



(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)



1-0027345

(51)⁷ A61K 9/70

(13) B

(21) 1-2015-03712

(22) 12/03/2014

(86) PCT/FR2014/050554 12/03/2014

(87) WO2014/140475 18/09/2014

(30) 13 52269 14/03/2013 FR

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/12/2015 333A

(73) HCP HEALTHCARE ASIA PTE. LTD (SG)

3 Biopolis Drive, #01-13/14 Synapse Building, SG - (138623), Singapore

(72) DESFORGES, Sophie (FR).

(74) Công ty TNHH Sở hữu công nghiệp Sao Bắc Đẩu (SAO BAC DAU IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM KHU TRÚ TẠO MÀNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VỀ DA

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm tạo màng dùng để áp dụng lên da, biểu bì hoặc niêm mạc chứa ít nhất hai loại hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một loại có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 và loại còn lại có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000, ít nhất một chất làm dẻo, ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ, khác biệt ở chỗ: a) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, b) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, c) chất làm dẻo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, d) dung môi vô cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, e) dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng dùng để áp dụng lên da, biểu bì hoặc niêm mạc, chế phẩm này chứa ít nhất hai loại hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một loại có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 và loại còn lại có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000, ít nhất một chất làm dẻo, ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ. Khi áp dụng lên da, biểu bì hoặc niêm mạc, các dung môi bay hơi và chế phẩm hình thành lớp màng rắn bảo vệ lên da, biểu bì hoặc niêm mạc, có thể tốt hơn là được sử dụng trong điều trị các bệnh về da, cụ thể là bệnh trứng cá.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm tạo màng có thể được hình thành ở pha trong nước hoặc ở pha dung môi. Thông thường, chúng hiện diện dưới dạng chất lưu mà áp dụng được lên da, biểu bì hoặc niêm mạc qua trung gian là vật áp dụng thích hợp, như bình xịt, bút lông, con lăn, bay quét, dao màu hoặc bút. Nước hoặc dung môi duy trì sự bay hơi khi tiếp xúc với da, biểu bì hoặc niêm mạc theo cách hình thành lớp màng rắn mà bảo vệ da, biểu bì hoặc niêm mạc, trong đó các thành phần cấu thành thâm nhập theo cách rất giới hạn trong da, biểu bì hoặc niêm mạc. Các chế phẩm này thể hiện ưu điểm bảo vệ mô để tránh nhiễm khuẩn để cho da thoáng mát.

Các chế phẩm tạo màng được tạo thành chủ yếu từ dung môi bao gồm hydroxypropylxenluloza đã được mô tả trong kỹ thuật hiện nay.

Ngoài ra, patent Mỹ số US 5,081,158 mô tả chế phẩm tạo màng được tạo thành chủ yếu từ hydroxypropylxenluloza (HPC), dung môi bay hơi và axit carboxylic yếu. Chế phẩm này được dùng, cụ thể là, cho niêm mạc và cụ thể là có mặt trong phương pháp điều trị viêm loét niêm mạc.

Tuy nhiên, các chế phẩm được mô tả trong patent này thể hiện nhiều nhược điểm. Thời gian duy trì của chúng, cụ thể là gây khó khăn khi chúng

được áp dụng lên da. Lớp màng hình thành không có tính thẩm mỹ với sự thể hiện là đứt gãy rất nhanh.

Ngoài ra, lớp màng hình thành là không mềm, không phù hợp để được hút bám vào và theo cùng với các chuyển dịch của da và còn gây ra khó chịu.

Vẫn có nhu cầu mong muốn phát triển chế phẩm tạo màng mà có thể che phủ vùng da, cuối cùng là hình thành lớp màng liên tục, mềm, dễ chịu và đủ dày. Sản phẩm theo sáng chế có thể tốt hơn là được áp dụng trên vùng da có các chuyển dịch, kéo căng hoặc kéo dài, cụ thể là cùng với khuôn mặt hoặc các khớp xương.

Nhu cầu khám phá ra tổ hợp của ít nhất hai loại chất hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một chất có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 và chất còn lại có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000, ít nhất một chất làm dẻo, ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ ở tỷ lệ cụ thể, để thu được chế phẩm hình thành lớp màng đồng nhất lên da thể hiện sự duy trì tốt theo thời gian, trong đó khía cạnh thẩm mỹ được cải thiện. Ngoài ra, khi kết hợp dung môi vô cơ với một dung môi hữu cơ, để thu được chế phẩm trong đó thời gian làm khô để hình thành lớp màng nhanh và khi mà được áp dụng cho da tổn thương, mức gây ra chứng đau còn lại chấp nhận được.

Vẫn có nhu cầu ở việc thiết lập cơ sở mới cho chế phẩm tạo màng để cho sự duy trì tốt theo thời gian, thỏa mãn khả năng chống cọ xát. Các lớp màng này không những mềm mà còn mang lại mức dễ chịu đủ cho người sử dụng, cụ thể là khi chế phẩm được áp dụng trên vùng đi theo các chuyển dịch, kéo căng hoặc kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm khu trú tạo màng chứa ít nhất hai loại hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một loại có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 và loại còn lại có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000,

ít nhất một chất làm dẻo, ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ, khác biệt ở chỗ:

- (a) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,
- (b) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,
- (c) chất làm dẻo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,
- (d) dung môi vô cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,
- (e) dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “chế phẩm khu trú” là để chỉ chế phẩm dùng để áp dụng lên da, biểu bì hoặc niêm mạc.

