trong hai đồng phân quang học, hoặc hỗn hợp của hai đồng phân quang học ở tỷ lệ bất kỳ có thể được sử dụng.

Công thức hóa học 1



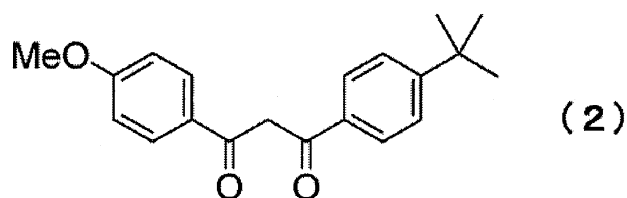
Muối được dụng của ketoprofen bao gồm muối vô cơ như muối natri,

muối kali và muối canxi, và muối amin như monoetanolamin và dietanolamin.

Hàm lượng của ketoprofen trong lớp kết dính trong phương án là từ 1,5 đến 2,5% khối lượng và tốt hơn là từ 1,8 đến 2,2% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Theo suốt bản mô tả của sáng chế, "4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan" (BM-DBM) có nghĩa là hợp chất được thể hiện bởi công thức hóa học (2).

Công thức hóa học 2



Hàm lượng của BM-DBM trong lớp kết dính trong phương án là từ 1 đến 5% khối lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 2,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính. Nếu hàm lượng BM-DBM là 1% khối lượng hoặc lớn hơn, nó sẽ có thể ức chế sự quang phân của ketoprofen bởi sự chiếu xạ của ánh sáng như tia cực tím.

Hàm lượng propylen glycol trong lớp kết dính theo phương án là từ 5 đến 20% khối lượng, tốt hơn là từ 10 đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 12 đến 18% khối lượng và tốt nhất là từ 14 đến 16% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính. Nếu hàm lượng propylen glycol là 5% khối lượng hoặc lớn hơn, nó sẽ có thể thể hiện tác dụng dược lý của ketoprofen trong khi làm tăng đặc tính bảo vệ da của BM-DBM. Nếu hàm lượng propylen glycol là 10% khối lượng hoặc lớn hơn, nó sẽ có thể thể hiện tác dụng dược lý của ketoprofen trong khi cũng làm tăng đặc tính bảo vệ da của BM-DBM.

Miếng đắp gel chứa ketoprofen trong phương án có thể còn chứa D-sorbitol.

Hàm lượng của D-sorbitol trong lớp kết dính theo phương án là từ 10

đến 20% khối lượng, tốt hơn là từ 12 đến 18% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 14 đến 16% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính. Nếu hàm lượng D-sorbitol là 10% khối lượng hoặc lớn hơn, nó sẽ có thể thể hiện tác dụng dược lý của ketoprofen trong khi làm tăng đặc tính bảo vệ da của BM-DBM.

Các thành phần khác cũng có thể được thêm vào lớp kết dính. Các thành phần khác bao gồm chất kết dính nhạy áp, polyme tan trong nước, chất hòa tan, chất chống oxy hóa, chất giữ ẩm, chất làm mát, bột vô cơ, chất tạo màu, hương vị và các chất tương tự.

Chất kết dính nhạy áp không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể làm tăng độ kết dính của miếng đắp gel, và các chất khác thường được biết đến với những tính năng kỹ thuật này đều có thể được sử dụng. Chất kết dính nhạy áp được sử dụng có thể là một nhũ tương acrylat có nguồn gốc từ nhựa như poly(metyl acrylat/2-etylhexyl acrylat), và đặc biệt là, có thể kể đến loạt sản phẩm ULTRASOL như ULTRASOL W-50 (là tên thương mại của Aica Kogyo Co., Ltd.), loạt sản phẩm PRIMAL như PRIMAL N-580NF (là tên thương mại của Japan Acrylic Chemical), và loạt sản phẩm NIKASOL như NIKASOL TS-620 (là tên thương mại của Nippon Carbide Industries Co., Inc.). Miếng đắp gel chứa BM-DBM, theo phương án, thậm chí có thể làm tăng nhiều hơn độ kết dính bởi việc bổ sung thêm nhũ tương acrylic có nguồn gốc từ nhựa.

