

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài da, chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da, do đó chế phẩm này thể hiện tính thấm qua da tăng đáng kể và cảm giác dễ chịu khi sử dụng, sự kích ứng da, và tính ổn định khi bảo quản được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, axit tranexamic hoạt động như chất cầm máu khi được dùng qua đường miệng, và cũng hoạt động như chất chống đông máu, chất chống dị ứng, hoặc chất kháng viêm khi bôi ngoài da. Axit tranexamic được sử dụng dưới dạng thuốc bán theo đơn và còn được trộn trong các loại thuốc OTC. Do nó tác động đến bệnh tăng sắc tố như bệnh da đồi mồi, axit tranexamic được sử dụng để điều trị bệnh tăng sắc tố và để làm trắng da.

Trong khi đó, cần chú ý rằng axit tranexamic có nhiều vấn đề về mặt cảm giác khi sử dụng, sự kích ứng da, tính ổn định khi bảo quản, và tính thấm qua da, khi được sử dụng làm chất dùng ngoài da. Ví dụ, Patent Hàn Quốc số 1087602 chỉ ra vấn đề rằng chế phẩm dạng lỏng có độ nhớt thấp được trộn với axit tranexamic để lại cảm giác dính hoặc dày khi được bôi lên da, và cụ thể là, cảm giác này tăng đáng kể khi nhiều hơn 0,5% theo khối lượng axit tranexamic được sử dụng. Hơn nữa, Patent Hàn Quốc số 1159574 chỉ ra vấn đề rằng do khả năng kết tinh cao của axit tranexamic, các tinh thể kết tủa trong chất được trộn với axit tranexamic để dùng ngoài da bị bay hơi theo thời gian. Ngoài ra, Công bố patent Nhật số 2010-229100 chỉ ra vấn đề rằng axit tranexamic thể hiện tính thấm qua da rất thấp khi được bôi lên da.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phân tích nhiều chất bán trên thị trường để dùng ngoài da bao gồm axit tranexamic làm thành phần hoạt tính, và kết quả là,

họ đã thấy rằng axit tranexamic chứa trong các sản phẩm bán trên thị trường này không thấm qua da người trong thử nghiệm tính thấm qua da *in-vitro* (xem Ví dụ thử nghiệm 1).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, các tác giả sáng chế đã phát triển chế phẩm dùng ngoài da cho phép axit tranexamic thấm qua da mà không gây kích ứng da và thể hiện cảm giác dễ chịu khi sử dụng và không gây kết tủa axit tranexamic trong khi bảo quản, do đó hoàn thành sáng chế này.

Giải pháp kỹ thuật

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng ngoài da cho phép axit tranexamic thấm qua da mà không gây kích ứng da và thể hiện cảm giác dễ chịu khi sử dụng và tính ổn định khi bảo quản tốt.

Để đạt được điều này, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng ngoài da chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp tăng cường tính thấm qua da của axit tranexamic hoặc muối của nó, bao gồm bước áp dụng lên da chế phẩm chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng ngoài da ổn định cho phép khả năng thấm cao của axit tranexamic qua da mà không gây kích ứng da và cảm giác dễ chịu khi sử dụng và không gây kết tủa tinh thể axit tranexamic trong khi bảo quản, và do đó, nó có thể được áp dụng cho hàng loạt các dược chất và mỹ phẩm sử dụng axit tranexamic làm thành phần hoạt tính.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện các kết quả đo tính thấm qua da theo thời gian (%) của các chế phẩm của Ví dụ 4, 8, và 10~15 và Ví dụ so sánh 1.

FIG. 2 thể hiện tính ổn định khi quan sát dưới kính hiển vi của chế phẩm của Ví dụ 4.

FIG. 3 thể hiện các kết quả đo chỉ số của bệnh đồi mồi ở da của nhóm đối chứng âm (chất dẫn thuốc) và các chế phẩm của Ví dụ 4, 8, và 10~12.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài da chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tăng cường tính thấm qua da của axit tranexamic hoặc muối của nó, bao gồm bước áp dụng lên da chế phẩm chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da.