Tốt hơn là, hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử cao hơn 800.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Tốt hơn nữa là, hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Polyme tạo màng

Ngoài hai loại hydroxypropylxenluloza, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các polyme tạo màng khác. Theo sáng chế, thuật ngữ "polyme tạo màng", là để chỉ polyme có đủ khả năng tự hình thành riêng hoặc với sự có mặt của chất hỗ trợ để tạo lớp màng, lớp màng liên tục và bám dính lên phần đỡ, cụ thể là lên da, niêm mạc hoặc biểu bì.

Trong số các polyme lấy làm ví dụ, có thể kể đến các polyme tổng hợp, dạng gốc hoặc dạng trùng hợp, các polyme có nguồn gốc tự nhiên và tổ hợp của chúng.

Các polyme có nguồn gốc tự nhiên có thể là, ví dụ, gồm guar, gồm arabic, alginat, gồm xanthan, gelatin, chitosan, silicat, silic hydrat, các polyme xenluloza khác với hydroxypropylxenluloza cũng như các dẫn xuất của các polyme này.

Các polyme xenluloza có thể được chọn từ hydroxypropylmetylxenluloza, các ete của xenluloza, các este của xenluloza, các nitroxenluloza, axetat của xenluloza, axetobutytrat của xenluloza, axetopropionat của xenluloza, etyl xenluloza, các dẫn xuất xenluloza hòa tan hoặc không hòa tan trong nước, và tổ hợp của chúng.

Các polyme tạo màng có thể được chọn theo cách tương tự từ polyuretan, polyeste, polyeste amit, polyamit, polyure, các polyme vinylic, các polyme acrylic, polyvinylbutyral, nhựa alkyl, nhựa tạo thành từ các sản phẩm ngưng tụ của aldehyt như nhựa arylsulfonamit formaldehyt, nhựa aryl-sulfonamit epoxy, nhựa etyltosylamit, nhựa axetophenon/formaldehyt, copolyme của PolyVinylMetyl ete và của anhydrit maleic (PVM/MA) và tổ hợp của chúng.

Các polyme vinylic có thể dẫn đến trùng hợp cùng loại (monome) hoặc đồng trùng hợp của các monome được chọn từ este vinylic như axetat của vinyl, neodecanoate của vinyl, pivalat của vinyl, benzoat của vinyl và t-butyl benzoat của vinyl và các monome styren như styren và alpha-metyl styren.

Các polyme acrylic có thể là các polyme đồng nhất của axit acrylic, các co-polyme của axit acrylic, các polyme đồng nhất của axit metacrylic hoặc các co-polyme của axit metacrylic.

Chất làm dẻo

Chế phẩm tạo màng theo sáng chế chứa ít nhất một chất làm dẻo. Cụ thể là, có thể kể đến, riêng hoặc ở trong tổ hợp, các chất làm dẻo thông dụng, như:

- rượu béo như octyldodecanol, 2-butyloctanol, 2-hexyl decanol, 2-undexylpentadecanol, rượu oleic;
 - glycol và các dẫn xuất của chúng, như glyxerin, dietylen glycol etylete, dietylen glycol metylete, dietylen glycol butylete hoặc gồm cả dietylen glycol hexylete, etylen glycol etylete, etylen glycol butylete, etylen glycol hexylete;
 - axit béo như axit oleic, axit linoleic, axit linolenic;
 - este của glycol như triaxetin (hoặc triaxetat của glyxeryl);
 - các dẫn xuất của propylen glycol và cụ thể là propylen glycol phenylete, propylen glycol diaxetat, dipropylen glycol etylete, tripropylen glycol metylete, propylen glycol butylete;
 - este của axit, cụ thể là carboxylic, như xitrat, phtalat, adipat, cacbonat, tartrat, phosphat, sebacat và cụ thể là este của axit monocarboxylic như isononanoat của isononyl, erucat của oleyl hoặc neopentanoat của octyl-2-doxexyl;
 - các dẫn xuất oxyetylen, như dầu oxyetylen, cụ thể là dầu thực vật, như dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu hạnh, dầu canola (dầu colza-từ cây cải dầu), dầu phỉ (hạt dẻ), dầu đào lạc, dầu lanh, dầu cây cỏ mồ hôi, dầu gai, dầu jojoba, dầu hướng dương, dầu mầm lúa mỳ, dầu ngô và/hoặc của mầm ngô, dầu lạc, dầu lê tàu (bơ), dầu rum, dầu cải dầu, dầu oliu, dầu Argan, dầu hướng dương, dầu hạt nho, dầu đậu nành, dầu hồ đào, dầu hạt bầu, dầu cọ, dầu dừa, và tổ hợp của chúng. Tương tự, dầu có thể là dẫn xuất của dầu từ các loại thực vật trên đây. Dầu có thể được hydro hóa hoặc không, peroxyt hóa hoặc không;
- và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất làm dẻo được chọn từ nhóm bao gồm glycol, cụ thể là glyxerin. Thực tế là, glyxerin thể hiện ưu điểm làm mềm

lớp màng, tạo ẩm cho da (hoặc niêm mạc) và thuận lợi để phân tán (các) hoạt chất khi chế phẩm được giữ lại.