Polyme hòa tan trong nước không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể giữ lại hàm lượng nước trong miếng đắp gel, và những chất khác thường được biết đến là có tính năng kỹ thuật này đều có thể được sử dụng. ví dụ polyme tan trong nước bao gồm natri polyacrylat, axit polyacrylic được trung hòa một phần, axit polyacrylic, gelatin, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, polyetylen oxit, polyvinyl metacrylat, natri alginat, hydroxypropyl xenluloza, cacboxymetyl natri xenluloza, metyl xenluloza và caragenan, mỗi chất trong số này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất với nhau. Gelatin và rượu polyvinyl được ưa thích hơn giống như polyme tan trong nước.

Hàm lượng polyme hòa tan trong nước tốt hơn nên là 1 đến 40% khối

lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Chất hòa tan không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể hòa tan được chất, ví dụ nó bao gồm crotamiton; N-metylpyrrolidon; các polyalkylen glycol như polyetylen glycol và polybutylen glycol; và este axit béo như isopropyl myristat, diethyl adipat và este axit béo polyoxyalkylensobitan. Những chất hòa tan này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất với nhau.

Hàm lượng chất hòa tan tốt hơn nên là từ 0 đến 30% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Chất chống oxi hóa bao gồm các dẫn xuất phenol như butylhydroxyanisol, dibutylhydroxytoluen, tymol và propyl gallat, tocopherol và những dẫn xuất este của nó, và axit ascorbic và những dẫn xuất este của nó.

Hàm lượng chất oxi hóa tốt hơn nên là từ 0 đến 10% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Chất giữ ẩm nói trên không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng có thể ngăn chặn sự bốc hơi nước từ lớp kết dính khi thời gian trôi qua. Chẳng hạn chất giữ ẩm bao gồm các loại rượu polyhydric như glyxerin đậm đặc, etylen glycol, polyetylen glycol, parafin lỏng, 1,3-propvàiol (propylen glycol) và 1,4-butandiol (butylen glycol). Những chất giữ ẩm này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hay nhiều chất với nhau. Chất giữ ẩm tốt hơn nên là glyxerin đậm đặc.

Hàm lượng chất giữ ẩm tốt hơn nên là từ 0 đến 60% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Ví dụ về chất làm mát bao gồm tymol, l-mentol, dl-mentol và l-isopulegol, trong đó l-metol được ưa dùng hơn.

Hàm lượng chất làm mát tốt hơn nên là từ 0 đến 15% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Miếng đắp gel có thể cũng bao gồm đường viên ép. Đường viên ép

được cán trên lớp kết dính, trên mặt đối diện lớp nền. Nếu đường viền ép được trang bị, nó sẽ có thể hạn chế sự giảm hàm lượng nước của lớp kết dính trong suốt quá trình bảo quản, có xu hướng giúp làm giảm độ bám dính của bụi bẩn và những thứ tương tự trên lớp kết dính.

Không có giới hạn cụ thể đối với nguyên liệu của đường viền ép, và đường viền được sử dụng có thể có tính năng kỹ thuật. Khi một miếng băng hoặc màng nhựa được sử dụng như đường viền ép, nguyên liệu sử dụng có thể là, ví dụ như polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyetylen terephthalat, rayon, polyuretan, giấy không tạp chất hoặc dẫn xuất xenluloza, các nguyên liệu này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hay nhiều chất với nhau. Nguyên liệu sử dụng cho đường viền ép tốt hơn nên là màng polypropylen. Đường viền ép có thể cũng có thể được xử lý bằng cách dập nổi. Việc xử lý đường viền ép bằng cách dập nổi sẽ giúp ngăn chặn sự thay đổi hình dáng phần bên. Độ dày của đường viền ép tốt hơn nên là từ 20 đến 100µm.

Miếng đắp gel có thể được lưu trữ bên trong túi. Việc lưu trữ bên trong túi có thể làm giảm tối thiểu hàm lượng nước của lớp kết dính và có thể giảm sự bám dính của bụi bẩn và những thứ tương tự trên lớp kết dính.

