



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025682

(51)<sup>7</sup> A61K 31/192; A61P 29/00; A61K 9/70; (13) B  
A61K 47/14; A61K 47/44

- 
- (21) 1-2017-01233 (22) 15/09/2015  
(86) PCT/JP2015/076109 15/09/2015 (87) WO2016/056356 A1 14/04/2016  
(30) 2014-206781 07/10/2014 JP  
(45) 26/10/2020 391 (43) 26/06/2017 351A  
(73) 1. TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan  
2. TOKUHON Corporation (JP)  
3-26-3, Takada, Toshima-ku, Tokyo 171-0033, Japan  
(72) UCHIKAWA, Yasumasa (JP); SATO, Takayuki (JP); MATSUKI, Kota (JP).  
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
- 

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ DÙNG NGOÀI CHỨA S-FLURBIPROFEN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, trong đó việc giảm theo thời gian hàm lượng S-flurbiprofen được ngăn chặn để cải thiện tính ổn định bảo quản của S-flurbiprofen. Để đạt được mục đích này, ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được kết hợp trong chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài mà chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà, ví dụ dầu bạc hà cay, và được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm.

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

Flurbiprofen có các tác dụng kháng viêm và giảm đau mà thường được sử dụng làm hoạt chất trong chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài.

Flurbiprofen là axit 2-(2-flo-4-biphenylyl)propionic làm chất triệt quang và dạng S hoạt tính của nó, S-flurbiprofen, được thu bằng phép phân giải quang học vượt xa chất triệt quang trong các tác dụng kháng viêm và giảm đau (tài liệu sáng chế 1).

Làm chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài mà chứa S-flurbiprofen, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ một chế phẩm mà chứa dầu bạc hà và Sefsol làm các chất tăng cường sự thẩm qua da. Tuy nhiên, còn có khả năng cho việc cải tiến xa hơn nữa đối với chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài này vì S-flurbiprofen trải qua các phản ứng hóa học và lượng hoạt chất giảm theo thời gian trong lúc bảo quản.

Cũng được biết đến là chế phẩm bột đánh răng mà được làm đầy trong vật chứa có lớp nhựa tổng hợp trong cùng và chứa các tác nhân kháng viêm không có steroid trên cơ sở axit arylpropionic (các tác nhân dùng làm thuốc) chứa flurbiprofen (tài liệu sáng chế 2). Các tác nhân dùng làm thuốc trong chế phẩm bột đánh răng này có mức độ ái lực cực kỳ cao đối với các nhựa tổng hợp mà chúng có thể hấp thụ hoặc xuyên qua bề mặt bên trong của vật chứa trong khi bảo quản, vì thế để ngăn chặn nồng độ của các tác nhân dùng làm thuốc giảm dần theo thời gian, chất hoạt động bề mặt không phân ly được chứa hàm lượng được chỉ định và là este axit béo propylen glycol và tương tự. Tài liệu

sáng chế 2 đề cập đến chế phẩm bột đánh răng và không bộc lộ cũng như không gợi ý đến chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài mà chứa dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 08-119859 A

Tài liệu sáng chế 2: JP 07-267838 A

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

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, trong đó việc giảm theo thời gian của lượng S-flurbiprofen được ngăn chặn để đảm bảo rằng S-flurbiprofen được cải thiện về tính ổn định bảo quản. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm không có nước dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, trong đó việc giảm theo thời gian của lượng S-flurbiprofen được ngăn chặn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu về chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da và thu được kết quả là chỉ khi este của axit béo mạch trung bình của rượu polyhydric đã biết, cụ thể, ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin, được kết hợp, việc giảm theo thời gian của lượng S-flurbiprofen có thể được ngăn chặn và S-flurbiprofen có thể duy trì tính ổn định thậm chí trong quá trình bảo quản kéo dài. Phát hiện này đã giúp hoàn thành sáng chế.

Tóm lại, sáng chế đề xuất:

- (1) Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó, dầu bạc hà, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glycerin.
- (2) Chế phẩm được xác định trong mục (1) trong đó este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol là propylen glycol dicaprylat.
- (3) Chế phẩm được xác định trong mục (1) trong đó este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glycerin là glycerin tricaprat.
- (4) Chế phẩm được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục (1) đến (3) trong đó ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glycerin được kết hợp với lượng từ 0,1 đến 10 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó.
- (5) Chế phẩm được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục (1) đến (3) trong đó ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glycerin được kết hợp với lượng từ 0,45 đến 10 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó.
- (6) Chế phẩm được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục (1) đến (5) mà là chế phẩm không có nước.
- (7) Chế phẩm được xác định trong mục (6) mà là băng dán.

#### Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có khả năng đề xuất chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, khác biệt ở chỗ việc giảm theo thời gian hàm lượng S-flurbiprofen được ngăn chặn và S-flurbiprofen sẽ duy trì tính ổn định thậm chí trong quá trình bảo quản kéo dài. Cụ thể, trong chế phẩm không có nước dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, có thể ngăn

chặn việc giảm theo thời gian hàm lượng S-flurbiprofen.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện phần trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi như thế nào qua thời gian khi các mẫu của các ví dụ 1 và 2 cũng như các ví dụ so sánh 1 đến 6 được bảo quản trong điều kiện 50°C.