Hàm lượng chất làm dẻo có thể nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo trọng lượng, và cụ thể là từ 2 đến 5% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Các dung môi

Các chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ.

Các dung môi này cho phép hòa tan một phần hoặc toàn bộ các thành phần của chế phẩm và tham gia vào việc hình thành lớp màng lên da khi áp dụng lên.

Đối với dung môi hữu cơ có thể sử dụng trong sáng chế, có thể kể đến:

- các xeton như metyletylxeton, metylisobutylxeton, diisobutylxeton, isophoron, xyclohexanon, axeton;

- rượu như etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, rượu diaxeton, 2-butoxyetanol, xyclohexanol;

- các ete của propylen glycol như motenetylete của propylen glycol, axetat của motenetyl ete của propylen glycol, mono n-butyl ete của dipropylen glycol;

- este như axetat của etyl, axetat của metyl, axetat của propyl, axetat của n-butyl, axetat của isopentyl;

- các ete như dietylete, dimetylete hoặc diclodietylete; và

- tổ hợp của chúng.

Dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn là từ 50 đến 70% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi hữu cơ là loại bay hơi.

"Dung môi hữu cơ bay hơi", là để chỉ một dung môi hữu cơ dễ bay hơi khi tiếp xúc với da ít nhất 1 giờ, ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển.

Dung môi hữu cơ bay hơi là dạng lỏng ở nhiệt độ môi trường, thể hiện cụ thể là áp suất của hơi không bằng 0 ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển, cụ thể là thể hiện là áp suất của hơi nằm trong khoảng từ 0,13Pa đến 40.000Pa (10^{-3} đến 300mmHg), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,3 đến 8000Pa (0,01 đến 60mmHg).

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu lỏng ở nhiệt độ môi trường như etanol, isopropanol, rượu diaxeton, 2-butoxyetanol, xyclohexanol và tổ hợp của chúng, và tốt hơn là etanol.

Dung môi vô cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, tốt hơn là từ 20 đến 40% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Dung môi vô cơ tốt hơn là nước.

Nhu cầu không đòi hỏi theo cách có lợi là, khi kết hợp hai dung môi này theo tỷ lệ, thì sẽ gặp phải vấn đề giữa thời gian làm khô và chúng đau phải chịu khi áp dụng chế phẩm lên da tổn thương. Thực tế là, etanol thể hiện ưu điểm là bay hơi nhanh nhưng gây ra đau khi áp dụng. Khi bổ sung nước theo tỷ lệ này, việc làm giảm đau cuối cùng là có thời gian làm khô chấp nhận được (cụ thể là dưới 120 giây).

Các kết quả tốt hơn thu được khi tỷ lệ dung môi hữu cơ/dung môi vô cơ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 8, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 4.

Một ưu điểm khác của việc sử dụng tổ hợp dung môi hữu cơ và dung môi vô cơ đó là có thể hòa tan nhiều thành phần như, ví dụ, các thành phần hoạt hóa. Chất phụ gia

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng, ví dụ nước hoa, chất tạo mùi thơm, phẩm màu, chất màu, chất dưỡng ẩm, chất lưu biến, chất bảo quản, các vitamin, tinh dầu và các chất hoạt hóa, cụ thể là được chọn từ chất kháng khuẩn, chất sát khuẩn, chất kháng virus, chất chống nấm, thuốc làm giảm đau, chất chống viêm, chất thúc đẩy làm lành vết thương,

chất giữ ẩm, chất làm mất sắc tố, chất làm tiêu lớp sừng, chất thúc đẩy tái cấu trúc, chất gây tê và chất chống nắng.

Cụ thể là, các thành phần hoạt tính có thể được đưa vào trong chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn từ:

- chất kháng khuẩn như Polymyxin B, penixilin (Amoxycilline), axit clavulanic, tetraxyclin, minoxyclin, clotetraxyclin, aminoglycosit, Amikacin, Gentamicin, Neomycin, bạc và muối của chúng (Sulfadiazin bạc), vi khuẩn lợi sinh.