Theo sáng chế, axit tranexamic (TA) có tên hóa học là axit 4-(aminometyl)cyclohexanecarboxylic, và là dẫn xuất của lysin hoạt động bằng cách khóa thuận nghịch các vị trí liên kết của lysin trên plasmin hoặc plasminogen. Do đó, axit tranexamic là chất kháng plasmin, và nó có tác dụng chống đông máu, chống dị ứng, và kháng viêm và tác dụng ức chế bệnh tăng sắc tố, như bệnh da đồi mồi, khuyết điểm ở da, đốm trên da, hoặc cải thiện màu da hoặc cấu trúc da.

Theo sáng chế, axit tranexamic có thể được sử dụng ở dạng muối chấp nhận được trong dược phẩm hoặc mỹ phẩm, và muối này có thể bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ, axit hữu cơ, hoặc bazơ. Ví dụ, có thể sử dụng muối kim loại kiềm như muối gali hoặc muối magie, muối kim loại kiềm thổ, muối axit vô cơ như sulfat. Hơn nữa, axit tranexamic hoặc muối của nó có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, hoặc có thể được mua từ nguồn có sẵn trên thị trường.

Ngoài axit tranexamic theo sáng chế hoặc muối của nó, dẫn xuất của nó có thể được sử dụng, và dẫn xuất đã biết của axit tranexamic có thể được minh họa bởi dime của axit tranexamic [trans-4-(trans-4-aminomethylxyclohexanecarbonyl)aminomethylxyclohexanecarboxylat hydroclorua], este của axit tranexamic và hydroxyquinon (trans-4-aminomethylxyclohexanecarboxylat-4'-hydroxyphenyleste), este của axit tranexamic và axit gentisic [axit 2-(trans-4-aminomethylxyclohexylcarbonyloxy)-5-hydroxybenzoic và các muối của nó], amit của axit tranexamic [trans-4-aminomethylxyclohexanecarboxylat metylamit và muối của nó, axit trans-4-axetylaminomethylxyclohexanecarboxylic và muối của nó, các axit trans-4-(p-methoxybenzoyl)aminomethylxyclohexanecarboxylic và muối của nó, axit trans-4-guanidinomethylxyclohexanecarboxylic và muối của nó v.v.] v.v.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế, axit tranexamic hoặc muối của nó có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 10% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm. Nếu lượng này ít hơn khoảng trên, khó thu được hiệu quả rõ rệt. Nếu lượng này nhiều hơn khoảng trên, tính thấm qua da có thể tăng lên, nhưng tính hòa tan của chất nền của chế phẩm có thể bị giảm làm giảm tính ổn định hoặc sự phân tán của thành phần chính.

Theo sáng chế, axit tranexamic được trộn với chất tăng cường tính thấm qua da, nhờ đó tạo ra chế phẩm dùng ngoài da thể hiện sự hấp thu axit tranexamic qua da được tăng cường đáng kể.

Liên quan tới Ví dụ thử nghiệm 1 theo sáng chế, có thể thấy rằng chế phẩm chứa axit tranexamic có bán trên thị trường để dùng ngoài da và chế phẩm chứa axit tranexamic để dùng ngoài da được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật không thể hiện sự thấm của axit tranexamic qua da người, không xét về mặt thời gian.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng ngoài da chứa axit tranexamic, thể hiện tính thấm qua da bằng 10% hoặc cao hơn, bằng 15% hoặc cao hơn, hoặc bằng 25% hoặc cao hơn sau khi chế phẩm này được bôi lên da trong 24 giờ, 48 giờ, hoặc

72 giờ, theo thứ tự.

Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất tăng cường tính thấm qua da với lượng nằm trong khoảng 1 đến 10% theo khối lượng, và tốt hơn là, nằm trong khoảng 2 đến 5% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, do đó thể hiện cảm giác dễ chịu khi sử dụng mà không gây kích ứng da. Nếu thành phần là ít hơn khoảng trên, khó thu được tỉ lệ hấp thu thấm qua da như dự định theo sáng chế. Nếu thành phần nhiều hơn khoảng trên, có thể gây kích ứng da và cảm giác có thể bị kém dễ chịu khi sử dụng.