Phương pháp tạo ra miếng đắp gel

Ketoprofen, BM-DBM và propylen glycol, với D-sorbitol và các thành phần cần thiết khác, được trộn lại và khuấy trong một khoảng thời gian nhất định để tạo ra một khối kết dính. Khối kết dính được tạo ra được trải đều lên đường viền ép để lượng chất kết dính cho mỗi miếng đắp gel (14 cm × 10 cm) là một lượng xác định, và sau đó lớp nền được cán ngay lập tức để tạo ra miếng đắp gel.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Miếng đắp gel của sáng chế sẽ được giải thích cụ thể hơn với việc sử dụng các ví dụ và ví dụ kiểm chứng, biết rằng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này. Các thành phần được liệt kê trong bảng dưới đây được thể hiện như là % khối lượng, nếu không có quy ước khác. Phương pháp tạo ra và đánh

giá những miếng đắp gel trong các ví dụ và những ví dụ so sánh như sau.

#### 1. Thử nghiệm khả năng thấm qua da lông chuột (1)

Các thành phần liệt kê trong bảng 1 được trộn lại, và sau đó khuấy trong một khoảng thời gian nhất định để tạo ra một khối kết dính. Khối kết dính được tạo ra được trải đều lên đường viền ép để lượng chất kết dính là 10g đối với mỗi miếng đắp gel ( $14\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ ), và sau đó vải không dệt được ép ngay lập tức qua nó để tạo ra miếng đắp gel cho từng ví dụ tham khảo 1 và ví dụ so sánh 1. Để tạo ra những miếng đắp gel của ví dụ tham khảo 1 và ví dụ so sánh 1, lượng lớp kết dính là  $10\text{g}/140\text{cm}^2$ . Hàm lượng của các thành phần trong bảng 1 cũng được liệt kê như các hàm lượng (% khối lượng) tính trên tổng khối lượng của lớp kết dính.

Da được cắt ra từ phần sau của da lông chuột và đặt một tế bào dòng chảy ( $0,785\text{ cm}^2$ ) vào phía lớp hạ bì đối diện với phía lớp thụ quan, và có sự tuần hoàn bên ngoài của nước nóng ở  $37^\circ\text{C}$ . Những miếng đắp gel của ví dụ tham khảo 1 và ví dụ so sánh 1 đều được dán lên phía lớp sừng, và việc lấy mẫu được tiến hành cứ mỗi 4 giờ đến 24 giờ sau khi kết dính, với tỷ lệ  $0,8\text{ mL/giờ}$ . Trong lần thử nghiệm này, nước muối sinh lý đã được sử dụng như lớp thụ quan.

Các thành phần được liệt kê trong bảng 2 và bảng 3 cũng được sử dụng để tạo ra chế phẩm dán cho ví dụ so sánh 2 và các ví dụ tham khảo từ 2 đến 8, bằng phương pháp đã biết đến tính năng kỹ thuật của chúng. Thử nghiệm kiểm tra khả năng thấm qua da được thực hiện với các bước tương tự, việc sử dụng chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2 và các ví dụ tham khảo từ 2 đến 8 thay cho miếng đắp gel. Để tạo ra chế phẩm dán cho ví dụ so sánh 2 và các ví dụ tham khảo từ 2 đến 8, vải dệt thoi đã được sử dụng như lớp nền và lượng lớp kết dính là  $1\text{g}/70\text{cm}^2$ . Trong bảng 2 và bảng 3, "khối chất đồng trùng hợp SIS" có nghĩa là khối chất đồng trùng hợp styren-isopren-styren, và "SBR cao su" có nghĩa là chất đồng trùng hợp styren-butadien.

Bảng 1

|                                     | Ví dụ tham khảo 1 | Ví dụ so sánh 1 |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Ketoprofen                          | 2                 | 0,3             |
| l-Mentol                            | 0,3               | 0,3             |
| Gelatin                             | 2,5               | 2,5             |
| Glyxerin                            | 30                | 30              |
| Axit polyacrylic trung hòa một phần | 4                 | 4               |
| Cồn polyvinyl                       | 2,5               | 2,5             |
| Nước tinh khiết                     | 53,7              | 55,4            |
| Các thành phần khác                 | 5                 | 5               |
| Tổng                                | 100               | 100             |