- chất sát khuẩn như thủy ngân thiolat natri, eosin, clohexidin, borat của phenyl thủy ngân, nước oxy, rượu ngọt của Dakin, triclosan, biguanit, hexamidin, bạc hà, Lugol, Povidon iot, Merbromin, Clorua của Benzalkoni và của Benzethoni, etanol, isopropanol;

- chất kháng virus như Aciclovir, Famciclovir, Ritonavir;

- chất chống nấm như polyen, Nystatin, Amphotéricine B, Natamycin, imidazol (Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol, Bifonazol, Butoconazol, Fenticonazol, Isoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Thiabendazol, Tioconazol), triazol (Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol, Posaconazol, Voriconazol), alylamin, Terbinafin, Amorolfi, Naftifi, Butenafin;

- Flucytosin, Griseofulvin, Caspofungin, Micafungin;

- thuốc làm giảm đau như Paraxetamol, Codein, Dextropropoxyphen, Tramadol, Morphin và các dẫn xuất của chúng, Corticoit và các dẫn xuất của nó;

- chất chống viêm như Glucocorticoit, chất chống viêm không steroid, Aspirin, Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Diclofenac, Aceclofenac, Ketorolac, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Naproxen, Indometacin, Naproxcinod, Nimesulit, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Phenylbutazon, axit niflumi, axit mefenami;

- chất thúc đẩy làm lành vết thương như Retinol, Vitamin A, Vitamin E, N-axetyl-hydroxyprolin, dịch chiết của Centella Asiatica, đu đủ, silic, tinh dầu bạc hà, niaouli, romarin, lá chè và của cây xô thơm, axit hyaluronic, oligosacarit polysulfat tổng hợp có từ 1 đến 4 đơn vị mạch như muối kali sucroza octasulfat, chất muối sucroza octasulfat hoặc sucralfat, Allantoin;

- chất giữ ẩm như axit hyaluronic, ure, glyxerol, axit béo, chất điều biến sự khuếch tán tăng cường của nước, dầu thực vật, chitosan, một số đường trong đó sorbitol, bơ và chất sáp;

- chất làm mất sắc tố như axit kagic (Kojic Acid SL®-Quimasso (Sino Lion)), Arbutine (Olevatin®-Quimasso (Sino Lion)), hỗn hợp palmitoylpropyl natri và chiết xuất từ cây súng màu trắng (Sepicalm®-Seppic), undexylenoyl phenylalanin (Sepiwhite®-Seppic), dịch chiết của cây cam thảo thu được bằng cách lên men nấm cúc và etoxydiglycol (Gatuline Whitening® - Gattefosse), axit octadecendioit (ODA White®-Sederma), alpha-arbutin (Alpha-arbutin®, SACI-CFPA (Pentapharm)), dịch chiết trong nước của feuil Arctophylos Uva Ursi (Melfade-J®-SACI-CFPA (Pentapharm)), hỗn hợp phức thực vật Gigawhite® (SACI-CFPA (Alpaflor)), diaxetylboldin (Lumiskin®-Sederma), dịch chiết của quýt Nhật (Melaslow®-Sederma), hỗn hợp dịch chiết của chanh được làm giàu axit xitric và dịch chiết của dưa chuột (Uninontan®U-34-Unipex), hỗn hợp dịch chiết của Rumex occidentalis và của vitamin C (Tyrostat® 11-Unipex), oligopeptit (Melanostatine 5®-Unipex), dipalmitatekojic (KAD-15®-Quimasso (Sino Lion)), phức có nguồn gốc tự nhiên Vegewhite® của LCW, dịch chiết của mầm lúa mỳ (Clariskin® II-Silab), etyldiamintriaxetat (EDTA);

- chất làm tiêu lớp sừng như axit xalixylic, xalixylat của kẽm, axit ascorbic, axit alpha hydroxyl hóa (axit glycolic, lactic, malic, xitric, tarttric), dịch chiết của Erable bạc, Griottier, Tamarinier, ure, thuốc đắp retinoit Keratoline® (Sederma), proteaza thu được bằng cách lên men của Bacillus Subtilis, sản phẩm Linked-Papain® (SACI-CFPA), đu đủ (phân tạo thành enzym protein của quả đu đủ);

- chất thúc đẩy tái cấu trúc (ví dụ chất tái cấu trúc của biểu bì) như các dẫn xuất của silic, vitamin E, cây cúc trắng Camomile, canxi, dịch chiết của cây mộc tặc, sản phẩm của Lipeste de Soie;

- chất gây tê như benzocain, lidocain, dibucain, clohydrat của pramoxin, bupivacain, mépivacain, prilocain, etidocain;

- chất chống nắng, như các chất có tác dụng lọc hóa học (Oxybenzon, Sulisobenzon, Dioxybenzon, Tinosorb S®, Avobenzon, p-metoxyxinamat của 2-etoxyetyl, Uvinul® A+, Mexoryl® XL, Metoxyxinamat hoặc octinoxat của octyl, Salixylat hoặc octisalat của octyl, octyl triazon hoặc Uvinul® T 150, xalixylat của metyl, meradimat, enzacamene, MBBT hoặc Tinosorb® M, xyanophenylcinamat của octylouParsol® 340, Axit para-aminobenzoic, Ensulizol, Parsol® SLX hoặc Polysiloxan-15 hoặc Benzylidenemalonatepolysiloxan, xalixylat của trietanolamin hoặc xalixylat của trolamin, Mexoryl® SX hoặc axit terephthalylidendicamphosulfonic) và các chất lọc khoáng (oxit của kẽm, dioxit titan, cao lanh, ichtyol).