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện phần trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi như thế nào qua thời gian khi các mẫu của các ví dụ 1 và 2 cũng như các ví dụ so sánh 1 đến 6 được bảo quản trong nhiệt độ 65°C.

Fig. 3 là biểu đồ thể hiện phần trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi như thế nào qua thời gian khi các mẫu của các ví dụ 1 và 3 đến 6 được bảo quản trong nhiệt độ 50°C.

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện phần trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi như thế nào qua thời gian khi các mẫu của các ví dụ 1 và 3 đến 6 được bảo quản trong nhiệt độ 65°C.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sau đây, các phương án của sáng chế được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó, dầu bậc hạ, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin. Thuật ngữ “các axit béo mạch trung bình” được sử dụng ở đây đề cập đến các axit béo được bão hòa có 8-12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là ví dụ axit caprylic, axit capric.

Este được sử dụng trong sáng chế mà có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol có thể được minh họa bằng, ví dụ, propylen glycol dicaprylat, propylen glycol di(caprylat/caprat), propylen glycol dicaprat, propylen glycol dilaurea. Trong số các chất này, propylen glycol dicaprylat được

ưu tiên sử dụng.

Este được sử dụng trong sáng chế mà có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin có thể được minh họa bằng, ví dụ, glyxerin tricaprylat, glyxerin triisooctanoat, glyxerin tri(caprylat/caprat), glyxerin tricaprat, glyxerin trilaurat. Trong số các chất này, glyxerin tricaprat được đặc biệt ưu tiên.

Trong sáng chế, este mà có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol hoặc este mà có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin tốt hơn là được kết hợp với lượng từ 0,1 đến 10 lần, tốt hơn nữa là từ 0,45 đến 10 lần, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,45 đến 3,5 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó. Nếu một trong hai hoặc cả hai este được kết hợp với lượng nhỏ hơn 10 lần trọng lượng S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó, hiệu quả của este trong việc ngăn chặn việc giảm theo thời gian của S-flurbiprofen bị suy yếu, trong khi nếu lượng este là lớn hơn 10 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó, tính khả dụng sản phẩm bị suy yếu.

“S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó” được sử dụng trong sáng chế có thể thu được bằng các phương pháp được mô tả trong JP 62-6536 B.

“S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó” tốt hơn là S-flurbiprofen.

“Muối được dụng” tốt hơn là được minh họa bằng muối natri và muối kali.

Lượng S-flurbiprofen hoặc muối được dụng của nó thường từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, trên tổng lượng chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài.

Dầu bạc hà được sử dụng trong sáng chế là tinh dầu được tạo ra bằng quy trình sau đây: phần phía trên gốc của *Mentha arvensis* Linne var. *piperascens* Milinvaud (*Labiatae*) được chưng cất bằng hơi nước và phần chiết thu được được làm lạnh và loại bỏ hàm lượng các chất rắn. Dầu bạc hà chứa bằng hoặc lớn hơn 30,0% menthol ( $C_{10}H_{20}O$ ) và các thành phần chính của dầu

bạc hà là ví dụ, *l*-menthol, menthon, pinen, camphen, mentenon, limonen, sesquiterpen.

Lượng dầu bạc hà thường từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 5 % trọng lượng, trên tổng lượng của chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài.

Thuật ngữ “không có nước” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hệ thống mà không có nước được thêm vào hệ thống nhưng cho phép độ ẩm không cốt yếu.

Thuật ngữ “tính ổn định bảo quản” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến đặc tính của chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài mà S-flurbiprofen duy trì tính bền hóa học khi được bảo quản trong thời gian kéo dài.

Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài theo sáng chế có thể được đề xuất làm các dạng bào chế khác nhau dùng để sử dụng bên ngoài ví dụ, băng dán (còn được biết đến là cao dán), thuốc đắp, thuốc mỡ, kem, thuốc xức ngoài da. Các dạng thuốc được ưu tiên là các dạng bào chế không có nước dùng để sử dụng bên ngoài, như là băng dán và thuốc mỡ, với băng dán được đặc biệt ưu tiên. Các dạng bào chế này có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các chất phụ gia và các nền phù hợp cho các dạng thuốc tương ứng với các quy trình thông dụng được mô tả trong Dược điển Nhật Bản (được viết tắt là JP) và tài liệu khác.

Các cao dán như là băng dán và thuốc đắp có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước tạo ra chất kết dính chứa S-flurbiprofen, dầu bạc hà, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin, và tạo tấm mỏng của lớp sau, lớp chất kết dính và lớp lót có thể bóc được được đặt theo trình tự này. Như được mô tả một cách chi tiết sau đây, nền của chất kết dính dùng cho băng dán có thể tùy ý chứa, ví dụ, chất dính, chất làm mềm, chất làm hòa tan. Ví dụ, natri polyacrylat hoặc natri cacboxymetylxenluloza (sau đây được viết tắt là CMC-Na) có thể được sử dụng làm nền của chất kết dính dùng cho thuốc đắp và có thể tùy ý chứa chất dính,

chất làm đặc, chất liên kết chéo.