Bảng 2

|                              | Ví dụ so sánh 2 |
|------------------------------|-----------------|
| Ketoprofen                   | 2               |
| l-Mentol                     | 3               |
| BM-DBM                       | 2               |
| Este glyxerol hydro hóa nhựa | 7,5             |
| Khối chất đồng trùng hợp SIS | 23              |
| Polyisobutylen               | 10              |
| Parafin lỏng                 | 47              |
| Các thành phần khác          | 5,5             |
| Tổng                         | 100             |

Bảng 3

|                                        | Ví dụ tham khảo 2 | Ví dụ tham khảo 3 | Ví dụ tham khảo 4 | Ví dụ tham khảo 5 |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ketoprofen                             | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 |
| l-Mentol                               | 3                 | 3                 | 3                 | 3                 |
| Este glyxerol hydro hóa nhựa           | 7,5               | -                 | 10                | -                 |
| Nhựa hydrocacbon acrylic bão hòa       | -                 | 7,5               | -                 | -                 |
| Khối chất đồng trùng hợp SIS           | 23                | 23                | 23                | -                 |
| SBR cao su                             | -                 | -                 | -                 | 13                |
| Cao su tự nhiên                        | -                 | -                 | -                 | 10                |
| Polyisobutylen                         | 10                | 10                | -                 | -                 |
| Polybuten                              | -                 | -                 | 10                | 10                |
| Nhũ tương acrylic có nguồn gốc từ nhựa | -                 | -                 | -                 | 5                 |
| Parafin lỏng                           | 47                | 47                | 44,5              | 48,5              |
| Các thành phần khác                    | 7,5               | 7,5               | 7,5               | 8,5               |
| Tổng                                   | 100               | 100               | 100               | 100               |
|                                        | Ví dụ tham        | Ví dụ tham        | Ví dụ tham        |                   |

|                                           | khảo 6 | khảo 7 | khảo 8 |
|-------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Ketoprofen                                | 2      | 2      | 2      |
| l-Mentol                                  | 3      | 3      | 3      |
| Este glyxerol hydro hóa nhựa              | -      | -      | 12     |
| Nhựa hydrocacbon acrylic<br>bão hòa       | 7,5    | -      | -      |
| Khối chất đồng trùng hợp SIS              | 26     | -      | 20     |
| SBR cao su                                | -      | 10     | -      |
| Cao su tự nhiên                           | -      | 13     | -      |
| Polyisobutylene                           | 10     | -      | 10     |
| Polybuten                                 | -      | 10     | -      |
| Nhũ tương acrylic có nguồn<br>gốc từ nhựa | -      | 5      | -      |
| Parafin lỏng                              | 44     | 48     | 46     |
| Các thành phần khác                       | 7,5    | 9      | 7      |
| Tổng                                      | 100    | 100    | 100    |

Bảng 4 thể hiện độ thẩm thấu tích lũy qua da ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) của ketoprofen trong suốt khoảng thời gian cho đến 24 giờ sau khi kết dính, cho miếng đắp gel của ví dụ tham khảo 1 và ví dụ so sánh 1. Miếng đắp gel của ví dụ so sánh 1 có độ thẩm thấu tích lũy qua da thấp hơn chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Những miếng đắp gel của ví dụ tham khảo 1 và ví dụ so sánh 1 thể hiện độ thẩm thấu tích lũy qua da bằng nhau. Vì vậy nó thể hiện rằng độ thẩm thấu tích lũy qua da không tăng theo sự tăng hàm lượng ketoprofen trong miếng đắp gel của ví dụ so sánh 1.

Bảng 4

|                                                               | Ví dụ tham khảo 1 | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Độ thẩm thấu tích lũy<br>qua da ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 24                | 26              | 131             |

## 2. Thử nghiệm khả năng thẩm qua da lông chuột (2)

Các thành phần được liệt kê trong bảng 5 được trộn lại, và sau đó khuấy trong một khoảng thời gian nhất định để tạo ra dung dịch kết dính. Dung dịch kết dính tạo ra được trải đều lên đường viền ép để lượng chất kết dính là 7g trên một miếng đắp gel ( $14\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ ), và sau đó vải không dệt được ép ngay lập tức qua nó để tạo ra miếng đắp gel cho mỗi ví dụ tham khảo 9 và những ví dụ so sánh từ từ 3 đến 7. Để tạo ra mỗi miếng đắp gel, thì lượng lớp kết dính là 7

g/140 cm<sup>2</sup>.

