



(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)



1-0027944

(51)^{2020.01} A61K 36/81; A61P 17/00; A61K 31/415; (13) B
A61K 31/4174; A61K 31/695; A61K
31/7048; A61K 33/30; A61K 36/28;
A61K 36/48; A61K 36/886; A61K
38/56; A61K 45/06; A61K 9/00; A61K
9/06; A61K 31/14; A61K 31/164

(21) 1-2017-04556 (22) 17/04/2015
(86) PCT/EP2015/058451 17/04/2015 (87) WO 2016/165783 20/10/2016
(45) 25/04/2021 397 (43) 26/02/2018 359A
(73) EURODRUG LABORATORIES B.V. (NL)
Regulusweg 11 2516 AC The Hague, Netherlands
(72) ASSANDRI, Alessandro (IT).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA ÍT NHẤT MỘT CHẤT ỨC CHẾ PROTEAZA VÀ ÍT NHẤT MỘT HOẠT CHẤT, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY DÙNG ĐỂ PHÒNG VÀ/HOẶC ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG DA

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza, chất này có thể có nguồn gốc khác nhau như từ thực vật, trái cây, cám gạo, hạt đậu đũa, đậu tương hoặc khoai tây và ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin, dimethicon, *aloe vera*, hoặc *calendula*, dùng để phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do nước tiểu và/hoặc phân gây ra và làm chất phụ trợ để phục hồi da. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm nêu trên kết hợp với các hoạt chất khác dùng để phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do proteaza trong phân gây ra và làm chất phụ trợ để phục hồi da. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm nêu trên dùng để điều trị các tổn thương da.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và ít nhất một hoạt chất bổ sung, và được phẩm chứa chế phẩm này dùng để phòng và/hoặc điều trị tổn thương da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng phát ban do tã lót là dạng phổ biến của da bị viêm (chứng viêm da) xuất hiện dưới dạng mảng da màu đỏ trên mông của trẻ em và cũng xuất hiện dưới dạng chứng viêm da quanh hậu môn ở người trưởng thành mắc chứng tiểu tiện không tự chủ và/hoặc đại tiện không tự chủ, bệnh nhân là người lớn tuổi không tự chủ, bệnh nhân nằm viện trong thời gian dài, và các bệnh nhân ốm liệt giường có vết loét.

Chứng phát ban do tã lót thường có liên quan đến tình trạng tã lót bị ướt liên tục hoặc không được thay thường xuyên, chứng tiêu chảy, và việc sử dụng quần không thấm nước để mặc ngoài tã lót. Chứng phát ban do tã lót cũng có thể phát triển sau khi cho thêm thực phẩm dạng rắn vào chế độ ăn của trẻ em, khi người mẹ cho con bú ăn một số thực phẩm nhất định, khi trẻ em thay đổi từ sữa mẹ sang sữa công thức, khi thay đổi từ một loại sữa công thức này sang loại sữa công thức khác, khi mọc răng, hoặc khi trẻ em sử dụng các thuốc kháng sinh (1).

Chứng phát ban do tã lót có đặc điểm là

- các dấu hiệu trên da: chứng phát ban do tã lót được biểu hiện bởi tình trạng da ở vùng mông, đùi, bộ phận sinh dục tiếp xúc với tã lót bị dát đỏ, sưng và đau khi chạm vào, thậm chí các vùng này có thể chảy máu.

- sự thay đổi tính khí của trẻ: trẻ em mắc chứng phát ban do tã lót thường quấy khóc khi rửa hoặc chạm vào vùng da tiếp xúc với tã lót.

Chứng phát ban do tã lót ở trẻ em có thể xuất hiện không thường xuyên, bất cứ lúc nào trẻ mặc tã lót, nhưng tình trạng này phổ biến hơn ở trẻ em trong khoảng thời gian 15 tháng đầu, đặc biệt là trong khoảng thời gian từ 9 đến 12 tháng tuổi. Khi lớn hơn, trẻ nhỏ và trẻ mới biết đi cho đến bốn tuổi, thường xuất hiện ban đỏ trong khi sử

dụng tã lót ban đêm.

