



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

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

(11)



1-0024724

(51)⁷ A61K 9/107; A61K 45/00; A61K
31/135; A61K 31/542

(13) B

(21) 1-2015-00707

(22) 03/03/2015

(30) 2014-042549 05/03/2014 JP

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/09/2015 330A

(73) LION CORPORATION (JP)

3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 1308644, Japan

(72) Hiroshi IJIMA (JP); Rina TABANA (JP); Hiroto IMAI (JP).

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

(54) KEM Y TẾ DẠNG NHŨ TƯƠNG NƯỚC TRONG DẦU

(57) Sáng chế đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6, chứa được chất có nhóm amin bậc ba, khác biệt ở chỗ, độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ cao lẫn nhiệt độ thấp, cho phép duy trì cấu trúc dạng kem, và có khả năng bám thành lớp mỏng trên da rất cao. Kem y tế này chứa thành phần (A) được chất có nhóm amin bậc ba, (B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C₁₂-C₂₂ và este của polyglyxerol và axit béo C₁₂-C₂₂, (C) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20, và (D) rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa dược chất có nhóm amin bậc ba.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu là chế phẩm dùng để bôi lên da nhằm thu được tác dụng mong muốn của dược chất chứa trong đó. Tuy nhiên, khi dược chất có nhóm amin bậc ba, ở khoảng pH axit yếu mong muốn để sử dụng cho da (nằm trong khoảng từ 3 đến 6), cấu trúc nhũ tương của kem y tế bị phá vỡ, dẫn đến độ nhớt của nó bị giảm, không duy trì được cấu trúc kem và khó đạt được độ ổn định bảo quản. Ngoài ra, kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu thông thường không có khả năng bám thành lớp mỏng trên da.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu Patent 1: JP-A 2001-151662

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6, chứa dược chất có nhóm amin bậc ba, khác biệt ở chỗ độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở cả nhiệt độ cao lẫn nhiệt độ thấp, cho phép duy trì cấu trúc dạng kem, và kem y tế này có khả năng bám thành lớp mỏng trên da rất cao.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục tiêu trên. Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng có thể bào chế được kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6; có độ nhớt ổn định khi bảo quản ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao, cho phép duy trì cấu trúc dạng kem, và kem y tế này có khả năng bám thành lớp mỏng trên da rất cao bằng cách kết hợp các thành phần (A) dược chất có nhóm amin bậc ba; (B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} và este của polyglyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} ; (C) dầu thầu dầu hydroxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20, và (D) rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C.

Sáng chế đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6, chứa các thành phần (A) dược chất có nhóm amin bậc ba, (B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} và este của polyglyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} , (C) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20, và (D) rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C .

Trong kem y tế theo sáng chế, tốt hơn nếu thành phần A là một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm điphenhydramin, điphenhydramin hydroclorua, clopheniramin, clopheniramin maleat, isothipendyl và isothipendyl hydroclorua.

Tốt hơn nếu, kem y tế theo sáng chế có tỷ lệ khối lượng giữa thành phần C và thành phần B (tỷ lệ C/B) nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

Trong kem y tế theo sáng chế, tốt hơn nếu thành phần B là este của polyglyxerol với axit béo C_{12} - C_{22} .

Tốt hơn nếu, axit béo C_{12} - C_{22} tạo ra thành phần B là axit béo không no.

Trong kem y tế theo sáng chế, tốt hơn nếu thành phần D là rượu oleylic.

Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6, chứa dược chất có nhóm amin bậc ba, khác biệt ở chỗ độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở cả nhiệt độ cao lẫn nhiệt độ thấp, cho phép duy trì cấu trúc dạng kem, và kem y tế này có khả năng bám thành lớp mỏng trên da rất cao.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết trong phần dưới đây.

Các thành phần của kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu theo sáng chế được mô tả dưới đây.

(A) Dược chất có nhóm amin bậc ba.

Kem y tế theo sáng chế chứa dược chất có nhóm amin bậc ba. Không có giới hạn cụ thể về dược chất này miễn là nó chứa nhóm amin bậc ba, và bao gồm cả muối cộng axit được dụng của nó. Ví dụ ưu tiên về dược chất có nhóm amin bậc ba bao gồm điphenhydramin, điphenhydramin hydroclorua, clopheniramin, clopheniramin maleat,

isothipendyl, isothipendyl hydroclorua, promethazin, promethazin hydroclorua, đimenhydrinat, hydroxyzin hydroclorua và cyproheptadin hydroclorua. Các dược chất này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất. Trong số đó, dược chất kháng histamin được chọn từ nhóm bao gồm điphenhydramin, điphenhydramin hydroclorua, clopheniramin, clopheniramin maleat, isothipendyl và isothipendyl hydroclorua được ưu tiên, và điphenhydramin được ưu tiên hơn.

Dưới góc độ về hiệu suất và độ ổn định độ nhớt, tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần A với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3,0% khối lượng.