Nền của lớp chất kết dính dùng cho băng dán có thể được minh họa bằng ví dụ, copolyme khối styren/isopren/styren (SIS), copolyme khối styren/butadien/styren (SBS), copolyme khối styren/etylen/butylen/styren (SEBS), và copolyme khối styren/etylen/propylen/styren (SEPS), với các khối copolyme styren/isopren/styren (SIS) được ưu tiên. SIS được ưu tiên có sẵn trên thị trường dưới tên thương mại như là Kraton D1161JP (sản phẩm của Kraton Polymers) hoặc Cariflex TR-1107 và TR-1117 (các sản phẩm của Shell Chemicals). Lượng nền trong lớp chất kết dính tốt hơn từ 1 đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 40% trọng lượng.

Chất dính có thể được minh họa bằng, ví dụ, các nhựa este rosin, các nhựa polyterpen, các nhựa terpen phenol, các nhựa dầu mỏ; trong số các chất này, các nhựa este rosin, cụ thể, các nhựa này mà đã được hydro hóa sau khi loại bỏ các phần cắt dễ sôi (ví dụ ESTER GUM HG được sản xuất bởi Arakawa Chemical Industries, Ltd.) được ưu tiên. Các nhựa polyterpen gồm có YS-Resin được sản xuất bởi Yasuhara Chemical; các nhựa terpen phenol gồm có YS POLYSTAR cũng được sản xuất bởi Yasuhara Chemical; các nhựa dầu mỏ mà có thể được sử dụng gồm có QUINTONE sản xuất bởi ZEON CORPORATION, ARCON sản xuất bởi Arakawa Chemical Industries, Ltd. và ESCOREZ sản xuất bởi Exxon Mobil. Lượng chất dính trong lớp chất kết dính tốt hơn là từ 5 đến 50 % trọng lượng, với khoảng từ 5 đến 30 % trọng lượng được đặc biệt ưu tiên.

Chất làm mềm có thể được minh họa bằng, ví dụ, dầu parafin.

Nền của lớp chất kết dính ngoài ra còn chứa bất kỳ các chất phụ gia khác như là các chất chống oxy hóa và các chất ngăn chặn sự hóa già cao su. Các ví dụ của các chất ngăn chặn sự hóa già cao su gồm có, ví dụ, p,p'-diaminodiphenylmetan, aldole- $\alpha$ -naphthylamin, phenyl- $\alpha$ -naphthylamin, phenyl- $\beta$ -naphthylamin, N,N'-diphenyl-p-phenylenamin, N,N'-di- $\beta$ -naphthyl-p-phenylendiamin, 1,2-dihydro-2,2,4-trimetylquinolin, 2,6-di-tert-butyl-p-cresol,

2,5-di-tert-butyl-hydroquinon, hydroquinon-monobenzylete, 4,4'-dihydroxy-diphenylxyclohexanon, và một hoặc nhiều hơn một các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp trong nền của chất kết dính.

Cần lưu ý trong sáng chế rằng “các chất ngăn chặn sự hóa già đã biết” được đề cập trong đoạn 0011 của tài liệu sáng chế 1 bao gồm các chất chống oxy hóa.

Các cao dán có thể được tạo ra bằng cách trải lớp chất kết dính lên lớp sau mềm. Lớp sau trong sáng chế được đề cập có thể là tấm mềm ở bất kỳ dạng nào mà không cho phép chất kết dính trong lớp chất kết dính xuyên qua nó đến phía đối diện. Các ví dụ cụ thể của tấm mà có thể được sử dụng gồm có các vải dệt, các vải không dệt. Độ dày phù hợp của lớp sau thường khoảng bằng hoặc nhỏ hơn 1000 $\mu$ m, tốt hơn là trong khoảng 30 đến 700 $\mu$ m.

Lớp lót có thể bóc được có thể ở bất cứ dạng nào mà che phủ được lớp chất kết dính đến tận lúc trước khi sử dụng cao dán và có thể được bong ra trước khi sử dụng, và có thể được làm bằng các chất liệu sau đây mà được gia công thành dạng màng: ví dụ, các polyeste như là polyetylen terephthalat và polyetylen naphthalat; các polyolefin như là polyetylen và polypropylen; polyvinyl clorua; polyvinyliden clorua; xenluloza như là giấy hoặc dẫn xuất của nó; nylon, nhôm. Để đảm bảo việc dễ tách từ lớp chất kết dính, lớp lót có thể bóc được tốt hơn là được phủ bề mặt (để có thể bóc được) với chất làm nhả khuôn như là silicon hoặc nhựa foloro (ví dụ Teflon®).

Để tạo ra thuốc mỡ, S-flurbiprofen, dầu bạc hà, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được hòa tan hoặc phân tán trong nền như là vazolin trắng hoặc macrogol và dung dịch thu được hoặc sự phân tán được làm lạnh từ từ đến nhiệt độ phòng.

