



(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)



1-0026008

(51)⁷ A61K 31/135; A61K 9/06; A61K
31/542; A61K 31/167; A61K 31/4402

(13) B

(21) 1-2015-00708

(22) 03/03/2015

(30) 2014-042543 05/03/2014 JP

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/09/2015 330A

(73) LION CORPORATION (JP)

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

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

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

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

(57) Sáng chế đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa dược chất có cấu trúc đặc biệt, khác biệt ở chỗ, độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở 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 và cảm giác ẩm tuyệt vời. Kem y tế này chứa các thành phần: (A) dược chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic; (B) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20; và (C) rượu oleylic.

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 cấu trúc đặc biệt.

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, kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu thường không ổn định. Thực tế, do chưa có phương pháp ngăn ngừa giảm độ nhớt khi bảo quản ở nhiệt độ thấp (-5°C), nên độ nhớt của kem y tế thường bị giảm, không duy trì được cấu trúc dạng kem, và khó đạt được độ ổn định bảo quản. Ngoài ra, thông thường kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu không có khả năng bám thành lớp mỏng trên da và cảm giác ẩm.

Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa thành phần (A) dược chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic và dẫn xuất của nó thường không ổn định.

Tài liệu Patent 1: JP-A 2001-151662.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa dược chất có cấu trúc đặc biệt, khác biệt ở chỗ độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở 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 và cảm giác ẩm tuyệt vời.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích 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 khả năng bám thành lớp mỏng trên da rất cao và cảm giác ẩm tuyệt vời bằng cách kết hợp đồng thời các thành phần (A) dược chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic và dẫn xuất của nó, (B) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20, và (C) rượu oilylic.

Sáng chế đề xuất kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa các thành phần (A) được chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic và dẫn xuất của nó; (B) dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20; và (C) rượu oleylic.

Tốt hơn nếu, kem y tế theo sáng chế có tỷ lệ khối lượng giữa thành phần B và thành phần C (tỷ lệ B/C) nằm trong khoảng từ 2 đến 20.

Kem y tế theo sáng chế có thể còn chứa thành phần (D) polyetylen glycol.

Kem y tế theo sáng chế có thể còn chứa thành phần (E) sáp ở thể rắn ở nhiệt độ 25°C.

Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu theo sáng chế chứa được chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic và dẫn xuất của nó, khác biệt ở chỗ độ nhớt của kem y tế này không bị giảm và ổn định khi bảo quản ở 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 và cảm giác ẩm tuyệt vời.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

(A) Được chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic và dẫn xuất của nó

Các dược chất này có tác dụng trị ngứa, chống viêm. Các dược chất này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dược chất. Trong số đó, crotamiton, clopheniramin, điphenhydramin và ufenamat được ưu tiên.

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 0,5% đến 15% khối lượng, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.

(B) Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen có số mol etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 20

Thành phần B có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dầu thầu dầu. Ví dụ cụ thể 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.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và cảm giác ẩm, tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần B với hàm lượng ít nhất bằng 4% khối lượng. Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, tốt hơn nếu hàm lượng của thành phần B không lớn hơn 16% khối lượng. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần B nằm trong khoảng từ 6% đến 14% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 8% đến 12% khối lượng.

(C) Rượu oleylic

Khi kem y tế chứa thành phần C, thì độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và khả năng bám thành lớp mỏng trên da được cải thiện. Ví dụ, 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 dược chất và phá vỡ cấu trúc của kem y tế. Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần C với hàm lượng ít nhất bằng 0,5% khối lượng. Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp, tốt hơn nếu hàm lượng của thành phần C không lớn hơn 5% khối lượng. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần C nằm trong khoảng từ 1% đến 4% khối lượng.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp, tốt hơn nếu tỷ lệ khối lượng giữa thành phần B và thành phần C (tỷ lệ B/C) nằm trong khoảng từ 2 đến 20, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 10, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 7.

(D) Polyetylen glycol

Để tiếp tục cải thiện độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và khả năng bám thành lớp mỏng trên da, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần (D) polyetylen glycol. Tốt hơn nếu trọng lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 4000 đến 40000, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 6000 đến 20000, và còn

tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10000 đến 20000. Trọng lượng phân tử trung bình được xác định theo phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, tái bản lần thứ 16.

Tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần D với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 10% khối lượng. Khi hàm lượng thành phần D bằng 0,5% khối lượng hoặc cao hơn, độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp tiếp tục được cải thiện, nhưng độ ổn định độ nhớt không được tiếp tục cải thiện khi bổ sung thành phần D ở hàm lượng lớn hơn 10% khối lượng.

(E) Sáp ở thể rắn ở nhiệt độ 25°C

Để tiếp tục cải thiện độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và cảm giác ẩm, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa sáp ở thể rắn ở nhiệt độ 25°C. Ví dụ cụ thể về sáp ở thể rắn ở nhiệt độ 25°C bao gồm sáp este như sáp ong, sáp Nhật Bản; sáp nến; và sáp hydrocarbon như sáp parafin, ceresin và sáp vi tinh thể. Các hợp chất này có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều sáp. Trong số đó, sáp rắn hydrocarbon ở nhiệt độ 25°C, như sáp parafin, ceresin và sáp vi tinh thể được ưu tiên, và ceresin được ưu tiên hơn.

Dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp và cảm giác ẩm, thì tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế chứa thành phần E với hàm lượng ít nhất bằng 0,1% khối lượng, và tốt hơn nếu không lớn hơn 5% khối lượng dưới góc độ về độ ổn định độ nhớt ở nhiệt độ thấp. Tốt hơn nữa nếu hàm lượng của thành phần E nằm trong khoảng từ 0,5% đến 4% khối lượng, và còn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1% đến 3% 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 được 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 được 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).

Tốt hơn nếu kem y tế theo sáng chế có độ pH ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 3 đến 6, và tốt hơn nữa 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.

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 C, chất làm ẩm, chất làm đặc, chất tạo phức chelat, chất bảo quản, thành phần dạng bột, 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, 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 C bao gồm squalan, parafin lỏng, dimethylpolysiloxan và isopropyl myristat. Tốt hơn nếu, hàm lượng của dung môi dạng lỏng khác với thành phần C 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-pyrolidon carboxylat, collagen hoà tan mạch ngắn, sản phẩm cộng hợp

của etylen oxit hoặc propylen oxit với diglyerol, chiết xuất cây dẻ 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, đextrin, 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 dinatri, 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 vonframic, axit 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 γ -sắt 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 oxycolorua được bao bằng titan oxit, talc được bao bằng titan oxit, mica màu được bao bằng titan oxit, bismuth oxycolorua, 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 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-đipropoxy-PABA etyl este, N,N-diethoxy-PABA etyl este, N,N-đimetyl-PABA etyl este, N,N-đimetyl-PABA butyl este và N,N-đimetyl-PABA etyl este); chất hấp thụ tia cực tím loại axit anthranilic (ví dụ homomentyl-N-axetylanthranylat); chất hấp thụ tia cực tím loại axit salixylic (ví dụ amyl salixylat, mentyl salixylat, homomentyl salixylat, octyl salixylat, phenyl salixylat, benzyl salixylat and 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; dibenzalazin; đianisoyl metan; 4-metoxy-4'-t-butylđibenzoylmetan; 5-(3,3-đimetyl-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 nhựa 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 C, và tùy ý cũng chứa thành phần E đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C để hòa tan các thành phần này, bổ sung pha nước (tùy ý chứa thành phần D) 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 32 và ví dụ so sánh 1 đến 6

Trong mỗi Ví dụ, pha nước chứa thành phần D, glycerol, v.v. đã được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C được bổ sung vào pha dầu chứa các thành phần từ A đến C, thành phần E, Squalan, dimethylpolysiloxan, 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.

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 sau, 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 ở nhiệt độ thấp (hai tháng ở nhiệt độ -5°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 ở nhiệt độ thấp (hai tháng ở nhiệt độ -5°C). Độ nhớt ngay sau khi bào chế và độ nhớt sau hai tháng bảo quản 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 (%) = (độ nhớt sau 2 tháng bảo quản) / độ nhớt ngay sau khi bào chế) × 100

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

7: 95% và cao hơn.

6: ít nhất bằng 90% nhưng nhỏ hơn 95%.

5: ít nhất bằng 80% nhưng nhỏ hơn 90%.

4: ít nhất bằng 70% nhưng nhỏ hơn 80%.

3: ít nhất bằng 60% nhưng nhỏ hơn 70%.

2: ít nhất bằng 50% nhưng nhỏ hơn 60%.

1: nhỏ hơn 50%, hoặc không thể định lượng (phân tách dầu - nước).