Sự thẩm thấu tích lũy qua da được tính toán cho mỗi miếng đắp gel được tạo ra của ví dụ tham khảo 9 và những ví dụ so sánh từ 3 đến 7, và chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2, trong cùng một phương thức như thử nghiệm khả năng thẩm qua da lông chuột (1).

Bảng 5

|                                           | Ví dụ<br>tham khảo 9 | Ví dụ<br>so sánh 3 | Ví dụ<br>so sánh 4 |
|-------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| Ketoprofen                                | 2                    | 2                  | 2                  |
| l-Mentol                                  | 0,3                  | 0,3                | 0,3                |
| Crotamiton                                | 2,5                  | 2                  | 2                  |
| Axit polyacrylic trung hòa một phần       | 4                    | 4                  | 4                  |
| Cồn polyvinyl                             | 2,5                  | 2,5                | 2,5                |
| Glyxerin                                  | 30                   | 30                 | 30                 |
| Propylen glycol                           | 15                   | -                  | -                  |
| Polyetylen glycol 400                     | -                    | 15                 | -                  |
| Butylen glycol                            | -                    | -                  | 15                 |
| Etanol                                    | -                    | -                  | -                  |
| Nước tinh khiết                           | 36,95                | 36,95              | 36,95              |
| Các thành phần khác                       | 6,75                 | 7,25               | 7,25               |
| Tổng                                      | 100                  | 100                | 100                |
|                                           | Ví dụ<br>so sánh 5   | Ví dụ<br>so sánh 6 | Ví dụ<br>so sánh 7 |
| Ketoprofen                                | 2                    | 2                  | 2                  |
| l-Metol                                   | 0,3                  | 0,3                | 0,3                |
| Crotamiton                                | 2                    | 5                  | 2                  |
| Partially neutralized<br>axit polyacrylic | 4                    | 4                  | 4                  |
| Cồn polyvinyl                             | 2,5                  | 2,5                | 2,5                |
| Glyxerin                                  | 30                   | 30                 | 30                 |
| Propylen glycol                           | -                    | -                  | -                  |
| Polyetylen glycol 400                     | -                    | -                  | -                  |
| Butylen glycol                            | -                    | -                  | -                  |
| Etanol                                    | 5                    | -                  | -                  |
| Nước tinh khiết                           | 46,95                | 48,95              | 51,95              |
| Các thành phần khác                       | 7,25                 | 7,25               | 7,25               |
| Tổng                                      | 100                  | 100                | 100                |

Bảng 6 thể hiện độ thẩm thấu tích lũy qua da ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) của ketoprofen trong suốt khoảng thời gian đến 24 giờ sau khi kết dính, cho những miếng đắp

gel của ví dụ tham khảo 9 và những ví dụ so sánh từ 3 đến 7 và chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Khi những miếng đắp gel của ví dụ tham khảo 9 đã được sử dụng, độ thẩm thấu tích lũy qua da 24 giờ của ketoprofen cao hơn độ thẩm thấu tích lũy qua da 24 giờ của ketoprofen khi sử dụng chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Miếng đắp gel của ví dụ so sánh 4 có sự rò rỉ các thành phần trong lớp kết dính qua lớp nền, như là độ thẩm thấu tích lũy qua da không thể xác định được.

Bảng 6

|                                                            | Ví dụ<br>tham khảo 2 | Ví dụ<br>so sánh 3 | Ví dụ<br>so sánh 4 | Ví dụ<br>so sánh 5 |
|------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Độ thẩm thấu tích lũy qua da ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 164                  | 100                | -                  | 96                 |
|                                                            | Ví dụ<br>so sánh 6   | Ví dụ<br>so sánh 7 | Ví dụ<br>so sánh 2 |                    |
| Độ thẩm thấu tích lũy qua da ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 60                   | 35                 | 131                |                    |