Để tạo ra kem, S-flurbiprofen, dầu bạc hà, ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen

glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin, và chất hoạt động bề mặt được thêm vào pha dầu trong đó dầu hoặc thành phần chất béo được hòa tan, và hỗn hợp được loại khí và làm ấm; đến hỗn hợp thu được, thêm vào pha nước ấm và thực hiện khuấy tốc độ cao (nhũ tương hóa), sau đó làm chậm từ từ tới nhiệt độ phòng, nhờ đó tạo ra kem.

Để tạo ra thuốc xức ngoài da, S-flurbiprofen, dầu bạc hà, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được hòa tan hoặc phân tán trong nước, etanol, rượu polyhydric hoặc hỗn hợp chất lỏng của nó.

Ngoài các thành phần được đề cập ở trên, các chất khác cũng có thể được kết hợp trong các chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài này với các vùng định tính và định lượng sẽ không ảnh hưởng đến hiệu quả của sáng chế và chúng bao gồm các rượu polyhydric, các dầu, các chất hoạt động bề mặt anion, các chất hoạt động bề mặt cation, các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, các polyme như là các polyme cation, các polyme anion, các polyme không phân ly, và các polyme lưỡng tính, cũng như các polysacarit, các chất tạo chelat, các chất chống oxi hóa, các chất hấp thụ tia UV, các chất sát trùng, các chất dược liệu như là các vitamin, mùi và v.v.

Các rượu polyhydric gồm có, ví dụ, propylen glycol, dipropylen glycol, 1,3-butylen glycol, glyxerin, các polyetylen glycol.

Các chất hoạt động bề mặt không phân ly gồm có, ví dụ, các este axit béo sorbitan như là sorbitan monoleat, các este axit béo glyxerin như là glyxerin monostearat, các este axit béo propylen glycol như là propylen glycol monocaprylat, các dẫn xuất dầu thầu dầu đã đông cứng, các chất hoạt động bề mặt không phân ly ưa chất béo như là các glyxerin alkyl ete, các este axit béo polyoxyetylen (sau đây được viết tắt là POE) sorbitan như là POE sorbitan monolaurat, các este axit béo POE glyxerin như là POE glyxerin monostearat, các este axit béo POE như là POE monooleat, các POE alkyl phenyl ete như là

POE stearyl ete, các pluronic như là Pluronic®, các POE/POP alkyl ete như là POE/POP cetyl ete, các chất ngưng tụ tetraPOE/tetraPOP etylendiamin như là Tetronic®, dầu thầu dầu đã đông cứng POE, các dẫn xuất dầu thầu dầu đã đông cứng POE như là dầu thầu dầu đã đông cứng POE monoisostearat, các este axit béo glucosơ.

Các chất hoạt động bề mặt anionic gồm có, ví dụ, xà phòng nguyên chất, các xà phòng axit béo như là natri laurat, các muối este alkyl sulfat cao như là natri lauryl sulfat, các muối este alkyl ete sulfat như là natri POE lauryl sulfat, các muối este photphat như là natri POE oleyl ete photphat, các muối POE alkylalyl ete carboxylat, các muối sulfonat este axit béo cao.

Các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gồm có các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính có cơ sở imidazolin như là các muối dinatri 2-cocoyl-2-imidazolinium hydroxit-1-carboxyetyloxy, các chất hoạt động bề mặt có cơ sở betain như là sulfobetain, các muối axit amin như là N-lauryl- $\beta$ -alanin, và v.v.

Các polyme cation gồm có các polyme cation kiểu poly(dimetyldialylammonihalogenua) mà được mua bán dưới vài tên thương mại gồm có Merquat 100 mà có sẵn từ Merck & Co., Inc., USA.

Các polyme anion gồm có, ví dụ, gồm xanthan, carrageenan, natri anigit, gồm arabic, pectin, các polyme carboxyvinyl.

Các polyme không phân ly gồm có, ví dụ, polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon/copolyme vinyl axetat, vinylpyrrolidon/vinyl axetat/copolyme acrylaminoacrylat, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, metyl xenluloza, dextrin, galactan, pullulan.

Các polyme lưỡng tính gồm có, ví dụ, dialkylamin etyl acrylat, dialkylamino etyl metacrylat, diaxeton acrylamit. Được copolyme hóa với axit acrylic, ví dụ, các este alkyl axit acrylic, axit metacrylic, các este alkyl axit metacrylic, sau đó hoàn lại việc copolyme hóa sản phẩm lưỡng tính với các halogenua axit axetic, ví dụ; trong số các chất này, các polyme là sản phẩm

thương mại được mua bán dưới tên thương mại YUKAFORMER AM-75 từ Mitsubishi Chemical Corporation.

Các polysacarit gồm có các mucopolysacarit như là axit hyaluronic, chondroitin sulfat, và các muối của chúng.

Các chất bức xạ tia tử ngoại gồm có, ví dụ, các hợp chất có cơ sở axit benzoic như là axit para-aminbenzoic, các hợp chất có cơ sở xinnamat như là octyl metoxyxinnamat, các hợp chất có cơ sở benzophenon-như là 2,4-dihydroxybenzophenon.

Các chất sát trùng gồm có các chất mà thường xuyên được sử dụng trong dược phẩm, dược mỹ phẩm, và mỹ phẩm, mà được minh họa bằng dibutyl hydroxytoluen, các este alkyl axit paraoxybenzoic, natri benzoat, và kali sorbat.