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

Cảm giác ẩm 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 cảm giác ẩm theo thang điểm nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Các kết quả được đánh giá theo tiêu chuẩn dựa trên điểm số trung bình của mười chuyên gia cảm quan.

Điểm số

6 điểm: Cảm giác ẩm rất khác biệt.

5 điểm: Cảm giác ẩm khác biệt

4 điểm: Cảm giác ẩm.

3 điểm: Cảm giác ẩm nhẹ.

2 điểm: Hơi có cảm giác ẩm, nếu có.

1 điểm: Không có cảm giác ẩm.

Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ẩm của kem y tế theo sáng chế

6: Trung bình bằng 5,5 hoặc cao hơn.

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

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

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

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

1: Trị số trung bình nhỏ hơn 2,0.

Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ẩm 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 6. Các kết quả được đánh giá theo tiêu chuẩn dựa trên điểm số trung bình của mười chuyên gia cảm quan.

Điểm số

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

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

4 điểm: Dễ bám thành lớp mỏng trên da.

3 điểm: Hơi 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

6: Trung bình bằng 5,5 hoặc cao hơn.

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

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

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

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

1: Trị số trung bình nhỏ hơn 2,0.

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	6	7
A	Ufenamat	5,0		5,0	0,5	1,0	10,0	15
	Crotamiton		5,0	2,0				
B	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
C	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Squalan	16,0	16,0	14,0	20,5	20,0	11,0	6,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ B/C		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 nhót độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhót (%)	80	80	81	75	80	81	74
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhót	5	5	5	4	5	5	4
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Cảm giác ấm	Điểm số	5,1	5,0	5,1	5,0	5,1	5,0	5,2
	Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ấm	4	4	4	4	4	4	4
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,1	5,1	5,0	5,0	5,1	5,1	5,0
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	4	4	4	4	4	4

Bảng 2

Thành phần (%)		Ví dụ						
		8	9	10	11	12	13	14
A	Ufenamat	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
B	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)				4,0	6,0	14,0	16,0
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (5 EO)	10,0						
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (7 EO)		10,0					
	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (20 EO)			10,0				
C	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Squalan	16,0	16,0	16,0	22,0	20,0	12,0	10,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ B/C		5,0	5,0	5,0	2,0	3,0	7,0	8,0
Dạng kem (ngay sau khi bảo chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ nhót độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhót (%)	71	75	75	68	76	75	68
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhót	4	4	4	3	4	4	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Cảm giác ấm	Điểm số	5,0	5,2	5,1	4,6	5,0	5,1	5,1
	Tiêu chuẩn đánh cảm giác ấm	4	4	4	3	4	4	4
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	5,1	5,1	5,2	5,3	5,0	5,1	4,5
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	4	4	4	4	4	4	3

Bảng 3

Thành phần (%)		Ví dụ					
		15	16	17	18	19	20
A	Ufenamat	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
B	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
C	Rượu oleylic	0,5	1,0	1,5	3,3	4,0	5,0
	Squalan	17,5	17,0	16,5	14,7	14,0	13,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ B/C		20	10	6,7	3,0	2,5	2,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ nhót độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhót (%)	67	74	80	81	75	68
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhót	3	4	5	5	4	3
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Cảm giác ấm	Điểm số	5,2	5,4	5,3	5,4	5,2	5,3
	Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ấm	4	4	4	4	4	4
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	4,5	5,0	5,1	5,0	5,1	5,1
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	3	4	4	4	4	4

Bảng 4

Thành phần (%)		Ví dụ			
		21	22	23	24
A	Ufenamat	5,0	5,0	5,0	5,0
B	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	10,0	10,0	10,0	10,0
C	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0
D	Polyetylen glycol (macrogol 20000)		0,5	2,0	10,0
	Polyetylen glycol (macrogol 6000)	2,0			
	Squalan	14,0	15,5	14,0	6,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0
Tỷ lệ B/C		5,0	5,0	5,0	5,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ nhớt độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	85	85	91	90
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	5	5	6	6
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Cảm giác ẩm	Điểm số	5,2	5,2	5,1	5,2
	Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ẩm	4	4	4	4
Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	6,2	6,2	6,6	6,6
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	5	5	5	5