Việc mặc tã lót làm cho tình trạng ẩm ướt trên da và độ pH tăng lên đáng kể. Tình trạng ẩm ướt kéo dài dẫn đến làm mềm lớp sừng, là lớp ngoài, lớp bảo vệ của da. Sự giảm tính toàn vẹn về mặt vật lý làm cho lớp sừng trở nên mẫn cảm hơn với tổn thương do sự ma sát với bề mặt tã lót gây ra, và các chất kích thích cục bộ. Các chất kích thích chủ yếu trong trường hợp này là enzym proteaza và lipaza trong phân, hoạt tính của chúng tăng lên đáng kể khi độ pH tăng lên (2).

Phân chứa các enzym proteaza như trypsin, α -chymotrypsin và các enzym elastaza được tiết ra bởi tụy, vi nhung mao ở ruột non và dạ dày. Hoạt tính phân giải protein trong phân ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ cao hơn vài lần so với ở người trưởng thành (3).

Các chất ức chế proteaza là các phân tử ức chế chức năng của proteaza. Cụ thể, các chất ức chế proteaza trong phân có thể có nguồn gốc khác nhau, như từ thực vật, trái cây, cám gạo, hạt đậu đũa, đậu tương hoặc khoai tây (9, 10, 11).

Các chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây đã được bộc lộ và phân lập trong công bố đơn quốc tế số WO2008/069650, trong đó chúng đã được chứng minh là có nhiều ứng dụng quan trọng tiềm năng, chẳng hạn làm chất gel hóa hoặc chất tạo bọt trong thực phẩm hoặc sản phẩm công nghiệp hoặc trong các ứng dụng điều trị khác nhau. Ngoài ra, công bố đơn quốc tế số WO99/059623 bộc lộ việc sử dụng các chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ thực vật, như trái cây, cám gạo, hạt đậu đũa, đậu tương hoặc khoai tây, để điều trị bệnh đái tháo đường, làm giảm bệnh ung thư da, ức chế sự phát triển của vi khuẩn và để phòng hoặc điều trị tình trạng viêm da và viêm ruột hoặc ngứa da. Trong thử nghiệm *in vitro* (4), mức độ ức chế hoạt tính phân giải protein trong phân bởi protein từ khoai tây được đánh giá. Sự ức chế được tạo ra bằng cách cho thêm protein từ khoai tây trong khi tăng nồng độ từ 0,5 đến 10%, vào phân của các bệnh nhân mắc các bệnh đường ruột khác nhau và phân của trẻ em khỏe mạnh. Các mẫu protein thô và có độ tinh khiết hơn có hoạt tính ức chế proteaza được chuẩn bị từ khoai tây. Cả hai mẫu này được thử nghiệm với phân của các đối tượng có hoạt tính phân giải protein cao, các bệnh nhân làm phẫu thuật mở thông hồi tràng, các bệnh nhân làm phẫu thuật tạo túi chứa bằng hồi tràng, bệnh nhân sau khi cắt bỏ ruột kết có nối hồi tràng-hậu môn (ileoanal anastomosis: IAA) và trẻ em khỏe mạnh 4 tháng tuổi. Đã quan sát được rằng cả hai mẫu này có thể ức chế phần lớn hoạt tính của proteaza

trong mỗi mẫu phân, tuy nhiên, mẫu thứ hai có hiệu quả hơn.

Hoạt tính của protein từ khoai tây trong việc ngăn ngừa sự kích ứng da do proteaza gây ra (chứng viêm da) cũng đã được chứng minh *in vivo* trên da của những người tình nguyện (4). Trong một nghiên cứu khác ở trẻ em mắc bệnh phình đại tràng bẩm sinh sau khi phẫu thuật cắt bỏ đoạn vô hạch dài (tình trạng bệnh ảnh hưởng đến đại tràng và gây ra vấn đề về sự di chuyển của phân), với chứng viêm da nặng quanh hậu môn (severe perianal dermatitis: SPAD) do số lần đi ngoài nhiều và nồng độ proteaza trong phân do tụy tiết ra tăng lên, hiệu quả của các chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây tăng lên đối với các tình trạng bệnh ở da được đánh giá. Không quan sát thấy tác dụng phụ sau khi điều trị bằng các chất ức chế proteaza. Kết quả của nghiên cứu này gợi ý rằng các chất ức chế proteaza có thể làm giảm sự kích ứng da ở trẻ em do proteaza gây ra khó chữa theo cách khác (3).

Khoai tây, cám gạo, hạt đậu đũa và đậu tương là các sản phẩm tự nhiên được sử dụng rộng rãi trong chế độ ăn hàng ngày, do đó các phản ứng dị ứng với chất ức chế proteaza có nguồn gốc liên quan rất khó xảy ra.