Kem y tế theo sáng chế được bào chế dưới dạng nhũ tương nước trong dầu. Nhũ tương được phân loại chủ yếu thành nhũ tương kiểu nước trong dầu và nhũ tương kiểu dầu trong nước. Khi kem y tế chứa dược chất như thành phần A, thì nhũ tương nước trong dầu bám lên da tốt hơn nhũ tương dầu trong nước, cho phép phát huy được tác dụng mong muốn của dược chất hiệu quả hơn.

Thuốc theo sáng chế có thể được xem là có cấu trúc dạng kem ở nhiệt độ 25°C khi nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10 đến 100 Pa.s, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 70 Pa.s, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 25 đến 50 Pa.s. Khi độ nhớt nhỏ hơn khoảng trị số này, thì không thể bôi hiệu quả kem y tế lên vùng da bị tổn thương và khả năng chảy ra khỏi ống tuýp hoặc đồ chứa khác giảm do hiện tượng chảy nhỏ giọt và các nguyên nhân tương tự. Mặt khác, khi độ nhớt quá cao, thì khả năng bám thành lớp mỏng trên da có thể giảm. Độ nhớt được đo bằng nhớt kế Brookfield (25°C, 20 vòng/phút, cánh quạt số. 6).

Kem y tế theo sáng chế có độ pH ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 3 đến 6, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 4 đến 6. Để sử dụng cho da, tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế có tính axit yếu. Chất điều chỉnh độ pH được ưu tiên bao gồm axit hữu cơ đơn hóa trị như axit lactic và muối của nó, axit hữu cơ đa hóa trị như axit citric, axit succinic và axit malic và/hoặc muối của chúng, và axit boric hoặc borax. Chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất. Lượng chất điều chỉnh độ pH được chọn một cách thích hợp để tạo ra độ pH mong muốn cho kem y tế.

Như nêu trên, kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6 có nhiều ưu điểm, ví dụ phát huy được tác dụng mong muốn của dược

chất và thấm tốt lên da. Tuy nhiên, khi bào chế kem y tế chứa các thành phần (A) được chất có nhóm amin bậc ba, độ nhớt khi bảo quản ở nhiệt độ thấp và nhiệt độ cao bị giảm. Sáng chế giải quyết vấn đề này bằng cách kết hợp thêm đồng thời ba thành phần sau: (B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} và este của polyglyxerol với axit béo C_{12} - C_{22} , (C) dầu thầu dầu hydroxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20, và (D) rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C .

(B) Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} và este của polyglyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} .

Ví dụ cụ thể về este của glyxerol và axit béo bao gồm glyxeryl monooleat, glyxeryl monomyristat, glyxeryl monopalmitat, glyxeryl monostearat và glyxeryl monoisostearat. Ví dụ cụ thể về este của polyglyxerol với axit béo bao gồm este của polyglyxerol với axit béo có số mol glyxerol bằng 2 hoặc cao hơn, như polyglyxeryl trioleat, polyglyxeryl pentaoleat, polyglyxeryl pentastearat, polyglyxeryl heptaoleat và polyglyxeryl ricinoleat ngưng tụ. Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt, este của polyglyxerol với axit béo được ưu tiên. Ví dụ cụ thể bao gồm este của polyglyxerol với axit béo có số mol glyxerol bằng 2 hoặc cao hơn, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 10, như polyglyxeryl trioleat, polyglyxeryl pentaoleat, polyglyxeryl pentastearat, polyglyxeryl heptaoleat và polyglyxeryl ricinoleat ngưng tụ. Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt, tốt hơn nếu axit béo này là axit béo không no. Este của polyglyxerol với axit béo có số mol glyxerol bằng 2 hoặc cao hơn, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 10, được tạo ra từ axit béo không no C_{12} - C_{22} , và tốt hơn nếu axit béo không no C_{14} - C_{18} và có số liên kết este nằm trong khoảng từ 3 đến 10, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 7 được đặc biệt ưu tiên. Ví dụ cụ thể bao gồm polyglyxeryl trioleat, polyglyxeryl pentaoleat và polyglycerol heptaoleat.

Tốt hơn nếu, trị số cân bằng thân dầu - thân nước (hydrophilic-lipophilic balance - HLB) của thành phần B nằm trong khoảng từ 2 đến 7. Tuy nhiên, dấu hiệu khác biệt của sáng chế là sử dụng thành phần B có thành phần đặc biệt; như được thể hiện từ các kết quả của các ví dụ thực hiện sáng chế và ví dụ so sánh, không thể đạt được các ưu điểm của

sáng chế khi sử dụng thành phần có trị số HLB nằm trong khoảng từ 2 đến 7 khác với thành phần B. Theo sáng chế, trị số HLB được xác định bằng phương pháp Griffin (xem “*Shinpan kaimen-kasseizai handobukku*” [Revised handbook of surfactants], ed. by Yoshida, Shindo, Ogaki and Yamanaka (Kogaku Tosho KK, 1991), p. 234).

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhót ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần B với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 6,0% khối lượng. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần B nằm trong khoảng từ 1,5% đến 3,5% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2,0% đến 3,0% khối lượng.

(C) Dầu thầu dầu hydroxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20.