Theo cách được ưu tiên, khi chế phẩm được sử dụng trong điều trị mụn trứng cá, thì nó bao gồm chất sừng hóa, tốt hơn là axit xalixylic kết hợp với chất thúc đẩy làm lành vết thương, tốt hơn là tinh dầu lá chè.

Như được chỉ ra trên đây, chế phẩm theo sáng chế có mặt ở dạng lỏng cho mục đích được áp dụng với sự trợ giúp vật áp dụng thích hợp, như bút lông, dao màu, lọ (bình) xịt, con lăn, bay quét hoặc bút.

Sử dụng chế phẩm

Các chế phẩm theo sáng chế được dùng để áp dụng lên da, biểu bì hoặc niêm mạc. Tốt hơn là, chúng có thể được sử dụng cho vết thương hoặc vết sẹo, có nguyên nhân là do tai nạn, bệnh hoặc hậu quả sau can thiệp phẫu thuật, vết bỏng, phỏng da (mụn nhỏ ở biểu bì), căng rạn hoặc nứt nẻ, trong điều trị các bệnh về da như, theo cách ví dụ, mụn trứng cá, thủy đậu, bệnh zona, sùi đỏ mặt, bỏng độ 1, chàm, tăng sắc tố mô, bệnh da do ánh sáng, bạch biến, khô da, loạn

chuyển hóa pocphirin, vết rạn, bệnh vảy nến, các vết cắn của côn trùng, mụn rộp, viêm loét niêm mạc.

Sáng chế đề xuất chế phẩm đích như được xác định dưới đây để sử dụng trong việc bảo vệ hoặc điều trị vết thương, vết sẹo, vết bỏng, phỏng da (mụn nhỏ ở biểu bì), bệnh nấm ở da, căng rạn, nứt nẻ, mụn trứng cá, thủy đậu, bệnh zona, sùi đỏ mặt, chàm, tăng sắc tố mô, bệnh da do ánh sáng, bạch biến, khô da, loạn chuyển hóa pocphirin, vết rạn, bệnh vảy nến, các vết cắn của côn trùng, mụn rộp, viêm loét niêm mạc.

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất chế phẩm như được xác định dưới đây để sử dụng trong phương pháp điều trị mụn trứng cá.

Mụn trứng cá là một loại viêm da ở nang lông tuyến bã nhờn (tuyến tiết bã nhờn, ở chân lông) với việc hình thành nhân mụn trứng cá.

Mụn trứng cá là một bệnh của da và chính xác hơn ở các nang lông tuyến bã nhờn. Do bệnh này, kênh ở nang lông bị tắc bởi bã nhờn và các tế bào chết, kéo theo các tổn thương khác nhau dẫn đến khi giữ lại bã nhờn, viêm hoặc nhiễm trùng (nhiễm khuẩn) ở các nang lông tuyến bã nhờn.

Propionibacterium acnes là một vi khuẩn sống bình thường, ở mọi nơi trên thế giới, trong các nang. Nó không gây ra nhiễm trùng (nhiễm khuẩn), nhưng viêm trầm trọng ở nang do có sự tiếp cận bã nhờn, ở nguồn gốc nốt đỏ.

Trong số các điều trị đã biết, có thể kể đến các loại kem bôi hoặc thuốc mỡ. Chúng được tạo thành chủ yếu từ benzoyl peroxit và có bán ở nơi bán sản phẩm (không phải là thuốc) (không cần phải theo đơn). Ít nhất chúng cũng có hiệu quả như chất kháng sinh và có vẻ như hoạt hóa hơn như phân keo cục bộ trong hình thành viêm. Benzoyl peroxit có thể được kích thích ở các nồng độ cao, dạng sau này không hiệu quả hơn ở các nồng độ kém hơn. Có các sản phẩm tấn công vi khuẩn (*Propionibacterium acnes*), theo cách khác với việc trộn các vật qua trung gian gây viêm, như nicotinamit, phân tử có trong tự nhiên trong nhiều đồ ăn. Mặt khác, kẽm cho phép giảm việc tiết bã nhờn. Phân keo cục bộ có hiệu quả trong hình thành viêm và trên nhân mụn trứng cá. Tuy vậy, chúng

kích thích khởi đầu điều trị, đôi khi với chàm (hiếm khi), nhạy quang. Chúng gây ra quái thai (sự hình thành lỗi có thể xảy ra của thai trước khi sinh) và cần phải có phương pháp phòng ngừa cho phụ nữ.

Khi áp dụng chế phẩm theo sáng chế cho những chỗ phát ra ở da đến những dấu hiệu đầu tiên cho thấy tổn thương, nó có thể giới hạn việc hình thành các nhân mụn trứng cá, các nốt sần, mụn mủ hoặc các nốt nổi cục. Do được áp dụng sau khi hình thành các nhân mụn trứng cá, chế phẩm theo sáng chế thể hiện việc hạn chế hình thành các nốt sần, mụn mủ hoặc các nốt nổi cục.

Cuối cùng và tương tự, lớp màng thu được với các chế phẩm theo sáng chế cho phép thuận lợi cho việc tạo sẹo các nhân mụn trứng cá, các nốt sần, mụn mủ và các nốt nổi cục.