Ví dụ, khả năng của các phản ứng phụ với protein từ khoai tây được đánh giá bằng cách thử nghiệm ở đối tượng có tiền sử mắc chứng quá mẫn cảm typ I và typ IV. Không bệnh nhân nào trong số 63 bệnh nhân mắc chứng viêm da tiếp xúc dị ứng (typ IV), được cho thử nghiệm với protein từ khoai tây tinh khiết, có phản ứng trên da. 13 bệnh nhân có phản ứng dị ứng với thực phẩm (typ I), bao gồm cả bệnh nhân có rối loạn trong khi tiếp xúc với khoai tây nguyên liệu và phản ứng dương tính trên da sau khi sử dụng chất chiết từ khoai tây nguyên liệu, không có phản ứng bất kỳ với da (4).

Kem chứa panthenol và dexpanthenol đã được sử dụng rộng rãi để điều trị các tổn thương (vết thương ở bề mặt) của da và niêm mạc. Dexpanthenol được chuyển hóa trong mô thành axit pantothenic, một thành phần của coenzym A. Coenzym A có tác dụng xúc tác trong các bước đầu tiên của quá trình tổng hợp axit béo và sphingolipit là các chất rất quan trọng của hai lớp lipid trong lớp sừng và tính toàn vẹn của màng tế bào. Điều này cho phép dexpanthenol thúc đẩy đáng kể sự phục hồi của lớp hàng rào bảo vệ da và sự dưỡng lớp sừng, trong khi làm giảm mức độ thô ráp và viêm da (5).

Kẽm oxit là chất sát khuẩn nhẹ được sử dụng qua đường khu trú trong nhiều ứng dụng điều trị khác nhau. Nó là thành phần có hoạt tính đủ để bảo vệ da khỏi tình trạng nhiễm khuẩn mà không gây ra phản ứng phụ, vì thế, chất này được sử dụng ở

dạng bột, kem và pomat, đặc biệt là dùng được cho trẻ sơ sinh. Việc sử dụng kẽm oxit này là một ứng dụng chính của kẽm và giá trị của nó theo khía cạnh này là đã được biết từ lâu.

Benzalkoni clorua được sử dụng làm hoạt chất trong nhiều sản phẩm tiêu dùng. Trong dược phẩm, nó có thể được dùng làm chất bảo quản, chất vệ sinh, chất sát khuẩn và chất khử khuẩn trong các sản phẩm chăm sóc cơ thể, sản phẩm dùng cho da, tóc và sản phẩm mỹ phẩm. Hệ số an toàn của benzalkoni clorua cho phép sử dụng nó trong nhiều sản phẩm vệ sinh da mà không cần rửa sạch sau khi sử dụng và khăn lau vệ sinh của trẻ em. Benzalkoni đã được sử dụng trong nhiều sản phẩm dùng cho chứng phát ban do tã lót.

Xetrimit là chất khử khuẩn amoni bậc bốn có các đặc tính thông thường của chất hoạt động bề mặt cation. Chất này có tác dụng hữu ích trong việc phòng và điều trị chứng phát ban do tã lót, có tác dụng ức chế sự phát triển của sinh vật sản sinh ra amoniac thường có liên quan với tình trạng này (7).

Clotrimazol được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn trên da do nấm ngoài da (ví dụ, loài *trycophyton*), nấm men (ví dụ, loài *candida*), mốc và nấm khác gây ra. Các bệnh này bao gồm bệnh nhiễm giun tròn (*tinea*), viêm quanh móng, bệnh lang ben, bệnh nấm và hăm kẽ, cũng như chứng phát ban khi dùng tã lót do nấm, viêm âm hộ do nấm *Candida* và viêm quy đầu do nấm *Candida*. Clotrimazol có phổ tác dụng chống nấm rộng *in vitro* và *in vivo*, bao gồm cả nấm ngoài da, nấm men, mốc, v.v.. Cơ chế tác dụng của clotrimazol là chất kìm hãm nấm hoặc chất diệt nấm, tùy thuộc vào nồng độ của clotrimazol ở vị trí nhiễm khuẩn.

Nystatin là chất kháng sinh chống nấm thuộc nhóm polyen làm cản trở tính thấm màng tế bào của nấm mốc cảm bằng cách liên kết với sterol, chủ yếu là ergosterol. Nystatin được sử dụng để phòng và điều trị bệnh nấm *Candida* ở da. Chất này có cả tác dụng kìm hãm nấm và diệt nấm đối với khoảng rộng nấm men và nấm giống như nấm men (8).