Thành phần C có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dầu thầu dầu. Ví dụ cụ thể về thành phần C bao gồm dầu thầu dầu hydroxyetylen (5 EO), dầu thầu dầu hydroxyetylen (7 EO), dầu thầu dầu hydroxyetylen (10 EO) và dầu thầu dầu hydroxyetylen (20 EO). Trong số đó, dầu thầu dầu hydroxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 7 đến 20 được ưu tiên, và dầu thầu dầu hydroxyetylen có số mol etylen oxit bằng 10 được ưu tiên hơn.

Tốt hơn nếu, trị số HLB của thành phần C nằm trong khoảng từ 5 đến 11. Tuy nhiên, dấu hiệu khác biệt của sáng chế là sử dụng thành phần C có thành phần đặc biệt; và không thể đạt được các ưu điểm của sáng chế khi sử dụng thành phần có trị số HLB nằm trong khoảng từ 5 đến 11 khác với thành phần C.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhót ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần C với hàm lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 16% khối lượng. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần C nằm trong khoảng từ 6% đến 14% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 8% đến 12% khối lượng.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhót ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế có tỷ lệ khối lượng thành phần C và thành phần B (tỷ lệ C/B) nằm trong khoảng từ 1 đến 10, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 5, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 5. Dưới góc độ về độ ổn định độ nhót ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao, tốt hơn nếu hàm lượng

kết hợp của thành phần B và thành phần C nằm trong khoảng từ 5,0% đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 8% đến 18% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10% đến 15% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của kem y tế.

(D) Rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C

Ví dụ về thành phần D là rượu mạch dài C_{12} - C_{22} , và tốt hơn nếu rượu mạch dài C_{14} - C_{20} , là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C. Các rượu này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều rượu. Khi rượu mạch dài là chất rắn ở nhiệt độ 25°C được sử dụng, thì khả năng bám thành lớp mỏng trên da của kem y tế rất kém, gây kết tủa được chất và phá vỡ cấu trúc của kem y tế. Ví dụ cụ thể về thành phần D bao gồm rượu oleylic, octyl dodecanol và hexyl decanol. Trong số đó, rượu mạch dài không chứa mạch nhánh trong cấu trúc được ưu tiên. Ví dụ cụ thể là rượu oleylic.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần D với hàm lượng ít nhất bằng 0,5% khối lượng; dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở cả nhiệt độ thấp lẫn nhiệt độ cao, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần D với hàm lượng bằng 5,0% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần D nằm trong khoảng từ 1,0% đến 4,0% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2,0% đến 3,0% khối lượng.

Các thành phần tùy ý khác có thể được sử dụng để bào chế kem y tế theo sáng chế, dưới dạng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều thành phần này, miễn là việc bổ sung các thành phần này không ảnh hưởng bất lợi đến các mục tiêu của sáng chế. Ví dụ về các thành phần tùy ý này bao gồm được chất khác, dung môi dạng lỏng khác với thành phần D, chất làm ẩm, chất làm đặc, chất tạo phức chelat, chất bảo quản, thành phần dạng bột, chất béo và dầu dạng rắn, sáp, dầu hydrocarbon dạng rắn, chất bao, chất hấp thụ tia cực tím, axit amin, amin hữu cơ, nhũ tương polyme, polyme tan trong nước và chất thơm.

Không có giới hạn cụ thể về các dược chất khác có thể chứa trong kem y tế theo sáng chế, miễn là các dược chất này có thể bào chế được thành dược phẩm dùng ngoài da. Ví dụ cụ thể bao gồm prednisolon valerat axetat,ufenamat, crotamiton, axit glycyrrhetic, tocopherol axetat, allantoin, metyl salixylat, isopropyl metylphenol, lidocain, L-menthol, panthenol, chất tương tự heparin và urea.

Ví dụ về dung môi là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C khác với thành phần D bao gồm squalan, parafin lỏng, dimethylpolysiloxan và isopropyl myristat. Tốt hơn nữa, hàm lượng của dung môi dạng lỏng khác với thành phần D nằm trong khoảng từ 0,1% đến 30% khối lượng của kem y tế.

Ví dụ cụ thể về chất làm ẩm bao gồm chondroitin sulfat, axit hyaluronic, axit mucoitin sulfuric, axit charonic, atelocollagen, cholesteryl 12-hydroxystearat, natri lactat, muối axit mật, dl-pyrrolidon carboxylat, collagen hoà tan mạch ngắn, sản phẩm cộng hợp của etylen oxit hoặc propylen oxit với diglycerol, chiết xuất cây đề hồng, chiết xuất cỏ thi và chiết xuất cây nhãn hương.