Phương pháp điều trị thẩm mỹ

Tương tự, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị thẩm mỹ da, phương pháp này bao gồm ít nhất việc áp dụng chế phẩm theo sáng chế đối với các khuyết tật ở da trong tất cả 24 giờ để cải thiện vẻ bề ngoài của da.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa chi tiết hơn trong các ví dụ không giới hạn được mô tả dưới đây.

Các ví dụ từ 1 đến 19 về các chế phẩm theo sáng chế và các chế phẩm so sánh

Quá trình tiến hành các ví dụ từ 1 đến 19 được thực hiện theo quy trình sau đây:

Các hoạt chất (ví dụ 19) được bổ sung vào etanol, duy trì khuấy trong khoảng thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung nước và glyxerin (luôn kèm khuấy).

Hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 (Klucel GF, JF hoặc LF) được bổ sung thêm vào tổ hợp sau đó để kèm khuấy tiếp trong khoảng thời gian khoảng một giờ (các ví dụ từ 2 đến 5, từ 7 đến 17).

Khi các loại hydroxypropylxenluloza đã được kết hợp tốt, bổ sung hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử lớn (Klucel MF) sau đó để kèm khuấy trong khoảng thời gian khoảng hai giờ.

Sau khi dùng khuấy, để nghỉ khoảng 12 giờ để cho phép hydroxypropylxenuloza kết thúc phình ra trước khi đặt điều kiện thành phẩm.

			Các ví dụ so sánh từ 1 đến 7						
			Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Tên thương mại	Nhà sản xuất/Nhà cung cấp	Tên INCI	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng
Klucel MF	HERCULES	HPC (*)	5	2	2	2	2	6	
Klucel GF	HERCULES	HPC (*)			3				
Klucel JF	HERCULES	HPC (*)				3			
Klucel LF	HERCULES	HPC (*)					3		6
Glyxerin 4810	Sigma- Aldrich	glyxerol	0	0	0	0	0	0	0
Etanol tuyệt đối	Than Brabant	Rượu	70	72	70	70	70	69	69
Nước			25	26	25	25	25	25	25

* HPC = Hydroxypropyl-xenuloza

Thử nghiệm duy trì theo thời gian của các chế phẩm tạo màng

Nhóm gồm 10 người tham gia thử nghiệm các chế phẩm của các ví dụ so sánh từ 1 đến 7 theo các chỉ tiêu sau:

- Việc hình thành lớp màng và cảm giác bảo vệ sau khi làm khô
- Sự duy trì của lớp màng ở 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ và 8 giờ

Những người tham gia được triệu tập vào buổi sáng, họ dùng lên má với các chế phẩm bằng thanh phết của các ví dụ từ 1 đến 7 (1, 3, 5 và 6 trên má phải và 2 và 4 và 7 trên má trái).

Thời gian đánh giá	Vấn đề	Các ví dụ so sánh 1 và 6	Ví dụ so sánh 2	Các ví dụ so sánh từ 3 đến 5	Ví dụ so sánh 7
Ngay sau khi bôi	Việc hình thành và dấu hiệu của lớp màng	Các chế phẩm khó lắng, quá nhớt không khô	90% số người không nhận thấy lớp màng sau khi làm khô	100% số người nhận thấy lớp màng sau khi làm khô, Lớp màng rời rạc	100% số người cảm thấy chế phẩm khó dùng do độ nhớt của nó quá yếu. Không đủ sản phẩm lắng lại để nhận thấy lớp màng sau khi áp dụng
sau 1 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	100% không có	50 đến 70% có 30 đến 50% ở mức co lại lớp màng do nó có sự bong ra quá mạnh	-
	Dấu hiệu của lớp màng	-	Không có	Lớp màng vẫn có mặt nhưng bong ra trên các viên mép và sự có mặt của đứt gãy	-
sau 2 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	-	80 đến 90% Không 10 đến 20% Có	-
	Dấu hiệu của lớp	-	-	Các lớp màng này được biết	-

	màng			đến là tự rơi được biết đến là bị co lại do quá bong ra hoặc quá đứt gãy với khía cạnh thiếu thấm mỹ. Lớp màng còn lại thực sự là đứt gãy mạnh	
sau 4 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	-	Các lớp màng này bị rơi hoặc bị co lại	--
	Dấu hiệu của lớp màng	-	-	-	-
sau 8 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	-	-	-
	Dấu hiệu của lớp màng	-	-	-	-

Các chế phẩm so sánh thu được với polyme đơn lẻ còn được biết đến là quá nhớt để cho phép việc áp dụng chấp nhận được (ví dụ 1 và 6), được biết đến là không để lại lớp màng đủ dày để nhận thấy được (ví dụ 2 và 7).

Hỗn hợp hai Klucel ở các mức độ khác nhau (các ví dụ từ 3 đến 5) cho phép hình thành lớp màng mà người tham gia cảm giác được về vật lý nhưng không giữ đủ khoảng thời gian do nó bị đứt gãy và bị bong ra trên các viền mép kéo theo sự rút lại tự nhiên những người tham gia.