Chất tăng cường tính thấm qua da được áp dụng theo sáng chế có thể là, nhưng không bị giới hạn ở đó, một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm sorbitol, isopropyl myristat, glyxerin đặc, propylen glycol monolaurat, polysorbat, butylen glycol, dietylen glycol monoetyl ete, glyxeryl monooleat, polyglyxeryl-6 dioleat, oleoyl polyoxyl-6 glyxerit, caprylocaproyl polyoxyl glyxerit, linoleoyl polyoxylglyxerit, triglyxerit, propylen glycol dicaprylocaprat, caprylic capric triglyxerit, glyxerol caprylat, và polyoxyetylen caprylic/capric glyxerit (PEG-6 caprylic/capric glyxerit). Tốt hơn là, một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm sorbitol, isopropyl myristat, glyxerin đặc, propylen glycol monolaurat, và polysorbat có thể được sử dụng, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Hơn nữa, chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được trộn với hàng loạt các thành phần đã biết, được trộn trong chế phẩm dùng để bôi lên da hoặc màng nhầy niêm mạc. Minh họa cho các thành phần này có thể là kem dưỡng ẩm, chất hấp thụ UV, chất phân tán UV, vitamin, các phần chiết từ thực vật, chất làm săn da, chất kháng viêm, chất làm trắng da, chất kích thích tế bào, chất gây giãn mạch, chất kích thích sự tuần hoàn máu, và chất tăng cường chức năng da, thêm vào với các chất phụ gia khác nhau như chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, sắc tố, chất thơm, chất bảo quản, chất ổn định, chất làm đặc, chất chống oxy hóa, chất tạo khối ion kim loại, chất làm mới, chất khử mùi, v.v. Chất nền hoặc chất mang đã biết có thể còn được sử dụng phụ thuộc vào loại chế phẩm.

Tốt hơn là, chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, và chất làm đặc, do đó còn cải thiện cảm giác khi sử dụng và tính ổn định và tối thiểu hóa sự kích ứng da.

Nếu bổ sung chất hoạt động bề mặt, nó được bổ sung với lượng nằm trong khoảng 1 đến 10% theo khối lượng, và tốt hơn là, nằm trong khoảng 3 đến 6% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, do đó làm giảm sức căng bề mặt để hỗ trợ việc trộn lẫn pha nước với pha dầu.

Minh họa cho chất hoạt động bề mặt có thể là, nhưng không giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt anion như xà phòng axit béo cao, các muối este alkyl sulfat, polyoxyetylen alkyl ete sulfat, các muối alkyl ete phosphat este, các muối axit N-axylamin, và các muối acryl-N-metyl taurin; chất hoạt động bề mặt cation như alkyl trimetyl amoni clorua và dialkyl dimetyl amoni clorua; chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như alkyl dimetyl amin axit axetic betain, alkyl amido dimetyl amin axit axetic betain, và 2-alkyl-N-carboxy-N-hydroxy imidazolini betain; và chất hoạt động bề mặt không phải ion như polyoxyetylen, polyol este, và copolyme khối etylen oxit-propylen oxit. Chất hoạt động bề mặt thuộc chất hoạt động bề mặt polyme hoặc chất hoạt động bề mặt tự nhiên có thể còn được sử dụng mà không có hạn chế cụ thể.

Nếu bổ sung chất điều chỉnh độ pH, nó được bổ sung với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 2% theo khối lượng, và tốt hơn là, nằm trong khoảng 0,1 đến 0,5% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, do đó duy trì tính ổn định của chế phẩm dùng ngoài da.

Minh họa cho chất điều chỉnh độ pH có thể là, nhưng không giới hạn ở, natri hydroxit, axit boric, axit xitric, alkanolamit, trietanolamin, axit axetic, natri hydrogen cacbonat, axit phosphoric, nước amoniacac, natri sulfit, natri hexametaphosphat, glucono-delta-lacton, axit adipic, và tetranatri phosphat.