Ví dụ cụ thể về chất làm đặc bao gồm carboxyvinyl polyme, copolyme của alkyl acrylat và metacrylat, gồm arabic, caragen, gồm karaya, gồm tragacan, gồm carob, hạt mộc qua, casein, dextrin, gelatin, natri pectat, natri alginat, metyl xenluloza, etyl xenluloza, carboxymetylxenluloza (CMC), hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, rượu polyvinyllic (PVA), polyvinyl metyl ete (PVM), polyvinyl pyrrolidon (PVP), natri polyacrylat, polyme liên kết chéo của dimetyl acrylamit và acryloyl dimetyltaurat, polyme liên kết chéo của hydroxyetyl acrylat và acryloyl dimetyltaurat, gồm carob, gồm guar, gồm tamarind, xenluloza dialkyldimetylammonium sulfat, gồm xanthan, nhôm-magie silicat, bentonit, hectorit, nhôm magie silicat (veegum), laponit và silixic anhydrit.

Ví dụ cụ thể về chất tạo phức chelat bao gồm axit 1-hydroxyetan-1,1-diphosphonic, tetranatri 1-hydroxyetan-1,1-diphosphonat, edetat đinatri, edetat trinatri, edetat tetranatri, natri xitrat, natri polyphosphat, natri metaphosphat, axit gluconic, axit phosphoric, axit xitric, axit ascorbic, axit succinic, axit edetic và trinatri etylendiaminhydroxyetyl triaxetat.

Ví dụ cụ thể về chất bảo quản bao gồm metylparaben, etylparaben, butylparaben và phenoxyetanol.

Ví dụ cụ thể về thành phần dạng bột bao gồm bột vô cơ (ví dụ talc, cao lanh, mica, sericit), muscovit, phlogopit, mica tổng hợp, lepidolit, biotit, vermiculit, magie carbonat, canxi carbonat, nhôm silicat, bari silicat, canxi silicat, magie silicat, stronti silicat, muối kim loại của axit vonfram, magie, silica, zeolit, bari sulfat, canxi sulfat nung (vôi tôi), canxi phosphat, floapatit, hydroxyapatit, bột gốm, xà phòng kim loại (ví dụ kẽm myristat,

canxi palmitat, nhôm stearat) và bo nitrit; bột hữu cơ (ví dụ bột nhũ polyamit (bột nilông), bột polyetylen, bột polymetyl metacrylat, bột polystyren, bột nhựa polyme của styren và axit acrylic, bột nhựa benzoguanamin, bột polytetrafloetylen, xenluloza powders); chất màu trắng vô cơ (ví dụ titan đioxit, kẽm oxit); chất màu đỏ vô cơ (ví dụ sắt oxit (sắt đỏ oxit), sắt titanat); chất màu nâu vô cơ (ví dụ sắt-γ oxit); chất màu vàng vô cơ (ví dụ sắt vàng oxit, đất vàng); chất màu đen vô cơ (ví dụ sắt đen oxit, titan oxit tỷ trọng thấp); chất màu tím vô cơ (ví dụ tím mango, tím coban); chất màu xanh lá cây vô cơ (ví dụ crôm oxit, crôm hydroxit, coban titanat); chất màu xanh lơ vô cơ (ví dụ chất màu xanh nước biển đậm, chất màu xanh đậm); chất màu óng ánh ngũ sắc (ví dụ mica được bao bằng titan oxit, bismuth oxyclorua được bao bằng titan oxit, talc được bao bằng titan oxit, mica màu được bao bằng titan oxit, bismuth oxyclorua, đá bạc); chất màu bột kim loại (ví dụ bột nhôm, bột đồng); chất màu hữu cơ như chất nhuộm màu ziriconi, chất nhuộm màu bari và chất nhuộm màu nhôm (ví dụ chất màu hữu cơ như chất màu đỏ số. 201, chất màu đỏ số. 202, chất màu đỏ số. 204, chất màu đỏ số. 205, chất màu đỏ số. 220, chất màu đỏ số. 226, chất màu đỏ số. 228, chất màu đỏ số. 405, chất màu cam số. 203, chất màu cam số. 204, chất màu vàng số. 205, chất màu vàng số. 401 và chất màu xanh lơ số. 404; và chất màu đỏ số. 3, chất màu đỏ số. 104, chất màu đỏ số. 106, chất màu đỏ số. 227, chất màu đỏ số. 230, chất màu đỏ số. 401, chất màu đỏ số. 505, chất màu cam số. 205, chất màu vàng số. 4, chất màu vàng số. 5, chất màu vàng số. 202, chất màu vàng số. 203, chất màu xanh lá cây số. 3 và chất màu xanh lơ số. 1); và chất màu tự nhiên (ví dụ chlorophyll, β-caroten).

Ví dụ cụ thể về chất béo và dầu dạng rắn bao gồm bơ cacao, dầu dừa, mỡ ngựa, dầu dừa hydro hóa, dầu cọ, mỡ bò, mỡ cừu, mỡ bò hydro hoá, dầu hạt cọ, mỡ lợn, mỡ xương bò, dầu sáp Nhật Bản, dầu hydro hóa, dầu chân bò, sáp Nhật Bản và dầu thầu dầu hydro hóa.