Có thể điều chế các chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm so sánh, theo phương pháp được mô tả trên đây:

			Các ví dụ 8 đến 13					
			Ví dụ so sánh 8	Ví dụ 9 theo sáng chế	Ví dụ 10 theo sáng chế	Ví dụ 11 theo sáng chế	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Tên thương mại	Nhà sản xuất/Nhà cung cấp	Tên INCI	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng
Klucel MF	HERCULES	HPC (*)	2	1	1	1	1	1
Klucel GF	HERCULES	HPC (*)		5				
Klucel JF	HERCULES	HPC (*)			5			
Klucel LF	HERCULES	HPC (*)				5	5	5
Glyxerin 4810	Sigma- Aldrich	glyxerol	3	3	3	3	15	0,3
Etanol tuyệt đối	Than Brabant	Rượu	70	67	67	67	58	69
Nước			25	24	24	24	21	24,7

* HPC = Hydroxypropyl-xenluloza

Thử nghiệm duy trì theo thời gian của các chế phẩm tạo màng

Nhóm gồm 10 người tham gia thử nghiệm các chế phẩm các ví dụ 8 đến 13 theo các chỉ tiêu sau:

- Việc hình thành lớp màng và cảm giác bảo vệ sau khi làm khô
- Sự duy trì của lớp màng ở 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ và 8 giờ
- Dấu hiệu của lớp màng hình thành

Những người tham gia được triệu tập vào buổi sáng, họ dùng lên má với các chế phẩm bằng thanh phết 8 đến 13 (8, 10 và 12 trên má phải và 9, 11 và 13 trên má trái).

Thời gian đánh giá	Vấn đề	Ví dụ so sánh 8	Các ví dụ từ 9 đến 11 theo sáng chế	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Ngay sau khi bôi	Việc hình thành và dấu hiệu của lớp màng	Không có cảm giác về sự có mặt của lớp màng	Việc hình thành lớp màng mềm và rất rời rạc	Lớp màng không khô và vẫn còn đính. Sự rút lại ngay lập tức	Việc hình thành lớp màng rời rạc sau khi làm khô
sau 1 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	100% lớp màng vẫn có mặt	-	90% lớp màng có mặt 10% lớp màng co lại do quá bong ra
	Dấu hiệu của lớp màng	-	Lớp màng rời rạc, mềm và dễ chịu	-	Lớp màng đứt gãy và bong ra trên các viên mép
sau 2 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	100% lớp màng vẫn có mặt	-	90% lớp màng co lại do thiếu thẩm mỹ hoặc quá bong ra
	Dấu hiệu của lớp màng	-	Lớp màng rời rạc, mềm và dễ	-	Lớp màng đứt gãy, màu trắng,

			chịu		bong ra trên bề mặt lớn
sau 4 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	100 đến 90% lớp màng vẫn có mặt	-	100% lớp màng không có mặt
	Dấu hiệu của lớp màng	-	Lớp màng rời rạc, mềm và dễ chịu	-	-
sau 8 giờ	Sự có mặt của lớp màng	-	80 đến 70% lớp màng vẫn có mặt	-	-
	Dấu hiệu của lớp màng	-	Lớp màng rời rạc, mềm và dễ chịu.	-	-

Các chế phẩm chứa glycerin cho phép duy trì tuyệt vời theo thời gian của các lớp màng hình thành (các ví dụ từ 9 đến 11).

Glycerin với chỉ có mức độ của hydroxypropylxenluloza không cho phép hình thành lớp màng bảo vệ (ví dụ 8).

Nồng độ nâng cao về glycerin cản trở lớp màng khô, nó vẫn còn dính (ví dụ 12).

Nồng độ quá yếu của glycerin không cho phép làm cho lớp màng mềm, chính nó bị đứt gãy và rơi nhanh (ví dụ 13).

Có thể điều chế các chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm so sánh, theo phương pháp được mô tả trên đây:

			Các ví dụ từ 14 đến 18				
			Ví dụ so sánh 14	Ví dụ 15 theo sáng chế	Ví dụ 16 theo sáng chế	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ 18 theo sáng chế
Tên thương mại	Nhà sản xuất/ Nhà cung cấp	Tên gọi theo INCI	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng	% trọng lượng
Klucel MF	HERCULE S	HPC (*)	1	1	1	1	1
Klucel GF	HERCULE S	HPC (*)					
Klucel JF	HERCULE S	HPC (*)					
Klucel LF	HERCULE S	HPC (*)	5	5	5	5	5
Glyxerin 4810	Sigma- Aldrich	glyxerol	3	3	3	3	3
Etanol tuyệt đối	Than Brabant	Rượu	24	40	80	90	60
Nước			67	51	11	1	31

* HPC = Hydroxypropyl-xenluloza

Thử nghiệm về thời gian làm khô của các chế phẩm tạo màng và đau khi áp dụng

Nhóm gồm 6 người có mặt da với bàn tay bị viêm nhẹ do lạnh tham gia thử nghiệm các chế phẩm các ví dụ từ 14 đến 18 theo các chỉ tiêu sau:

- Thời gian làm khô lớp màng
- Đau khi áp dụng

Những người tham gia được triệu tập buổi sáng, được áp dụng lên bàn tay với các chế phẩm bằng thanh phết 14 đến 18 (14, 16 và 18 trên bàn tay phải và 15 và 17 trên bàn tay trái).