Bảng 5

Thành phần (%)		Ví dụ							
		25	26	27	28	29	30	31	32
A	Ufenamat	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
	Crotamiton								5,0
	Điphenhydramin							1,0	
	Điphenhydramin hydroclorua								2,0
B	Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (10 EO)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
C	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
D	Polyetylen glycol (macrogol 20000)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		2,0	2,0
E	Ceresin	0,1	1,0	3,0	5,0		1,0	1,0	1,0
	Sáp ong					1,0			
	Squalan	13,9	13,0	11,0	9,0	13,0	15,0	10,0	8,0
	Đimetylpolysiloxan								1,0
	Glycerol								2,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,0	100,0
Tỷ lệ B/C		5,0	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	Tốt
Độ nhớt độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	94	98	98	93	93	92	96	95
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	6	7	7	6	6	6	7	7
	Dạng kem	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Cảm giác ẩm	Điểm số	6,1	6,8	6,8	6,7	6,3	6,6	6,8	6,8
	Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ẩm	5	6	6	6	5	5	6	6
Khả năng bám thành	Điểm số	6,5	6,5	6,6	6,5	6,6	5,1	6,6	6,5

	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	5	5	5	5	5	4	5	5
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Bảng 6

Thành phần (%)		Ví dụ so sánh					
		1	2	3	4	5	6
A	Ufenamat		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
B	Dầu thầu dầu hydroxyetylen (10 EO)	10,0				10,0	10,0
	Dầu thầu dầu hydroxyetylen (60 EO)			10,0			
	Polyoxyetylen oleyl ete (2 EO)				10,0		
C	Rượu oleylic	2,0	2,0	2,0	2,0		
	Octyl dodecanol						2,0
	Squalan	21,0	26,0	16,0	16,0	18,0	16,0
	Nước tinh khiết	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0	67,0
Tổng cộng		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Dạng kem (ngay sau khi bào chế)		Tốt	Phân tách dầu - nước	Phân tách dầu - nước	Tốt	Tốt	Tốt
Độ nhớt độ ổn định (-5°C)	Tỷ lệ duy trì độ nhớt (%)	52	-	-	55	45	48
	Tiêu chuẩn đánh giá độ ổn định độ nhớt	2	1	1	2	1	1
	Dạng kem	Không tốt	Phân tách dầu - nước	Phân tách dầu - nước	Không tốt	Không tốt	Không tốt
Cảm giác ẩm	Điểm số	4,4	Không thể đánh giá	Không thể đánh giá	4,8	4,4	4,4
	Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác ẩm	3	-	-	3	3	3

Khả năng bám thành lớp mỏng trên da	Điểm số	4,6	Không thể đánh giá	Không thể đánh giá	4,5	3,4	4,6
	Tiêu chuẩn đánh giá khả năng bám thành lớp mỏng trên da	3	-	-	3	2	3

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.

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.

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.

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

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

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

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

Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (7 EO) (HLB = 6,0):

HCO-7, from Nihon Emulsion Co., Ltd. cung cấp.

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

NIKKOL HCO-5, 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.

Dầu thầu dầu hydropolyoxyetylen (60 EO) (HLB = 14,0):

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

Squalan:

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

Macrogol 20000:

Macrogol 20000 (trọng lượng phân tử trung bình = 20000), do Sanyo Chemical Industries, Ltd. cung cấp.

Macrogol 6000:

Macrogol 6000 (trọng lượng phân tử trung bình = 6000), do Sanyo Chemical Industries, Ltd. cung cấp.

Ceresin:

Ceresin N tinh khiết, do Nikko Rika Corporation cung cấp

Rượu oleylic:

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

Octyl dodecanol:

Kalcol 200GD, do Kao Corporation cung cấp.

Sáp ong:

sáp ong tinh khiết đã khử mùi, do Cerarika Noda Co., Ltd. cung cấp.

Dimethylpolysiloxan:

KF-96A-10CS, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. cung cấp.

Glyxerin:

JP Glyxerin, do Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd. cung cấp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kem y tế dạng nhũ tương nước trong dầu chứa các thành phần:

(A) dược chất được chọn từ nhóm bao gồm crotamiton, điphenhydramin và muối của nó, clopheniramin và muối của nó, isothipendyl và muối của nó, ufenamat, và axit glycyrrhetic;

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

(C) rượu oleylie.

2. Kem y tế theo điểm 1, trong đó kem y tế này có tỷ lệ khối lượng giữa thành phần B và thành phần C (tỷ lệ B/C) nằm trong khoảng từ 2 đến 20.

3. Kem y tế theo điểm 1 hoặc 2, trong đó kem y tế này còn chứa thành phần (D) polyetylen glycol.

4. Kem y tế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó kem y tế này còn chứa thành phần (E) sáp ở thể rắn ở nhiệt độ 25°C.