Ví dụ cụ thể về sáp bao gồm sáp ong, sáp nến, sáp bông, sáp cọ, sáp nguyệt quế, sáp Trung Quốc, mỡ cá voi, sáp than nâu, sáp gạo, lanolin, sáp bông gạo, lanolin axetat, lanolin lỏng, sáp mía, isopropyl este của axit béo lanolin, hexyl laurat, lanolin khử, sáp jojoba, lanolin rắn, sáp cánh kiến, polyoxyetylen (POE) lanolin rượu ete, POE lanolin rượu axetat, POE cholesteol ete, axit béo lanolin polyetylen glycol và POE lanolin rượu ete hydro hóa.

Ví dụ cụ thể về dầu hydrocarbon dạng rắn bao gồm sáp parafin, ceresin, mỡ khoáng, sáp vi tinh thể và gel hydrocarbon.

Ví dụ cụ thể về chất hấp thụ tia cực tím bao gồm chất hấp thụ tia cực tím loại axit benzoic (ví dụ axit p-aminobenzoic (được viết tắt là “PABA”), PABA monoglyxeryl este, N,N-dipropoxy-PABA etyl este, N,N-diethoxy-PABA etyl este, N,N-dimetyl-PABA etyl este, N,N-dimetyl-PABA butyl este và N,N-dimetyl-PABA etyl este); chất hấp thụ tia cực tím loại axit anthranilic (ví dụ homomentyl-N-axetylthranlylat); chất hấp thụ tia cực tím loại axit salixylic (ví dụ amyl salixylat, mentyl salixylat, homomentyl salixylat, octyl salixylat, phenyl salixylat, benzyl salixylat và p-isopropanolphenyl salixylat); chất hấp thụ tia cực tím loại axit xinamic (ví dụ octyl metoxyxinamat, etyl-4-isopropyl xinamat, metyl-2,5-diisopropyl xinamat, etyl-2,4-diisopropyl xinamat, metyl-2,4-diisopropyl xinamat, propyl-p-metoxyxinamat, isopropyl-p-metoxyxinamat, isoamyl-p-metoxyxinamat, octyl-p-metoxyxinamat (2-ethylhexyl-p-metoxyxinamat), 2-etoxyetyl-p-metoxyxinamat, xyclohexyl-p-metoxyxinamat, etyl- α -xyano- β -phenylxinamat, 2-ethylhexyl- α -xyano- β -phenylxinamat và glyxeryl mono-2-ethylhexanoyl di-p-metoxyxinamat); 3-(4'-metylbenzyliden)-DL-campho và 3-benzyliden-DL-campho; 2-phenyl-5-metylbenzoxazol; 2,2'-hydroxy-5-metylphenylbenzotriazol; 2-(2'-hydroxy-5'-t-octylphenyl)benzotriazol; 2-(2'-hydroxy-5'-metylphenyl)benzotriazol; đibenzalazin; đianisoyl metan; 4-metoxy-4'-t-butylđibenzoylmetan; 5-(3,3-dimetyl-2-norbornyliden)-3-pentan-2-on và đimorpholinopyridazinon.

Ví dụ cụ thể về axit amin bao gồm axit amin trung tính (ví dụ threonin, xystein) và axit amin có tính bazơ (ví dụ hydroxylysin). Ví dụ về hợp chất axit amin bao gồm natri axylsarcosin (ví dụ natri lauroylsarcosin), muối axylglutamat, natri axyl β -alanin, glutathion và axit pyrolidoncarboxylic.

Ví dụ cụ thể về amin hữu cơ bao gồm monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, morpholin, triisopropanolamin, 2-amino-2-metyl-1,3-propanediol và 2-amino-2-metyl-1-propanol.

Ví dụ cụ thể về nhũ tương polyme bao gồm nhũ tương nhựa acrylic, nhũ tương polyetyl acrylat, dung dịch nhựa acrylic, nhũ tương polyalkyl acrylat, nhũ tương nhựa polyvinyl axetat và mủ cao su tự nhiên.

Kem y tế theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách gia nhiệt pha dầu chứa các thành phần từ A đến D đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C để hòa tan các thành phần này, bổ sung pha nước đã được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C vào pha dầu đã được gia nhiệt này bằng máy trộn đồng nhất hoặc thiết bị tương tự để nhũ hóa, sau đó làm nguội nhũ tương thu được đến nhiệt độ phòng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết thông qua phần ví dụ sau, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Trừ khi có quy định khác, toàn bộ tỷ lệ phần trăm (%) và tỷ lệ của các thành phần trong các kem y tế theo sáng chế là tỷ lệ khối lượng.

Ví dụ 1 đến 40 và Ví dụ so sánh 1 đến 6

Trong mỗi Ví dụ, pha nước đã được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C được bổ sung vào pha dầu chứa các thành phần từ A đến D và Squalan, v.v. đã được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và hòa tan, sau đó nhũ hoá bằng máy trộn đồng nhất (T.K. AUTO HOMO MIXER, do Tokushu Kika Kogyo KK cung cấp) ở tốc độ bằng 6000 vòng/phút và nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và loại khí, nhũ tương thu được được kiểm nghiệm và đánh giá theo phương pháp sau. Các kết quả kiểm nghiệm và đánh giá được thể hiện trong các bảng số liệu. Kiểu nhũ tương được xác định bằng cách đo độ dẫn điện, kết quả đo độ dẫn điện cho thấy các nhũ tương thu được trong mỗi Ví dụ của sáng chế và ví dụ so sánh là kiểu nhũ tương nước trong dầu.