Nếu bổ sung chất làm đặc, nó được bổ sung với lượng nằm trong khoảng

0,01 đến 3% theo khối lượng, và tốt hơn là, nằm trong khoảng 0,1 đến 1,5% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, do đó tạo ra độ nhớt thích hợp.

Chất làm đặc có thể được minh họa bởi, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyme carboxyvinyl, polyme alkyl carboxyvinyl được cải biến, polyacrylamit, natri alginat, propylen glycol alginat, aga, natri polyacrylat, suxinoglucan, dextran, manna, marmelo, keo tảo, pectin, keo gellan, carrageenan, axit hyaluronic, rượu polyvinyl, polyetylen glycol có mức độ polyme hóa cao, bentonit, silicat nhôm magie, Laponit, hectorit, và anhydrit silixic. Minh họa cho chất tạo khối ion kim loại có thể là, nhưng không giới hạn ở, các muối natri của etylen diamin tetra-axit axetic, axit phosphoric, và axit xitric.

Minh họa cho chất bảo quản có thể là etyl para-hydroxybenzoat, axit salixylic, và axit sorbic.

Nếu chế phẩm là dạng nhão, dạng kem, hoặc dạng gel, thành phần chất mang có thể là dầu động vật, dầu thực vật, sáp, parafin, tinh bột, trasant, dẫn xuất của xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, silic, hoạt thạch, hoặc oxit kẽm.

Nếu chế phẩm là dạng bột hoặc dạng phun, thành phần chất mang có thể là lactoza, hoạt thạch, silic, nhôm hydroxit, canxi silicat, hoặc bột polyamit, và cụ thể là, trong trường hợp dạng phun, chất đẩy, có thể bổ sung clorofluorohydrocacbon, propan/butan, hoặc dimetyl ete.

Nếu chế phẩm là dạng dung dịch hoặc dạng nhũ tương, thành phần chất mang có thể là dung môi hòa tan, chất hòa tan, hoặc chất tạo nhũ tương, và minh họa cho nó có thể là nước, etanol, isopropanol, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, dầu 1,3-butylglycol, glyxerol aliphatic este, polyetylen glycol, hoặc este axit béo của sorbitan.

Nếu chế phẩm là dạng huyền phù, thành phần chất mang có thể là chất pha loãng dạng lỏng, như nước, etanol, hoặc propylen; huyền phù, như rượu

isostearyl ethoxylat hóa, polyoxyetylen sorbitol este, hoặc polyoxyetylen sorbitan este; xenluloza tinh thể siêu nhỏ, metahydroxit nhôm, bentonit, aga, hoặc tracant.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được áp dụng hoặc phun trực tiếp lên da phụ thuộc vào kiểu của nó. Lượng sử dụng và tần suất sử dụng chế phẩm này mỗi ngày có thể được xác định đúng cách dựa theo tuổi, giới tính, cách dùng của người sử dụng, và mức độ của triệu chứng, và ví dụ, lượng thích hợp của chế phẩm có thể được bôi lên da với tần suất một lần mỗi ngày tới 5 hoặc 6 lần một ngày.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được áp dụng cho hàng loạt các dược phẩm hoặc mỹ phẩm sử dụng axit tranexamic hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính. Nếu chế phẩm có thể được sử dụng như dược phẩm, nó có thể được sử dụng làm chất kháng plasmin, chất chống đông máu, chất chống dị ứng, chất kháng viêm, hoặc chất điều trị bệnh tăng sắc tố. Nếu chế phẩm có thể được sử dụng như mỹ phẩm, nó có thể được sử dụng như mỹ phẩm chức năng để cải thiện bệnh da đồi mồi, khuyết điểm ở da, đốm trên da, màu da, hoặc cấu trúc da và để làm trắng da.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng ngoài da, chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da.