Dimethicon và các hợp chất silicon khác là các chất đẩy nước và có sức căng bề mặt thấp. Chúng được sử dụng trong các chế phẩm dùng làm lớp ngăn cách qua đường khu trú, chẳng hạn, đối với chứng phát ban do tã lót, để bảo vệ cho da đối với các chất kích thích tan trong nước (8).

Chất chiết từ *Aloe vera* được sử dụng rộng rãi trong ngành mỹ phẩm, được bán

trên thị trường do có đặc tính làm trẻ hóa, làm liền hoặc làm dịu da. Lá *Aloe vera* chứa gel trong suốt thường được sử dụng dưới dạng pomat dùng qua đường khu trú, ví dụ, dùng cho bệnh viêm xương-khớp, bong, cháy nắng và bệnh vảy nến. Gel *Aloe vera* có thể được tìm thấy trong hàng trăm sản phẩm dùng cho da, bao gồm cả dạng nước xức và kem chống nắng. Nhiều ứng dụng của *Aloe vera* làm cho nó trở thành thành phần rất hữu dụng để điều trị cho da đa năng và là thành phần hữu ích làm chất đồng phụ trợ do đặc tính làm liền và làm dịu da trong các sản phẩm dùng qua đường khu trú cho chứng phát ban do tã lót.

Các loài *Calendula* đã được sử dụng theo cách truyền thống trong ẩm thực và thảo dược. Hoa của nó được dùng để làm ngừng chảy máu cho vết cắt và vết thương, ngăn ngừa sự nhiễm khuẩn và làm liền vết thương nhanh chóng. *Calendula* đã được chứng minh là giúp làm liền vết thương nhanh hơn, có thể bằng cách làm tăng lượng máu và oxy đến vùng bị bệnh để giúp cho cơ thể phát triển mô mới. Loài này cũng được dùng để cải thiện hiệu quả dưỡng da và độ săn chắc của da. Dầu *Calendula officinalis* được dùng làm chất kháng viêm và thuốc làm liền vết thương và cũng được sử dụng qua đường khu trú để điều trị bệnh trứng cá, làm giảm mức độ viêm, kiểm soát sự chảy máu, và làm dịu mô bị kích ứng. Bằng chứng cho thấy kem hoặc pomat *calendula* có hiệu quả trong việc điều trị chứng viêm da do bức xạ là hạn chế. Do tác dụng kháng viêm của nó, đặc tính làm dịu và làm liền vết thương, *calendula* là thành phần hữu ích trong các chế phẩm để điều trị chứng phát ban do tã lót dùng qua đường khu trú.

Ngày nay, việc điều trị chứng viêm do phân gây ra chủ yếu dựa trên việc tạo ra lớp bảo vệ cho da, ví dụ, bằng cách bôi pomat trên cơ sở lipit, chứa các chất phụ gia như kẽm hoặc nhôm, để tạo ra lớp ngăn cách, hoặc bằng cách bôi chất kháng viêm thông thường, nghĩa là chất corticosteroid dùng qua đường khu trú.

Ngoài ra, chất ức chế proteaza từ khoai tây đã được chứng minh là có hoạt tính hữu hiệu trong việc làm trung hòa hoạt tính của enzym proteaza của tuyến tụy để ngăn ngừa sự tổn thương da ở chứng phát ban do tã lót.

Tuy nhiên, khi được sử dụng một mình, tất cả các thành phần trong số các thành phần nêu trên chỉ làm giảm mức độ biểu hiện của các triệu chứng lâm sàng của chứng phát ban do tã lót.

Do đó, rõ ràng là cần có một hoặc nhiều chế phẩm có hiệu quả trong việc phòng

và/hoặc điều trị các tổn thương da do chứng phát ban do tã lót gây ra và làm chất phụ trợ để phục hồi da, ở trẻ em và các bệnh nhân là người trưởng thành khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã bất ngờ phát hiện được rằng chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và ít nhất một hoạt chất bổ sung được sử dụng trong chứng phát ban do tã lót, có hiệu quả đặc biệt trong việc phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do các enzym proteaza trong nước tiểu và/hoặc phân gây ra và dùng làm chất phụ trợ để phục hồi da.