### 3. Thử nghiệm kiểm tra sự bảo vệ da của chuột lang

Các thành phần được nhắc đến trong bảng 7 được trộn lại, và sau đó khuấy trong một khoảng thời gian nhất định để tạo ra một khối kết dính. Khối kết dính được tạo ra được trải đều lên đường viền ép, và sau đó vải không dệt được ép ngay lập tức qua nó để tạo ra miếng đắp gel cho ví dụ 1. Để tạo ra miếng đắp gel của ví dụ 1, lượng lớp kết dính là  $7\text{g}/140\text{cm}^2$ . Nhũ tương nhựa acrylat 1 cũng được sử dụng như ULTRASOL W-50 (là tên thương mại của Aica Kogyo Co., Ltd.) và nhũ tương nhựa acrylat 2 được sử dụng như NIKASOL TS-620 (là tên thương mại của Nippon Carbide Industries Co., Inc.).

Miếng đắp gel của ví dụ 1 được sử dụng trên phần da phía sau của chuột lang, và sau 4 giờ miếng đắp gel được lột ra. Da tại phần sử dụng miếng đắp gel được cắt ra, lát da mỏng được chiết với metanol, và sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) đã được sử dụng để tính toán nồng độ của ketoprofen và BM-DBM ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) trong phần da mỏng được cắt ra. Thực hiện tương tự đối với chế phẩm dán chứa 2% khối lượng ketoprofen (ví dụ so sánh 2), và nồng độ của ketoprofen và BM-DBM được tính.

Bảng 7

|                                          | Ví dụ 1 | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ 4 |
|------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Ketoprofen                               | 2       | 2       | 2       | 2       |
| BM-DBM                                   | 2       | 2       | 2       | 2       |
| Propylen glycol                          | 15      | 15      | 13      | 17      |
| D-Sorbitol                               | -       | 15      | -       | 13      |
| Butylen glycol                           | -       | -       | -       | -       |
| I-Mentol                                 | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     |
| Crotamiton                               | 2,5     | 2,5     | 2       | 2       |
| Axit polyacrylic tinh bột                | -       | -       | -       | -       |
| Axit polyacrylic trung hòa một phần      | 4       | 4       | 4       | 4       |
| Natri cacboxymetyl xenluloza             | -       | -       | -       | -       |
| Cacboxyvinyl polyme                      | -       | -       | -       | 1       |
| Cồn polyvinyl                            | 2,5     | 2,5     | 2,5     | 2,5     |
| Glyxerin                                 | 15      | 5       | 15      | 5       |
| Nhũ tương acrylat có nguồn gốc từ nhựa 1 | -       | -       | 16,67   | 16,67   |
| Nhũ tương acrylat có nguồn gốc từ nhựa 2 | 16,67   | 16,67   | -       | -       |
| Nước tinh khiết                          | 33,98   | 28,48   | 35,58   | 30      |
| Các thành phần khác                      | 6,05    | 6,55    | 6,95    | 4,53    |
| Tổng                                     | 100     | 100     | 100     | 100     |
|                                          | Ví dụ 5 | Ví dụ 6 | Ví dụ 7 | Ví dụ 8 |
| Ketoprofen                               | 2       | 2       | 2       | 2       |
| BM-DBM                                   | 2       | 2       | 2       | 2       |
| Propylen glycol                          | 15      | 16      | 15      | 15      |
| D-Sorbitol                               | -       | 14      | 15      | -       |
| Butylen glycol                           | -       | -       | 14      | -       |
| I-Mentol                                 | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     |
| Crotamiton                               | 1       | 1       | 3       | 3       |
| Axit polyacrylic tinh bột                | -       | -       | 0,5     | -       |
| Axit acrylic trung hòa một phần          | 6,5     | 4       | 5       | 5       |
| Natri cacboxymetyl xenluloza             | 3       | 2       | -       | 3       |
| Carboxyvinyl polyme                      | 2       | 2       | -       | -       |
| Cồn polyvinyl                            | 5       | 2,5     | -       | -       |
| Glyxerin                                 | 20      | 10      | -       | 20      |
| Nhũ tương acrylat có nguồn gốc từ nhựa 1 | -       | -       | -       | -       |
| Nhũ tương acrylat có nguồn gốc từ nhựa 2 | -       | -       | -       | -       |
| Nước tinh khiết                          | 32,8    | 34,3    | 38,2    | 35      |
| Các thành phần khác                      | 10,4    | 9,9     | 5       | 14,7    |
| Tổng                                     | 100     | 100     | 100     | 100     |