Ở đây, chế phẩm dùng trong y học để dùng ngoài da chứa dược chất và chất gần như dược chất để dùng ngoài da. Công thức của chế phẩm dùng trong y học để dùng ngoài da không có hạn chế cụ thể, miễn là nó có thể được bôi lên da hoặc màng nhầy niêm mạc. Ví dụ, nó có thể là công thức bất kỳ như hệ thống dung dịch nước, hệ thống hòa tan, hệ thống nhũ tương, hệ thống phân tán bột, và hệ thống hai lớp nước/dầu. Cụ thể, các minh họa là chất lỏng, nhũ tương, chất chống khô da, dầu xoa bóp, nhũ tương, huyền phù, kem, hoặc dạng thuốc mỡ.

Khi chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị và cải thiện bệnh tăng sắc tố, thành phần làm trắng da đã biết có thể còn được trộn thêm vào, và được minh họa

bởi axit pantothenic hoặc muối của nó, hydroquinon, glucosamin, hinokitiol, axit azelaic hoặc muối của nó, tocopherol, pyridoxin hoặc muối của nó, ubiquinon, caroten, flavon, iso flavon, flavanon, catechin, flavonol, glycinat, axit kojic hoặc muối của nó, glutathion hoặc muối của nó, các phần chiết tự nhiên khác có hoạt tính làm trắng da, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất mỹ phẩm chứa axit tranexamic hoặc muối của nó và chất tăng cường tính thấm qua da. Mỹ phẩm theo sáng chế là khác biệt ở chỗ nó chứa axit tranexamic hoặc muối của nó như thành phần hoạt tính, do đó chế phẩm thể hiện tác dụng cải thiện và làm trắng da ở bệnh da đồi mồi, khuyết điểm ở da, đốm trên da, màu da, cấu trúc da, và bệnh tăng sắc tố do viêm da.

Mỹ phẩm theo sáng chế có thể chứa axit tranexamic hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 10% theo khối lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm. Nếu lượng là ít hơn khoảng trên, khó thu được tác dụng rõ rệt. Nếu lượng nhiều hơn khoảng trên, tính thấm qua da có thể tăng, nhưng tính hòa tan của chất nền của chế phẩm có thể giảm để giảm tính ổn định hoặc sự phân tán của thành phần chính.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành mỹ phẩm theo một phương án theo sáng chế, có thể được minh họa bởi mỹ phẩm. Trong trường hợp này, mỹ phẩm theo sáng chế chứa môi trường hoặc chất nền chấp nhận được trong da liễu hoặc mỹ phẩm. Chế phẩm này chứa công thức thích hợp bất kỳ cho sử dụng khu trú, ví dụ, các sản phẩm dạng dung dịch, dạng gel, dạng rắn, dạng kem khô, nhũ tương dầu trong nước, huyền phù, nhũ tương siêu nhỏ, viên nang siêu nhỏ, hạt siêu nhỏ hoặc sự phân tán tiểu bào theo ion và không phải ion (liposom), hoặc có thể được tạo ra ở dạng kem, da, chất chống khô da, bột, dạng thuốc mỡ, phun, hoặc kem che khuyết điểm dạng thoa. Các chế phẩm này có thể thu được bằng cách thông thường đã biết trong lĩnh vực. Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng bột hoặc chế phẩm dạng phun sương còn chứa chất đẩy tạo áp suất.

Ngoài ra, mỹ phẩm theo sáng chế có thể chứa tá dược được sử dụng gần đây trong lĩnh vực mỹ phẩm và da liễu, như chất béo, dung môi hòa tan hữu cơ, chất hòa tan, chất làm đặc, chất gel hóa, chất làm mềm, chất chống oxy hóa, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất tạo bọt, hương thơm, chất hoạt động bề mặt, nước, chất tạo nhũ tương ion hoặc không phải ion, màng lọc, chất tạo khối ion kim loại, chất chelat hóa, chất bảo quản, vitamin, chất tạo khối, chất làm ướt, tinh dầu, chất nhuộm, sắc tố, chất hoạt hóa ưa nước hoặc kỵ nước, túi mỡ hoặc các thành phần khác được sử dụng gần đây trong các sản phẩm mỹ phẩm. Tá dược này có thể được sử dụng với lượng được sử dụng gần đây trong lĩnh vực mỹ phẩm hoặc da liễu.