Cụ thể, đã chứng minh được rằng chế phẩm chứa chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây và một hoặc nhiều hoạt chất có lợi thế bất ngờ và tích cực, so với khi sử dụng các thành phần riêng rẽ, trong việc phòng và hoặc điều trị chứng phát ban do tã lót ở trẻ em và các bệnh nhân khác.

Hiệu quả của chế phẩm nêu trên cao hơn đáng kể so với hiệu quả quan sát được khi sử dụng một thành phần cho cùng mục đích điều trị, điều này chứng minh tác dụng hiệp đồng bất ngờ của chế phẩm theo sáng chế.

Cũng có thể quan sát được hiệu quả nêu trên khi chế phẩm này được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác. Ví dụ, đã quan sát được rằng chế phẩm chứa chất ức chế proteaza, benzalkoni clorua và xetrimet, kết hợp hiệu quả bảo vệ của chất ức chế proteaza đối với da với khả năng ức chế sự phát triển của sinh vật sản sinh ra amoniac của benzalkoni clorua và xetrimet thường liên quan đến chứng phát ban do tã lót.

Do đó, các thành phần của chế phẩm cùng nhau có khả năng đặc biệt để:

- ức chế nguyên nhân gây ra chứng phát ban do tã lót (nghĩa là proteaza), nhờ đó ngăn ngừa sự gây tổn thương thêm đối với da của trẻ em hoặc bệnh nhân.
- thúc đẩy sự phục hồi lớp ngăn cách cho da và làm ẩm da để làm dịu và làm liền da.

Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và ít nhất một hoạt chất được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin dimethicon, *aloe vera*, *calendula*, các muối được dùng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chế phẩm đã mô tả trên đây cùng với các tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dùng.

Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm theo sáng chế chứa chế phẩm

nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005% đến 40%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20%, trong đó tỷ lệ % nêu trên được tính so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ trong lĩnh vực này, các ký hiệu và thuật ngữ khoa học khác được sử dụng ở đây được dự định có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Trong một số trường hợp, các thuật ngữ có nghĩa như thường được hiểu được định nghĩa ở đây để làm rõ và/hoặc để dễ dàng tham khảo; do đó, việc đưa các định nghĩa này vào đây không được hiểu là thể hiện sự khác biệt đáng kể so với các định nghĩa thường được hiểu trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá dược được dụng/chấp nhận được về mặt dược lý” ở đây để chỉ chất này không có tác dụng dược lý bất kỳ và không tạo ra các phản ứng phụ khi được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn nếu là người. Các tá dược được dụng/chấp nhận được về mặt dược lý là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và đã được mô tả, chẳng hạn trong tài liệu: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, xuất bản lần thứ 6 năm 2009, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ “muối hoặc dẫn xuất dược dụng” ở đây để chỉ các muối hoặc dẫn xuất có hiệu quả và đặc tính sinh học của hợp chất được tạo muối và không tạo ra phản ứng phụ khi được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn nếu là người. Các muối dược dụng có thể là muối vô cơ hoặc hữu cơ; ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: cacbonat, clorua, hydrobromua, sulphat, hydrosulphat, xitrat, maleat, fumarat, trifloaxetat, 2-naphtalensulphonat, và para-toluensulphonat. Thông tin thêm về các muối dược dụng có thể được tìm thấy trong tài liệu *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các dẫn xuất dược dụng bao gồm este, ete và N-oxit.

Các thuật ngữ “bao gồm”, “có”, “kể cả” và “chứa” cần được hiểu là các thuật ngữ mở (tức là có nghĩa là “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”) và cần được cho là cũng cung cấp cơ sở cho các thuật ngữ như “chủ yếu bao gồm”, “bao gồm chủ yếu là”,

"bao gồm" hoặc "gồm".

Các thuật ngữ "chủ yếu bao gồm", "bao gồm chủ yếu là" cần được hiểu là các thuật ngữ nửa giới hạn, nghĩa là không có các thành phần khác làm ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính cơ bản và đặc tính mới của sáng chế được đưa vào (do đó, các tá được tùy ý có thể được đưa vào).

Thuật ngữ "bao gồm" hoặc "gồm" cần được hiểu là thuật ngữ giới hạn.