Bảng 8 thể hiện nồng độ của ketoprofen và BM-DBM của miếng đắp gel của ví dụ 1 và chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Nồng độ của ketoprofen

trong lát da mỏng được sử dụng miếng đắp gel của ví dụ 1 với một lượng tương tự như khi sử dụng chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Tuy nhiên, nồng độ của BM-DBM trong lát da mỏng khi sử dụng miếng đắp gel của ví dụ 1 cao hơn khi sử dụng chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Vì vậy, miếng đắp gel của ví dụ 1 có thể nói là có khả năng bảo vệ da hiệu quả hơn của BM-DBM trong chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2.

Bảng 8

|                    | Ví dụ 1 | Ví dụ so sánh 2 |
|--------------------|---------|-----------------|
| Nồng độ ketoprofen | 16,5    | 14,0            |
| Nồng độ BM-DBM     | 2,5     | 0,7             |

#### 4. Thử nghiệm kiểm tra tính cảm quang

Các thành phần được nhắc đến trong bảng 7 được trộn lại, và sau đó khuấy trong một khoảng thời gian nhất định để tạo ra một khối kết dính. Khối kết dính được tạo ra được trải đều lên đường viền ép, và sau đó vải không dệt được ép ngay lập tức qua nó để tạo ra miếng đắp gel cho các ví dụ từ 2 đến 8. Để tạo ra những miếng đắp gel của các ví dụ từ 2 đến 8, lượng lớp kết dính là  $10\text{g}/140\text{cm}^2$ .

Trong những miếng đắp gel được tạo ra, thử nghiệm kiểm tra tính cảm quang được tiến hành cho các ví dụ 1 và 2 có sự hiệu chỉnh nhỏ của "tá được và phương pháp lột bỏ" sử dụng chuột lang (Sato et al., Nishinohon Journal of Dermatology 42, 831-837(1980)).

Đặc biệt là, khu vực lưng và hông của những con chuột cái trắng Hartley (6 con một nhóm) được cạo lông, và những miếng đắp gel của các ví dụ 1 và 2 và chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2 được dán vào 4 góc của khu vực lưng và hông  $2\text{cm} \times 2\text{cm}$  vuông (điều trị cảm quang), và sau đó 1 giờ, được chiếu xạ với tia cực tím A (còn được gọi là "UVA", năng lượng tiếp xúc:  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ). Việc điều trị cảm quang được thực hiện liên tục trong 5 ngày. Từ ngày đầu tiên cho đến 3 tuần sau khi điều trị cảm quang, khu vực lưng và hông của chuột lang được cạo lông, và những miếng đắp gel của các ví dụ 1 và 2 và chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2 được dán vào 4 góc khu vực  $2\text{cm} \times 2\text{cm}$  vuông

ở vị trí khác từ nơi mà điều trị cảm quang, và sau đó 1 giờ, được chiếu xạ với tia UVA (năng lượng tiếp xúc:  $10 \text{ J/cm}^2$ ) (điều trị cảm quang). Các phản ứng của da (bệnh ban đỏ và sự phù nề) sau 24 giờ và sau 48 giờ từ khi chiếu xạ tia UVA được tính toán dựa vào các tiêu chí nói trên của Sato et al.

Các giá trị trung bình cho các điểm phản ứng của da được tạo ra dựa vào tiêu chuẩn đánh giá của Sato et al. được thể hiện trong bảng 9. Trong bảng 9, "UVA(+)" chỉ sự chiếu xạ với tia UVA, và "UVA(-)" chỉ sự chiếu xạ không có tia UVA.