Các chất được liệu như là các vitamin gồm có các chất mà thường xuyên được sử dụng trong dược phẩm, dược mỹ phẩm, và mỹ phẩm, được minh họa bằng các vitamin như là các vitamin C và các vitamin E, cao nhau thai, các axit amin, các thuốc chưa qua xử lý, và các tác nhân kháng viêm.

Các ví dụ điều chế

Làm các ví dụ điều chế theo sáng chế, băng dán, thuốc đắp, thuốc mỡ và thuốc xức ngoài da có thể được xác định và các công thức tương ứng của chúng được thể hiện trên bảng A dưới đây.

Bảng A

| Các thành phần                 | Các nồng độ (% trọng lượng) trong |           |          |                    |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|--------------------|
|                                | Băng dán                          | Thuốc đắp | Thuốc mỡ | Thuốc xức ngoài da |
| S-flurbiprofen                 | 2                                 | 0,2       | 2,3      | 3                  |
| Dầu bạc hà                     | 3                                 | 0,3       | 2,1      | 2,7                |
| Propylen glycol dicaprylat     | 3                                 | 0,3       | 4,2      | 5,4                |
| SIS                            | 35                                | -         | -        | -                  |
| Polyisobutylen                 | 15                                | -         | -        | -                  |
| Nhựa este rosin được hydro hóa | 35                                | -         | -        | -                  |
| Dầu parafin                    | 7                                 | -         | -        | -                  |

|                             |              |              |              |              |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| CMC-Na                      | -            | 4            | -            | -            |
| Natri polyacrylat           | -            | 5            | -            | -            |
| Glyxerin                    | -            | 25           | -            | -            |
| Cao lanh                    | -            | 10           | -            | -            |
| Este alkyl axit polyacrylic | -            | 6            | -            | -            |
| Vazolin trắng               | -            | -            | 91,4         | -            |
| 1,3-Butylen glycol          | -            | -            | -            | 20           |
| Etanol thuần túy            | -            | -            | -            | 50           |
| Nước                        | -            | 49,2         | -            | 18,7         |
| Dibutylhydroxytoluene       | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ |
| 2-Mercaptobenzimidazol      | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ | lượng vừa đủ |
| Natri hydroxit              | -            | -            | -            | lượng vừa đủ |

Bảng dán có thể được tạo ra từ các thành phần liệt kê trên bảng B dưới đây. Thông thường, hoạt chất và các chất phụ gia được nhào trộn, một cách tùy ý dưới các điều kiện ẩm, để tạo ra chất kết dính, mà được trải ra và cắt thành kích cỡ được xác định, sau đó bám dính vào lớp sau, được bảo vệ bằng vật liệu bọc như là màng, và dạng bào chế thu được được gói thành bao gói.

Bảng B

| Mô tả                            | Các thành phần                      | Lượng được kết hợp  | Nồng độ |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------|
| Hoạt chất                        | S-flurbiprofen                      | 40,0 mg             | 2,31%   |
| Hoạt chất                        | Dầu bạc hà (JP)                     | 36,2 mg             | 2,09%   |
| Chất làm mềm                     | Dầu parafin (JP)                    | lượng vừa đủ        | -       |
| Nền                              | Copolyme khối Styren/isopren/styren | lượng vừa đủ        | -       |
| Nền                              | Polyisobutylen                      | lượng vừa đủ        | -       |
| Chất dính                        | Gôm este                            | lượng vừa đủ        | -       |
| Chất tăng xúc tác dung môi       | Propylen glycol dicaprylat          | lượng vừa đủ        | -       |
| Chất chống oxi hóa               | Dibutyl hydroxytoluen               | lượng vừa đủ        | -       |
| Chất khác                        |                                     | lượng vừa đủ        | -       |
| Tổng (trọng lượng chất kết dính) |                                     | 1730 mg             | 100%    |
| Lớp sau                          | vải không dệt                       | 140 cm <sup>2</sup> |         |
| Tấm bọc                          | màng polyeste                       | 140 cm <sup>2</sup> |         |
| Vật chứa và hệ thống khép kín    |                                     | 7 tấm/bao nhôm      |         |

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

### Phương pháp điều chế

Tương ứng với công thức được thể hiện trên bảng 1 dưới đây, S-flurbiprofen, dầu bạc hà và este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric được phân chia trong các chai thủy tinh, mà được gia nhiệt trong bể nước 65°C đến khi dung dịch được tạo ra; theo cách này, tạo ra các mẫu tương ứng.

### Phương pháp thử nghiệm

Từng mẫu được chia vào các ống nghiệm thủy tinh và bảo quản trong bình ổn nhiệt ở 50°C hoặc 65°C. Trước khi bắt đầu bảo quản và sau 1, 2 và 3 tháng bảo quản, các mẫu được thu gom và phân trăm cặn S-flurbiprofen trong từng mẫu được đo để đánh giá tính ổn định.