Độ pH của kem y tế theo sáng chế

Độ pH (25°C) của nhũ tương theo các ví dụ được đo bằng các thiết bị sau:

máy đo pH: F-71S, do Horiba, Ltd. cung cấp;

điện cực pH: 6377-10D, do Horiba, Ltd. cung cấp.

Cấu trúc dạng kem

Độ nhớt của nhũ tương được đo bằng nhớt kế Brookfield (ASB100, do Tokyo Keiki Inc. cung cấp) theo các điều kiện sau. Trong các bảng số liệu, các nhũ tương có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10 đến 100 Pa·s có tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt cao (Tốt) đối với “cấu trúc dạng kem”; các nhũ tương có độ nhớt nhỏ hơn 10 Pa·s hoặc cao hơn 100 Pa·s có tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt thấp (Không tốt) đối với “cấu

trúc dạng kem”. Độ nhớt được đánh giá ngay sau khi bào chế, và sau khi bảo quản trong hai tháng ở các nhiệt độ thấp (-5°C) và nhiệt độ cao (50°C) .

Cánh quạt: Cánh quạt số. 6.

Nhiệt độ đo: 25°C .

Tốc độ cánh quạt: 20 vòng/phút.

Tỷ lệ duy trì độ nhớt và độ ổn định độ nhớt của kem y tế theo sáng chế

Nhũ tương được bảo quản trong hai tháng tương ứng ở nhiệt độ thấp (-5°C) và nhiệt độ cao (50°C). Độ nhớt ngay sau khi bào chế và độ nhớt sau khi bảo quản trong hai tháng được đo bằng nhớt kế Brookfield theo các điều kiện sau (ASB 100, do Tokyo Keiki Inc. cung cấp).

Cánh quạt: Cánh quạt số. 6.

Nhiệt độ đo: 25°C .

Tốc độ cánh quạt: 20 vòng/phút.

Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%) được tính từ các kết quả đo theo công thức sau, và độ ổn định độ nhớt được đánh giá dựa trên tỷ lệ duy trì độ nhớt.

Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%) = $(\text{độ nhớt sau 2 tháng bảo quản})/(\text{độ nhớt ngay sau khi bào chế}) \times 100$

Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt của kem y tế theo sáng chế

5: 90% và cao hơn.

4: ít nhất bằng 70% nhưng nhỏ hơn 90%.

3: ít nhất bằng 50% nhưng nhỏ hơn 70%.

2: ít nhất bằng 40% nhưng nhỏ hơn 50%.

1: nhỏ hơn 40%, hoặc không thể định lượng (phân tách dầu - nước).

Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt bằng 3 hoặc cao hơn được chấp thuận.

Khả năng bám thành lớp mỏng trên da của kem y tế theo sáng chế

Mỗi mẫu kem y tế theo sáng chế được đánh giá bởi 10 chuyên gia cảm quan bằng cách bôi khoảng 0,5g nhũ tương lên cẳng tay và thực hiện đánh giá khả năng bám thành

lớp mỏng trên da của nhũ tương theo thang điểm nằm trong khoảng từ 1 đến 7. Các kết quả được đánh giá theo tiêu chuẩn dựa trên điểm số trung bình của mười chuyên gia cảm quan.

Điểm số

7 điểm: Rất dễ bám thành lớp mỏng trên da.

6 điểm: Hoàn toàn dễ bám thành lớp mỏng trên da.

5 điểm: Dễ bám thành lớp mỏng trên da.

4 điểm: Hơi dễ bám thành lớp mỏng trên da.

3 điểm: Khó có thể nói là dễ bám thành lớp mỏng trên da hay không dễ bám thành lớp mỏng trên da.

2 điểm: Hơi khó bám thành lớp mỏng trên da.

1 điểm: Khó bám thành lớp mỏng trên da.

Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da

5: Trị số trung bình bằng 6,0 hoặc cao hơn.

4: Trị số trung bình ít nhất bằng 5,0 nhưng nhỏ hơn 6,0.

3: Trị số trung bình ít nhất bằng 4,0 nhưng nhỏ hơn 5,0.

2: Trị số trung bình ít nhất bằng 3,0 nhưng nhỏ hơn 4,0.

1: Trị số trung bình nhỏ hơn 3,0.

Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da bằng 3 hoặc cao hơn được chấp thuận.