Mỹ phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất đúng cách với công thức mong muốn bất kỳ mà không có hạn chế nào. Ví dụ, mỹ phẩm có thể được sản xuất với công thức như chất làm mềm da (kem chống khô da và sữa chống khô da), thuốc bổ dinh dưỡng, tinh dầu thơm, kem dinh dưỡng, kem xoa bóp, kem mắt, tinh dầu thơm cho mắt, băng ẩm, miếng băng, gel, thổi, phun, kem làm sạch, bột làm sạch, nước làm sạch, băng ẩm, bột, chất chống khô da toàn thân, kem bôi toàn thân, dầu bôi toàn thân, hoặc tinh dầu thơm toàn thân, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Theo một phương án theo sáng chế, chế phẩm có thể được áp dụng lên mặt, cụ thể là, mắt, miệng, má, trán, cổ, tay hoặc chân, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần sau đây, sáng chế sẽ mô tả chi tiết với tham khảo các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ dành cho mục đích minh họa, và sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ sau.

Ví dụ so sánh 1. White Lucent (Shiseido)

White Lucent (Shiseido, Japan) được mua và chuẩn bị. Các vật liệu thô chính của White Lucent được tổng hợp ở Bảng 1.

[Bảng 1]

Tên của vật liệu thô
axit 2-0-Etyl ascorbic
Glucosyl hesperidin
Glyxerin
Dimethicon
Dinatri EDTA
Lauyl betain
Limonen
Benzyl benzoat
Butylen glycol
Serin
Xetyl etyl hexanoat
Natri metabisulfit
Natri benzoat
Natri hyaluronat
Aminometyl propanediol
Acrylat/C10-30 alkyl Acrylat copolyme
axit isostearic
Gôm xanthan
Nước tinh khiết
Carbome
Tocopherol axetat
Axit tranexamic
Phenoxyetanol
Kali methoxysalixylat
Polyquaternium-51
PEG/PPG-14/dimetyl este
PEG-150
Hương thơm (tự nhiên)

Ví dụ so sánh 2. Aestura RegeDerm Rx (Amore Pacific)

Aestura RegeDerm Rx (Amore Pacific, Hàn Quốc) được mua và chuẩn bị.
 Các vật liệu thô chính của Aestura RegeDerm Rx được tổng hợp trong Bảng 2.

[Bảng 2]

Tên của vật liệu thô
Axit tranexamic
Axit Glycolic
Glyxerin
Glyxeryl stearat
Glyxeryl caprylat
Niacinamit
Dinatri EDTA
Beta-glucan
Butylen glycol
Xyclopentasiloxan
Xyclohexasiloxan
Axit Salixylic
Rượu Xetylic
Ceteth-20
Rượu Cetearyllic
Natri lactat
Natri polyAcrylat
Natri hyaluronat
Steareth-20
Axit Stearic
Etanol
Ethoxydiglycol
Inulin lauryl carbamat
Tocophersolan
Trometamin

Phenoxyetanol
Poloxame 235
Poloxame 338
Polyglyxeryl-3 metylglucoza distearat
Propanediol
PEG-75 stearat
Lexitin hydro hóa
Polyhydro hóa
Hương thơm (tự nhiên)
Hexapeptit-9 Epigallocatechin galat

Ví dụ so sánh 3. Chế phẩm dạng kem của ví dụ 52 của Patent Hàn Quốc số 10-0251813

Chế phẩm dạng kem của ví dụ 52 của Patent Hàn Quốc số 10-0251813 được chuẩn bị. Các vật liệu thô chính và thành phần của chúng được tổng hợp trong Bảng 3.