Bảng 1 thể hiện công thức của các mẫu và làm thế nào phân trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi theo thời gian khi các mẫu được bảo quản trong các điều kiện được đề cập ở trên. Dữ liệu trong bảng 1 so sánh các biên dạng theo thời gian của phân trăm cặn S-flurbiprofen trong các trường hợp mà hoạt chất được trộn với lượng xác định các este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric được liệt kê trên bảng. Các biên dạng theo thời gian của phân trăm cặn S-flurbiprofen cũng được mô tả trên các Fig 1 và 2.

Bảng 1

| Các thành phần               | Ví dụ                   |       | Ví dụ so sánh |       |       |       |       |       |
|------------------------------|-------------------------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 1                       | 2     | 1             | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
|                              | Nồng độ (% trọng lượng) |       |               |       |       |       |       |       |
| S-flurbiprofen               | 27,36                   | 27,36 | 27,36         | 27,36 | 27,36 | 27,36 | 27,36 | 27,36 |
| Dầu bạc hà                   | 24,76                   | 24,76 | 24,76         | 24,76 | 24,76 | 24,76 | 24,76 | 24,76 |
| Propylen glycol dicaprylat   | 47,88                   | -     | -             | -     | -     | -     | -     | -     |
| Glyxerin tricaprat           | -                       | 47,88 | -             | -     | -     | -     | -     | -     |
| Propylen glycol monocaprylat | -                       | -     | 47,88         | -     | -     | -     | -     | -     |

|                                                                            |                      |             |      |      |      |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sorbitan monolaurat                                                        |                      |             | -    | -    | -    | 47,88 | -     | -     | -     | -     |
| Etylen glycol monolaurat                                                   |                      |             | -    | -    | -    | -     | 47,88 | -     | -     | -     |
| Decaglyxeryl monolaurat                                                    |                      |             | -    | -    | -    | -     | -     | 47,88 | -     | -     |
| Hexaglyxeryl monolaurat                                                    |                      |             | -    | -    | -    | -     | -     | -     | 47,88 | -     |
| Glyxerin monocaprylat                                                      |                      |             | -    | -    | -    | -     | -     | -     | -     | 47,88 |
| Tổng                                                                       |                      |             | 100  | 100  | 100  | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   |
| Tỉ lệ của este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric với S-flurbiprofen |                      |             | 1,75 | 1,75 | 1,75 | 1,75  | 1,75  | 1,75  | 1,75  | 1,75  |
| Phần trăm cặn của S-flurbiprofen (%)                                       | Được bảo quản ở 50°C | Sau 1 tháng | 89,1 | 97,4 | 85,1 | 87,7  | 81,4  | 80,9  | 79,1  | 81,3  |
|                                                                            |                      | Sau 2 tháng | 86,1 | 88,6 | 77,5 | 79,6  | 73,1  | 71,0  | 67,2  | 67,8  |
|                                                                            |                      | Sau 3 tháng | 77,7 | 81,4 | 65,4 | 67,4  | 63,5  | 59,5  | 57,3  | 55,6  |
|                                                                            | Được bảo quản ở 65°C | Sau 1 tháng | 77,9 | 80,3 | 64,6 | 70,1  | 63,2  | 58,1  | 56,8  | 55,4  |
|                                                                            |                      | Sau 2 tháng | 68,4 | 70,2 | 49,0 | 58,0  | 50,2  | 44,0  | 40,8  | 39,5  |
|                                                                            |                      | Sau 3 tháng | 59,8 | 68,7 | 37,0 | 43,9  | 40,8  | 33,7  | 30,8  | 29,2  |

Este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric được chứa trong các mẫu của ví dụ 1 là propylen glycol dicaprylat có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol, trong đó este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric được chứa trong các mẫu của ví dụ 2 là glyxerin tricaprat có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin. So sánh với các ví dụ của các ví dụ so sánh 1-6 chứa este axit béo mạch trung bình rượu polyhydric trong đó chỉ một axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol hoặc glyxerin, các mẫu của các ví dụ 1 và 2 duy trì phần trăm cặn S-flurbiprofen cao đáng kể thậm chí sau khi bảo quản 3 tháng, thí nghiệm chỉ giảm một cách từ từ trong phần trăm cặn S-flurbiprofen.

Propylen glycol dicaprylat mà chỉ gây ra một sự giảm từ từ trong phần

trăm cặn S-flurbiprofen được nghiên cứu sâu hơn trong các trường hợp mà hàm lượng của nó thay đổi từ 0,45 đến 3,50 lần trọng lượng của S-flurbiprofen. Bảng 2 thể hiện các công thức của các mẫu và phần trăm cặn S-flurbiprofen thay đổi như thế nào theo thời gian khi các mẫu được bảo quản trong các nhiệt độ được đề cập ở trên. Các biên dạng theo thời gian của phần trăm cặn S-flurbiprofen cũng được mô tả trên Fig. 3 và 4.