Bảng 1

Thành phần (%)		Ví dụ				
		1	2	3	4	5
A	Diphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	1,0	1,5	2,0	3,0	3,5
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	18,0	17,5	17,0	16,0	15,5
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		8,0	5,3	4,0	2,7	2,3
Hàm lượng kết hợp của thành phần B và thành phần C (%)		9,0	9,5	10,0	11,0	11,5
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	60	74	96	95	82
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	4	5	5	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	83	85	97	92	84
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	4	4	5	5	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,3	5,7	6,6	5,9	5,6
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	4	5	4	4

Bảng 2

Thành phần (%)		Ví dụ			
		6	7	8	9
A	Diphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	6,0			
	Decaglyxeryl heptaoleat		2,0		
	Hexaglyxeryl ricinoleat ngưng tụ			2,0	
	Glyxeryl monooleat				2,0
C	Dầu thầu dầu hydroxyetylen (10 EO)	8,0	8,0	8,0	8,0
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	13,0	17,0	17,0	17,0
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		1,3	4,0	4,0	4,0
Hàm lượng kết hợp của thành phần B và thành phần C (%)		14,0	10,0	10,0	10,0
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	68	95	80	65
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	5	4	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	75	93	82	81
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	4	5	4	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,4	6,4	5,1	5,0
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	5	4	4

Bảng 3

Thành phần (%)		Ví dụ						
		10	11	12	13	14	15	16
A	Điphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	4,0	6,0	12,0	14,0	16,0		
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (5 EO)						8,0	
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (20 EO)							8,0
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	21,0	19,0	13,0	11,0	9,0	17,0	17,0
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		2,0	3,0	6,0	7,0	8,0	4,0	4,0
Hàm lượng kết hợp thành phần B và thành phần C (%)		6,0	8,0	14,0	16,0	18,0	10,0	10,0
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	70	85	92	83	81	75	85
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	4	4	5	4	4	4	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	58	74	92	72	54	71	82
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	4	5	4	3	4	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,3	5,8	5,8	5,2	4,8	5,5	6,0
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	4	4	4	3	4	5

Bảng 4

Thành phần (%)		Ví dụ						
		17	18	19	20	21	22	23
A	Điphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
D	Rượu oleylic	0,5	1,0	3,0	4,0	5,0		
	Octyl dodecanol						2,0	
	Hexyl decanol							2,0
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	18,5	18,0	16,0	15,0	14,0	17,0	17,0
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hàm lượng kết hợp thành phần B và thành phần C (%)		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	60	85	95	84	67	65	60
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	4	5	4	3	3	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	65	81	96	80	65	55	62
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	4	5	4	3	3	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	4,5	5,0	6,5	6,6	6,5	4,6	4,7
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	3	4	5	5	5	3	3

Bảng 5

Thành phần (%)		Ví dụ				
		24	25	26	27	28
A	Điphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	1,2	2,1	3,0	4,1	6,0
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	11,3	10,4	9,5	8,4	6,5
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		9,4	5,0	3,2	2,0	1,1
Hàm lượng kết hợp của thành phần B và thành phần C (%)		12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	62	94	92	75	64
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	3	5	5	4	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	80	93	91	86	68
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	4	5	5	4	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,4	6,3	6,2	5,7	5,1
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	5	5	4	4

Bảng 6

Thành phần (%)		Ví dụ						
		29	30	31	32	33	34	35
A	Điphenhydramin	1,0	1,0				3,0	5,0
	Điphenhydramin hydroclorua			1,0				
	Clopheniramin				1,0			
	Isotipendyl					1,0		
B	Decaglyxeryl pentaoleat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Nước tinh khiết	69,0	69,8	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	15,0	13,0
	Axit DL-Malic	1,0	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hàm lượng kết hợp thành phần B và thành phần C (%)		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Độ pH		3,5	6,0	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	96	95	85	84	86	92	85
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	5	5	4	4	4	5	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	95	94	86	82	83	90	82
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	5	5	4	4	4	5	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	6,5	6,4	6,5	6,4	6,5	6,1	5,8
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	5	5	5	5	5	5	4

Bảng 7

Thành phần (%)		Ví dụ				
		36	37	38	39	40
A	Điphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Prednisolon valerat axetat		0,1		0,1	
	Ufenamat			5,0		5,0
	Crotamiton	2,0				
	Axit glycyrrhetic		0,3			
	Tocopherol axetat			0,5		
	Allantoin				0,2	0,2
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	15,0	16,6	11,5	16,7	11,8
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hàm lượng kết hợp của thành phần B và thành phần C (%)		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Độ pH		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (50°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	96	94	95	93	93
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	5	5	5	5	5
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	95	94	92	94	93
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	5	5	5	5	5
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	6,5	6,5	6,4	6,4	6,5
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	5	5	5	5	5

Bảng 8

Thành phần (%)		Ví dụ so sánh					
		1	2	3	4	5	6
A	Điphenhydramin	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	Decaglyxeryl pentaoleat			2,0	2,0	2,0	2,0
	Sorbitan monooleat (được chất so sánh cho thành phần B)		2,0				
C	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	8,0	8,0				8,0
	Polyoxyetylen oleyl ete (2 EO) (được chất so sánh cho thành phần C)				8,0		
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (60 EO) (được chất so sánh cho thành phần C)					8,0	
D	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
	Nước tinh khiết	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6	69,6
	Squalan	19,0	17,0	25,0	17,0	17,0	19,0
	Axit DL-Malic	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ C/B		-	(4,0)	0,0	(4,0)	(4,0)	4,0
Hàm lượng kết hợp của thành phần B và thành phần C (%)		8,0	(10,0)	2,0	(10,0)	(10,0)	10,0
Độ pH		5,0	5,0	Không thể định lượng	5,0	Không thể định lượng	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Phân tách dầu - nước	Tốt	Phân tách dầu - nước	Tốt
Độ ổn định độ nhớt	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	45	47	-	40	-	35