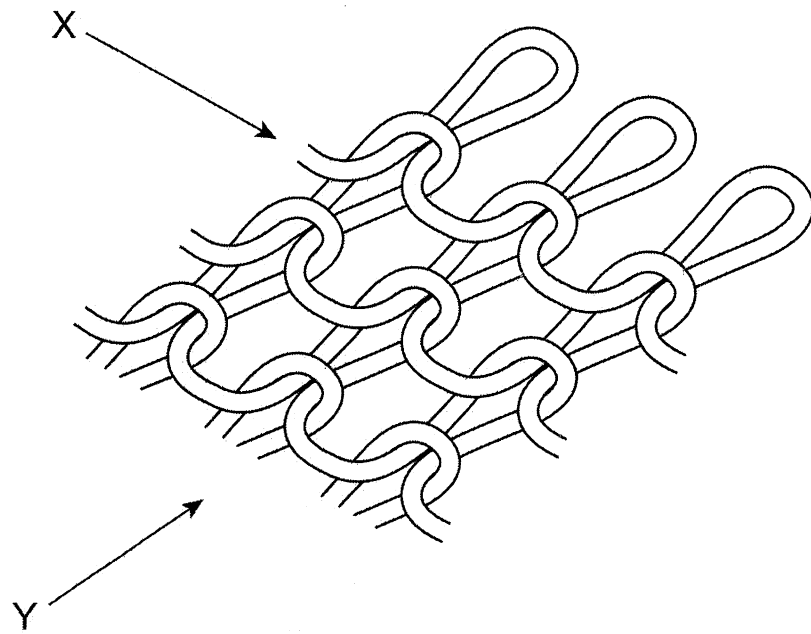
Hầu như không có sự viêm tấy da được tìm thấy khi sử dụng miếng đắp gel của ví dụ 1. Miếng đắp gel của ví dụ 1 cũng được cải thiện sự cảm quang mặc dù có nồng độ ketoprofen cao trong lát da mỏng so với chế phẩm dán của ví dụ so sánh 2. Miếng đắp gel của ví dụ 2 mà chứa D-sorbitol thậm chí còn cải thiện rõ rệt hơn sự cảm quang so với miếng đắp gel của ví dụ 1. Tác dụng tương tự cũng được tìm thấy trong các ví dụ từ 3 đến 8.

Bảng 9

| Chất thử nghiệm    |                    | Điểm phản ứng của da |            |            |            |
|--------------------|--------------------|----------------------|------------|------------|------------|
| Điều trị cảm quang | Điều trị cảm quang | UVA(+)               |            | UVA(-)     |            |
|                    |                    | Sau 24 giờ           | Sau 48 giờ | Sau 24 giờ | Sau 48 giờ |
| Không điều trị     | Ví dụ 1            | 0,0                  | 0,0        | 0,0        | 0,0        |
|                    | Ví dụ 2            | 0,0                  | 0,0        | 0,0        | 0,0        |
|                    | Ví dụ so sánh 2    | 0,0                  | 0,0        | 0,0        | 0,0        |
| Ví dụ 1            | Ví dụ 1            | 1,2                  | 2,0        | 0,0        | 0,0        |
|                    | Ví dụ so sánh 2    | 2,5                  | 2,8        | 0,0        | 0,0        |
| Ví dụ 2            | Ví dụ 2            | 0,4                  | 1,3        | 0,0        | 0,0        |
|                    | Ví dụ so sánh 2    | 1,4                  | 2,0        | 0,0        | 0,0        |

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Miếng đắp gel bao gồm lớp nền và một lớp kết dính trên lớp nền,  
trong đó lớp kết dính chứa từ 1,5 đến 2,5% khối lượng ketoprofen, từ 1,5 đến 2,5% khối lượng 4-tert-butyl-4'-metoxydibenzoylmetan và từ 12 đến 18% khối lượng propylen glycol, trên cơ sở tổng khối lượng của lớp kết dính.
2. Miếng đắp gel theo điểm 1, trong đó lớp kết dính còn chứa từ 12 đến 18% khối lượng D-sorbitol trên cơ sở tổng khối lượng của lớp kết dính.
3. Miếng đắp gel theo điểm 1, trong đó lớp nền là vải dệt kim với độ dày từ 450 đến 650 $\mu$ m.
4. Miếng đắp gel theo điểm 2, trong đó lớp nền là vải dệt kim với độ dày từ 450 đến 650 $\mu$ m.

**Fig.1**

**Fig.2**