Bảng 2

| Các thành phần                                         |                      |             | Ví dụ                   |       |       |       |       |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                                        |                      |             | 3                       | 4     | 1     | 5     | 6     |
|                                                        |                      |             | Nồng độ (% trọng lượng) |       |       |       |       |
| S-flurbiprofen                                         |                      |             | 42,46                   | 35,97 | 27,36 | 22,08 | 18,50 |
| Dầu bạc hà                                             |                      |             | 38,43                   | 32,56 | 24,76 | 19,97 | 16,74 |
| Propylen glycol dicaprylat                             |                      |             | 19,11                   | 31,47 | 47,88 | 57,95 | 64,76 |
| Tổng                                                   |                      |             | 100                     | 100   | 100   | 100   | 100   |
| Tỉ lệ của propylen glycol dicaprylat to S-flurbiprofen |                      |             | 0,45                    | 0,87  | 1,75  | 2,62  | 3,50  |
| Phần trăm cặn của S-flurbiprofen (%)                   | Được bảo quản ở 50°C | Sau tháng 1 | 88,0                    | 91,1  | 89,1  | 94,4  | 94,0  |
|                                                        |                      | Sau tháng 2 | 81,7                    | 89,6  | 86,1  | 91,8  | 92,0  |
|                                                        |                      | Sau tháng 3 | 74,7                    | 78,5  | 77,7  | 84,1  | 88,7  |
|                                                        | Được bảo quản ở 65°C | Sau tháng 1 | 73,5                    | 81,8  | 77,9  | 87,0  | 85,7  |
|                                                        |                      | Sau tháng 2 | 62,7                    | 68,9  | 68,4  | 85,7  | 77,5  |
|                                                        |                      | Sau tháng 3 | 53,2                    | 56,3  | 59,8  | 68,1  | 71,0  |

Các mẫu của các ví dụ 1 và 3 đến 6 kết hợp các phần khác nhau của propylen glycol dicaprylat với S-flurbiprofen duy trì phần trăm cặn S-flurbiprofen cao đáng kể tại tất cả các phần được thử nghiệm và thậm chí sau khi bảo quản 3 tháng, được so sánh với các mẫu so sánh. Ngoài ra, vì các phần liên quan được xác định trên đây của propylen glycol dicaprylat trở nên lớn hơn, việc giảm phần trăm cặn của S-flurbiprofen được ngăn chặn.

### Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được kết hợp trong chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, nhờ đó có thể tạo ra sản phẩm trong đó việc giảm theo thời gian hàm lượng S-flurbiprofen được ngăn chặn để cải thiện tính ổn định bảo quản của S-flurbiprofen. Cụ thể, trong chế phẩm không có nước dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen và dầu bạc hà làm chất tăng cường sự thấm qua da, có thể ngăn chặn việc giảm theo thời gian hàm lượng S-flurbiprofen.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen hoặc muối được dùng của nó, dầu bạc hà, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol là propylen glycol dicaprylat.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin là glyxerin tricaprat.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được kết hợp với lượng là từ 0,1 đến 10 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dùng của nó.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có este có hai axit béo mạch trung bình liên kết với propylen glycol và este có ba axit béo mạch trung bình liên kết với glyxerin được kết hợp với lượng là từ 0,45 đến 10 lần trọng lượng của S-flurbiprofen hoặc muối được dùng của nó.
6. Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen hoặc muối được dùng của nó, dầu bạc hà, và propylen glycol dicaprylat.
7. Chế phẩm dùng để sử dụng bên ngoài chứa S-flurbiprofen hoặc muối được dùng của nó, dầu bạc hà, và glyxerin tricaprat.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này là chế phẩm không có nước.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chế phẩm này là băng dán.