	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	2	2	1	2	1	1
	Dạng kem	Không tốt	Không tốt	Phân tách dầu - nước	Không tốt	Phân tách dầu - nước	Không tốt
Độ ổn định độ nhớt (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	80	82	-	45	-	41
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	4	4	1	2	1	2
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Phân tách dầu - nước	Không tốt	Phân tách dầu - nước	Không tốt
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,1	5,2	Không thể đánh giá	4,6	Không thể đánh giá	3,6
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	4	-	3	-	2

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong các ví dụ nêu trên được mô tả dưới đây. Trừ khi có quy định khác, lượng mỗi thành phần trong các bảng được tính theo lượng của dạng tinh khiết.

Điphenhydramin:

JP (Dược điển Nhật Bản) Điphenhydramin, do Kongo Chemical Co., Ltd. cung cấp.

Điphenhydramin hydroclorua:

JP Điphenhydramin Hydroclorua, do Kongo Chemical Co., Ltd. cung cấp.

Clopheniramin:

do Artis Chemistry (Shanghai) Co., Ltd. cung cấp.

Isothipendyl:

do Chemsy International (Shanghai) Co., Ltd. cung cấp.

Decaglyxeryl pentaoleat (HLB = 3,5):

NIKKOL Decaglyn 5-OV, do Nihon Surfactant Kogyo K.K. cung cấp.

Decaglyxeryl heptaoleat (HLB = 3,0):

NIKKOL Decaglyn 7-OV, do Nihon Surfactant Kogyo K.K. cung cấp.

Glyxeryl monooleat (HLB = 2,5):

NIKKOL MGO, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Polyoxyetylen oleyl ete (2 EO) (HLB = 7,5):

NIKKOL BO-2V, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Sorbitan monooleat (HLB = 4,3):

NIKKOL SO-10V, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Hexaglyxeryl ricinoleat ngưng tụ (HLB = 3,5):

NIKKOL Hexaglyn PR-15, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Dầu thầu dầu hydroxyetylen (60 EO) (HLB = 14):

NIKKOL HCO-60, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Dầu thầu dầu hydroxyetylen (20 EO) (HLB = 10,5):

NIKKOL HCO-20, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Dầu thầu dầu hydroxyetylen (10 EO) (HLB = 6,5):

NIKKOL HCO-10, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Dầu thầu dầu hydroxyetylen (5 EO) (HLB = 6,0):

NIKKOL HCO-5, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Squalan:

NIKKOL Squalan, do Nikko Chemicals Co., Ltd. cung cấp.

Axit DL-Malic:

Axit L-Malic, do Fusso Chemical Co., Ltd. cung cấp.

Rượu oleylic:

Novol LQ (JP), do Croda Japan K.K. cung cấp.

Octyl dodecanol:

Kalcol 200GD, do Kao Corporation cung cấp.

Hexyl decanol:

Risonol 16SP, do Kao Corporation cung cấp.

Prednisolon valerat axetat:

Prednisolon Valerat Axetat, do Kongo Chemical Co., Ltd. cung cấp.

Ufenamat:

Được bán với nhãn hiệu “Ufenamat” do Shiono Finesse Ltd. cung cấp.

Crotamiton:

Được bán với nhãn hiệu “Crotamiton” do Sumitomo Chemical Company, Ltd. cung cấp.

Axit glycyrrhetic:

Được bán với nhãn hiệu “Axit glycyrrhetic” do Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd. cung cấp.

Tocopherol axetat:

dl- α -Tocopheryl Axetat, do DSM Nutrition Japan cung cấp.

Allantoin:

Được bán với nhãn hiệu “Allantoin” do Permachem Asia Ltd. cung cấp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 6, chứa các thành phần:

(A) dược chất có nhóm amin bậc ba;

(B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm este của glyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} và este của polyglyxerol và axit béo C_{12} - C_{22} ;

(C) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20; và

(D) rượu mạch dài là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C .

2. Kem y tế theo điểm 1, trong đó thành phần A là một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm điphenhydramin, điphenhydramin hydroclorua, clopheniramin, clopheniramin maleat, isothipendyl và isothipendyl hydroclorua.

3. Kem y tế theo điểm 1 hoặc 2, trong đó kem y tế này có tỷ lệ khối lượng giữa thành phần C và thành phần B (tỷ lệ C/B) nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

4. Kem y tế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó thành phần B là este của polyglyxerol với axit béo C_{12} - C_{22} .

5. Kem y tế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó axit béo C_{12} - C_{22} tạo ra thành phần B là axit béo không no.

6. Kem y tế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó thành phần D là rượu oleylic.