Thuật ngữ "sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt" ở đây để chỉ việc sử dụng hợp chất thứ nhất và hợp chất thứ hai đồng thời hoặc theo cách sao cho hai hợp chất này có tác dụng đồng thời hoặc sử dụng hợp chất này sau hợp chất kia theo cách sao cho tạo ra hiệu quả điều trị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và ít nhất một hoạt chất được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin dimethicon, *aloe vera*, *calendula*, các muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm nêu trên chứa ít nhất một chất ức chế proteaza được chọn từ các chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây, chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ đậu tương, chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ trái cây, chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ thực vật hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm chứa chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây và ít nhất một hoạt chất bổ sung, được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin, dimethicon, *aloe vera*, *calendula*, các muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nữa nếu chế phẩm chứa chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ đậu tương và ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin, dimethicon, *aloe vera*, *calendula*, các muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và dexpanthenol, panthenol làm hoạt chất bổ sung, tốt hơn nữa nếu chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và kẽm oxit làm hoạt chất bổ sung, đặc biệt tốt hơn nếu chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và benzalkoni clorua làm hoạt chất bổ sung.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một chất ức chế proteaza nêu trên hoặc hỗn hợp của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến

20%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 15%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 10%, trong đó tỷ lệ % nêu trên được tính so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất bổ sung nêu trên, các muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 40%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 25%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 15%, trong đó tỷ lệ % nêu trên được tính so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Được đặc biệt ưu tiên là các chế phẩm trong đó lượng theo tỷ lệ % của chất ức chế proteaza nêu trên và của ít nhất một hoạt chất bổ sung khác nêu trên trong chế phẩm tương ứng là: 5% và 13%, hoặc 5% và 5%, hoặc 5% và 0,01%, hoặc 5% và 0,5%, trong đó tỷ lệ % nêu trên được tính so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza và ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ kẽm oxit, dexpanthenol, panthenol, benzalkoni clorua, xetrimet, clotrimazol, nystatin, dimethicon, *aloe vera*, *calendula*, các muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, dùng để phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do nước tiểu và/hoặc phân gây ra và làm chất phụ trợ để phục hồi da.

Tốt hơn, nếu các tổn thương da nêu trên là viêm đáy chậu, viêm quanh hậu môn hoặc chứng viêm da xuất hiện ở trẻ sinh non, trẻ em và các bệnh nhân là người trưởng thành khác.

Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất bổ sung khác, được chọn từ chất chống nấm, chất sát khuẩn và chất khử khuẩn, chất hoạt động bề mặt và chất khử bọt, chất làm dịu da, chất kháng viêm, chất kháng khuẩn, chất kháng histamin và chất chống oxy hóa hoặc các vitamin.

Tốt hơn, nếu các chất chống nấm nêu trên được chọn từ nystatin, clotrimazol, hydrocortison, miconazol, bromochloro-salixylanilit, metylrosanilin, tribromometacresol, axit undexylenic, polynoxylin, 2-(4-chlorphenoxy)-etanol, chlorphenesin, ticlaton, sulbentin, etyl hydroxybenzoat, haloprogin, axit salixylic, selen sulfua, xiclopirox, terbinafin, amorolfi, dimazol, tolnaftat, fluxytosin, naftifin, butenafin, tốt hơn nữa nếu là nystatin hoặc clotrimazol.

Tốt hơn, nếu các chất sát khuẩn và chất khử khuẩn được chọn từ xetrimet, axit cromoglicic, ethacridin lactat, aminoacridin, euflavin, dibrompropamidin,

chlorhexidin, propamidin, hexamidin, polihexanit, hexachlorophen, policresulen, phenol, triclosan, chloroxylenol, biphenylol, nitrofural, dequalini, chlorquinaldol, oxyquinolin, clioquinol, benzalkoni, xetrimoni, xetylpyridini, benzoxoni clorua, dodexyldimetylaroni clorua, benzethoni clorua, decamethoxin, bạc, bạc nitrat, tốt hơn nữa nếu là xetrimin hoặc benzalkoni.

Tốt hơn, nếu các chất hoạt động bề mặt và chất khử bọt nêu trên được chọn từ dimethicon hoặc simethicon, tốt hơn nữa nếu là dimethicon.

Tốt hơn, nếu các chất làm dịu da nêu trên được chọn từ *aloe vera*, *calendula*, vitamin E, retinol hoặc ergocalciferol, tốt hơn nữa nếu là *aloe vera*.

Tốt hơn, nếu các hoạt chất kháng viêm nêu trên được chọn từ *calendula* hoặc *echinacea*, tốt hơn nữa nếu là *calendula*.

Tốt hơn, nếu các hoạt chất kháng khuẩn nêu trên được chọn từ isopropylmetylphenol hoặc neomycin, tốt hơn nữa nếu là isopropylmetylphenol.