Fig.1

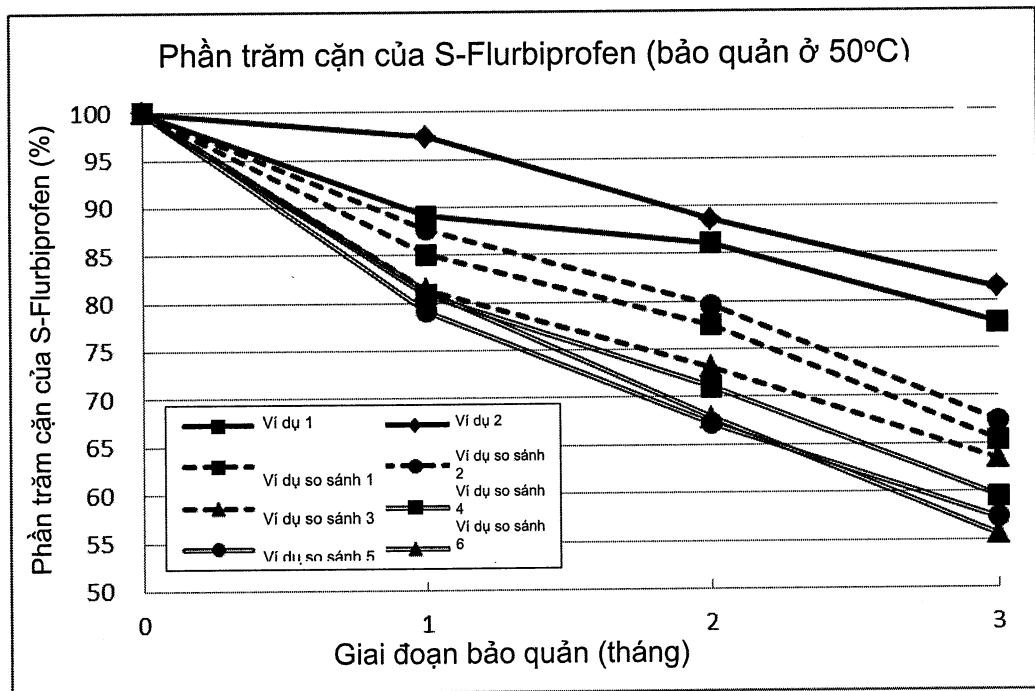


Fig.2

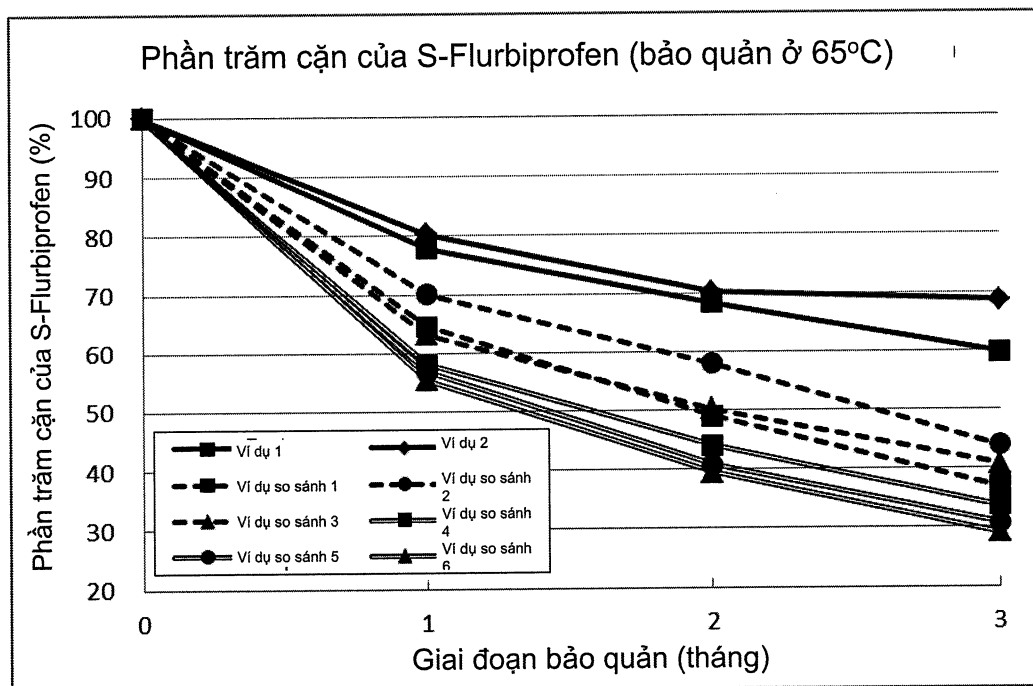


Fig.3

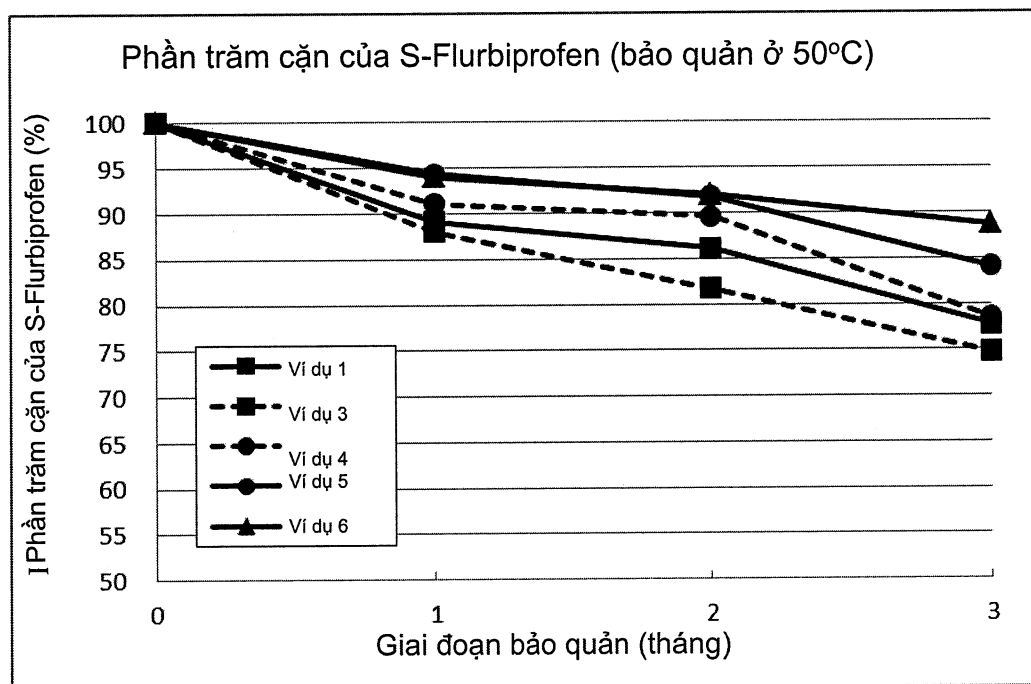


Fig.4