Các kết quả được thể hiện trong bảng sau:

Đánh giá		Ví dụ so sánh 14	Ví dụ 15 theo sáng chế	Ví dụ 16 theo sáng chế	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ 18 theo sáng chế
Thời gian làm khô	>5 phút	6/6	1/6			
	2 phút đến 5 phút		4/6	1/6		1/6
	< 2 phút			5/6	6/6	5/6
Đau khi áp dụng	Đau không chấp nhận được			2/6	4/6	
	Đau rõ rệt nhưng chấp nhận được		4/6	3/6	2/6	4/6
	Đau chấp nhận được	6/6	2/6	1/6		2/6
	Không đau					

Việc giữ nước quá cao kết hợp với việc giữ etanol quá yếu cản trở việc làm khô của lớp màng. Thời gian làm khô > 5 phút là không chấp nhận được (ví dụ 14).

Việc giữ nước quá yếu kết hợp với việc giữ etanol quá cao có lợi cho thời gian làm khô. Tuy nhiên, việc tăng hàm lượng của nó có thể là không có lợi do việc đau phải chịu (ví dụ 17).

Cuối cùng, cần phải làm thích ứng sự kết hợp của hai yêu cầu mong đợi này. Các ví dụ 15, 16 và 18 còn đề xuất thỏa thuận tốt hơn, ví dụ 18 đưa ra các kết quả tốt hơn trong số tất cả các chế phẩm tham gia thử nghiệm.

Ví dụ 19			
Tên thương mại	Nhà sản xuất/ Nhà cung cấp	Tên gọi theo INCI	% trọng lượng
Klucel MF	HERCULES	hydroxypropylxenluloza	1,5
Klucel LF	HERCULES	hydroxypropylxenluloza	4
Glyxerin 4810	Sigma-Aldrich	glyxerol	3
Etanol tuyệt đối	Than Brabant	Rượu	60,5
Nước			30,7
Axit xalixylic	Rhodia	Axit salixylic	0,15
Tinh dầu lá chè		Teatreeoil Australia	0,15

Hỗn hợp hai thành phần hoạt tính: axit xalixylic với 0,15% và tinh dầu lá chè với 0,15% thể hiện hiệu quả rõ rệt trên *Propionobacteracnes* gốc theo tiêu chuẩn NF EN 1040 tháng tư năm 2006 với cùng cách trung hòa:

Polysorbat 80	30,0g
Saponin	30,0g
L-Histidin	1,0g
Lexitin	3,0g
Natri thiosulfat	5,0g
Natri clorua	8,5g
Trypton	1,0g
Nước tinh khiết	1000,0ml

Tiệt trùng ở lò hấp ở nhiệt độ $121 \pm$ từ 0 đến 3°C trong khoảng thời gian ít nhất 15 phút.

Nguyên liệu cấy được sử dụng là $2,2.10^8$ UFC/mL có nguồn gốc từ *Propionibacterium acnes* CIP 53.117T.

Việc kết hợp pha trộn cho các chế phẩm tham gia thử nghiệm trên đây đối với các đặc tính hình thành lớp màng, duy trì theo thời gian, làm khô nhanh và không gây đau nhiều trên da bị xây xát đặt ra mối quan tâm đặc biệt trong điều trị các nốt mụn trứng cá.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm khu trú tạo màng chứa ít nhất hai loại hydroxypropylxenluloza, trong đó ít nhất một loại có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 và loại còn lại có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000, ít nhất một chất làm dẻo, ít nhất một dung môi hữu cơ và ít nhất một dung môi vô cơ, khác biệt ở chỗ:

a) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,

b) hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 20% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,

c) chất làm dẻo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,

d) dung môi vô cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm,

e) dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 80% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

2. Chế phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 800.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, và hydroxypropylxenluloza có trọng lượng phân tử thấp hơn 400.000 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, chất làm dẻo được chọn từ nhóm bao gồm glycol, cụ thể là glyxerin.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 70% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dung môi vô cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 40% trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu lỏng ở nhiệt độ môi trường như etanol, isopropanol, rượu diaxeton, 2-butoxyetanol, xyclohexanol và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là etanol.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa chất phụ gia được dụng, như nước hoa, chất tạo mùi thơm, phẩm màu, chất màu, chất dưỡng ẩm, chất lưu biến, chất bảo quản, các vitamin, tinh dầu, chất kháng khuẩn, chất sát khuẩn, chất kháng virus, chất chống nấm, thuốc làm giảm đau, chất chống viêm, chất thúc đẩy làm lành vết thương, chất giữ ẩm, chất làm mất sắc tố, chất làm tiêu lớp sừng, chất thúc đẩy tái cấu trúc, chất gây tê và chất chống nắng.
8. Chế phẩm theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa chất làm tiêu lớp sừng, tốt hơn là axit xalixylic kết hợp với chất thúc đẩy làm lành vết thương, tốt hơn là tinh dầu lá chè.