Tốt hơn, nếu các hoạt chất kháng histamin nêu trên được chọn từ mepyramin maleat, diphenhydramin, thonzylamin, thenalidin, tripeleminamin, chlorpyramin, promethazin, tolpropamin, dimetinden, clemastin, bamipin, isothipendyl, diphenhydramin, diphenhydramin metylbromua hoặc chlorphenoxamin, tốt hơn nữa nếu là mepyramin maleat hoặc diphenhydramin.

Tốt hơn, nếu các chất chống oxy hóa và/hoặc vitamin nêu trên là tocopherol axetat.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm đã mô tả trên đây cùng với các tá dược và/hoặc chất phụ trợ dược dụng.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế chứa chế phẩm nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005% đến 40%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20%, trong đó tỷ lệ % nêu trên được tính so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm nêu trên thích hợp dùng để phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do nước tiểu và/hoặc phân gây ra và làm chất phụ trợ để phục hồi da.

Tốt hơn, nếu dược phẩm nêu trên để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để phòng và/hoặc điều trị các tổn thương da do nước tiểu và/hoặc phân gây ra và dùng làm chất phụ trợ để phục hồi da.

Theo một phương án được ưu tiên, các tổn thương da nêu trên là chứng viêm đáy chậu, viêm quanh hậu môn xuất hiện ở trẻ sinh non, trẻ em hoặc bệnh nhân là người trưởng thành khác.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế cùng với các tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng được sử dụng qua đường khu trú.

Tốt hơn, nếu dược phẩm được bào chế ở dạng được chọn từ kem, pomat, gel, bột, bột, dạng phun và gạc, tốt hơn nếu là dạng kem hoặc pomat.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa chế phẩm đã bộc bộ trên đây được sử dụng hàng ngày, tốt hơn là một hoặc nhiều lần trong ngày.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm nêu trên cần được sử dụng mỗi khi thay tã lót, ít nhất là một lần mỗi ngày. Tốt hơn, nếu việc sử dụng hàng ngày có thể được thực hiện liên tục, bất cứ khi nào sử dụng tã lót.

Theo phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho người, được dự định là người trưởng thành và "quần thể trẻ em", trong đó thuật ngữ "quần thể trẻ em" xác định phần quần thể từ khi sinh ra đến 18 tuổi.

Nhằm mục đích của sáng chế, dược phẩm sẽ được bào chế theo các kỹ thuật thông thường, và có thể chứa các tá dược tương hợp được và/hoặc chất mang được dụng, ví dụ, chất gây ẩm (glyxerin), chất ổn định nhũ tương (gôm xanthan, crospolyme polyacrylat -11), các chất nhũ hóa (glyxeryl stearat, rượu xetearyl, natri stearoyl glutamat), các chất làm mềm (dexyl oleat, vazolin vàng, dimethicon) hoặc các chất bảo quản (natri benzoat), để tạo thành 100%.

Dược phẩm và việc sử dụng theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn qua các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Số liệu thử nghiệm

Các chế phẩm sau đây được điều chế.

Ví dụ 1

	% theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00

Chất ức chế proteaza	5,00
Kẽm oxit	1,00-40,00
Caprylic/capric triglycerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glycerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearoyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 2

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Belzalkoni clorua	0,10
Caprylic/capric triglycerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glycerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearoyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 3

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
--	--------------------------

Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Xetrimit	0,5
Caprylic/capric triglyxerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glyxerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearoyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 4

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Clotrimazol	1,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglyxerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glyxerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearoyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 5

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Nystatin	3,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglyxerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glyxerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 6

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Dimethicon	10,0
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglyxerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glyxerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Natri benzoat	0,50
Natri stearyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 7

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
<i>Aloe vera</i>	10,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglycerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glycerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 8

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
<i>Calendula</i>	9,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglycerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glycerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50

Natri stearyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Ví dụ 9

	Tỷ lệ % theo trọng lượng
Nước	Lượng cần thiết theo thể tích
Dexyl oleat	10,00
Dexpanthenol	5,00
Chất ức chế proteaza	5,00
Caprylic/capric triglycerit	3,00
Rượu xetearyl	3,00
Vazolin vàng	3,00
Glyxerin	2,985
Glyxeryl stearat tự nhũ hóa	2,00-2,80
Glyxeryl stearat	1,50
Crospolyme polyacrylat -11	1,00
Dimethicon	0,80
Natri benzoat	0,50
Natri stearyl glutamat	0,40-0,50
Gôm xanthan	0,30

Nghiên cứu HRIPT – nghiên cứu về hiệu quả làm giảm nguy cơ dị ứng

Mặc dù tất cả các thành phần trong các chế phẩm theo các ví dụ từ 1 đến 9 (Diapo-Care®) và các chế phẩm khác chứa chất ức chế proteaza được chọn lọc về khả năng làm giảm nguy cơ dị ứng của chúng, thử nghiệm miếng dán gây tổn thương lặp lại của Draize được cải biến được thực hiện ở 100 người tình nguyện khỏe mạnh, một trong hai giới tính và da tự đánh giá là nhạy cảm, để đánh giá khả năng gây kích ứng và mẫn cảm (6). Nghiên cứu này được thực hiện bởi công ty Princeton Consumer Research, Vương Quốc Anh với chế độ liều dùng là sử dụng chín lần dán miếng dán trong 47 giờ và một lần dán miếng dán thử nghiệm trong 47 giờ.

Nghiên cứu này được thực hiện với kem hỗn hợp chứa chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây và dexpanthenol (như được mô tả trong ví dụ 9), cũng thực hiện với kem chỉ chứa chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây (như được mô tả

trong ví dụ 9, nhưng không có dexpanthenol) làm hoạt chất để thử nghiệm khả năng dung nạp của da đối với sản phẩm và khẳng định đặc tính làm giảm khả năng dị ứng.

Các chế phẩm đã được chứng minh là an toàn và các kem có hiệu quả trong việc phòng và điều trị chứng phát ban do tã lót với tác dụng kép đặc biệt là bảo vệ cho da khỏi mắc chứng phát ban do tã lót và giúp làm liền da nếu da này đã bị tổn thương.

1. Mayo Clinic. Diaper rash. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diaper-rash/basics/definition/con-20019220>. Last viewed 12 December 2014.
2. Atherton DJ. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. *Curr Med Res Opin.* 2004 May;20(5):645-9.
3. Berger S, Rufener J, Klimek P, Zachariou Z, Boillat C. Effects of potato-derived protease inhibitors on perianal dermatitis after colon resection for long-segment Hirschsprung's disease. *World J Pediatr.* 2012 May;8(2):173-6.
4. Ruseler-van Embden JG, van Lieshout LM, Smits SA, van Kessel I, Laman JD. Potato tuber proteins efficiently inhibit human faecal proteolytic activity: implications for treatment of peri-anal dermatitis. *Eur J Clin Invest.* 2004 Apr;34(4):303-11.
5. Proksch E, Nissen HP. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat.* 2002 Dec;13 (4):173-8.
6. Princeton consumer research study No.: EURRIP1
7. Drapolene Cream SPC. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/7158>
8. Timodine Cream SPC. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17934>
9. Tashiro M, et al., Purification and characterization of trypsin inhibitor from rice bran. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1979; 25 (3): 255-264.
10. Wang J. et al. Extraction, purification and characterization of a trypsin inhibitor from cowpea seeds. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2014; 44 (1): 1-15.
11. Bijina B, et al., Protease inhibitor from *Moringa olifera* with potential for use as therapeutic drug and as seafood preservative. *Saudi Journal of Biological Science.* 2011, 18; 273-281.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa ít nhất một chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây và dexpanthenol, các muối được dụng của nó hoặc hỗn hợp của nó.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một chất ức chế proteaza có nguồn gốc từ khoai tây nêu trên hoặc hỗn hợp của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 15%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 10%.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa dexpanthenol, các muối được dụng của nó hoặc hỗn hợp của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 40%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 25%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 25%.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này chứa hoạt chất bổ sung khác được chọn từ chất chống nấm, chất sát khuẩn và chất khử khuẩn, chất hoạt động bề mặt và chất khử bọt, chất làm dịu da, chất kháng viêm, chất kháng khuẩn, chất kháng histamin và chất chống oxy hóa và/hoặc các vitamin.
5. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 cùng với các tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng.
6. Dược phẩm theo điểm 5, khác biệt ở chỗ dược phẩm này chứa chế phẩm nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20%.
7. Dược phẩm theo điểm 5 hoặc điểm 6, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng được chọn từ kem, thuốc mỡ, gel, bột, bột, dạng phun và gạc, tốt hơn là ở dạng kem hoặc thuốc mỡ.