[Bảng 3]

Tên của vật liệu thô	Thành phần (% theo khối lượng)
Axit tranexamic	2,00
Rượu Stearyllic	1,50
Squalen	2,00
Vaselin	2,50
Lanolin lỏng đã khử mùi	1,50
Dầu của cây anh thảo nở hoa tối	2,00
Isopropyl myristat	5,00
Glyxerin monooleat	2,00
Dầu thầu dầu hydro hóa Polyoxyetylen (60mol)	2,00
Tocopherol axetat	0,05

Etyl parahydroxybenzoat	0,20
Butyl parahydroxybenzoat	1,00
Trans-4- ureidometylxcyclohexancarboxylic axit	1,00
Trans-4-(N'-etylureidometyl)xcyclohexancarboxylic axit	1,00
Hương thơm	q.s.
Natri hydrogensulfit	0,01
Glyxerin	5,00
Natri hyaluronat	0,01
Polyme Carboxyl vinyl	0,20
Kali hydroxit	0,20
Nước tinh khiết	Phần còn lại

Các ví dụ 1~15: Các chế phẩm chứa axit tranexamic và chấp hấp thụ thấm qua da

Các chế phẩm của Các ví dụ 1 tới 10 được tạo ra theo các chế phẩm được cho trong Bảng 4 sau đây, và các chế phẩm của Các ví dụ 11 đến 15 được tạo ra theo các chế phẩm được cho trong Bảng 5 sau đây.

[Bảng 4]

Phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
Tên của vật liệu thô	Thành phần (% theo khối lượng)									
Axit tranexamic	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	5,00	5,00	2,00	2,00
Sorbitol	2,50	-	-	5,00	-	-	-	-	-	-
Isopropyl myristat	-	2,50	-	-	5,00	-	-	-	-	-
Glyxerin đặc	-	-	2,50	-	-	5,00	2,50	-	-	-
Propylen glycol monolaurat	-	-	-	-	-	-	-	5,00	2,50	-
Polysorbat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,00

Glycol stearat	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90
Dietylen glycol monoetyl ete	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Toluen hydroxy Butylat hóa	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Rượu Xetylic	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dầu Oliu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parafin lỏng	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Nước tinh khiết	75,15	75,15	75,15	72,65	72,65	72,65	80,15	77,65	83,15	80,65
Carbome 940	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Trietanolamin	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Hương thơm	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

[Bảng 5]

Phần	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Tên của vật liệu thô	Trọng lượng (%)				
Axit tranexamic	1,00	0,50	0,30	0,10	0,05
Sorbitol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Isopropyl myristat	-	-	-	-	-
Glyxerin đặc	-	-	-	-	-
Propylen glycol monolaurat	-	-	-	-	-
Polysorbat	-	-	-	-	-
Glycol stearat	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90
Dietylen glycol monoetyl ete	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Toluen hydroxy Butylat hóa	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Rượu Xetylic	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dầu Oliu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parafin lỏng	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Nước tinh khiết	81,65	82,15	82,35	82,55	82,60

Carbome 940	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Trietanolamin	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Hương thơm	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

Các phương pháp sản xuất chế phẩm của Các ví dụ 1 đến 15 được tổng hợp trong Bảng 6 dưới đây.

[Bảng 6]

Quy trình	Hoạt động
Bước chuẩn bị pha nước	Nước tinh khiết được bổ sung vào thùng sản xuất và sau đó axit tranexamic được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Khi axit tranexamic hòa tan hoàn toàn, carbome 940 được bổ sung dần dần và được hòa tan hoàn toàn. Nhiệt độ: nhiệt độ phòng Tốc độ khuấy: máy trộn đơn: 3000 rpm
Bước chuẩn bị pha dầu	Thùng sản xuất hỗ trợ được gia nhiệt, và sau đó parafin lỏng, sorbitol (hoặc isopropyl myristat, propylen glycol monolaurat, polysorbat, glycerin đặc), dầu ô liu, rượu xetylic, glycol stearat, và hydroxytoluen butylat hóa được bổ sung và hòa tan hoàn toàn sau đó. Nhiệt độ: 65~75°C Tốc độ khuấy: máy trộn đơn: 3000 rpm
Bước tạo nhũ tương	Trong khi khuấy thùng sản xuất, phần chất lỏng của pha dầu được bổ sung dần dần vào phần chất lỏng của pha nước của thùng sản xuất, và sau đó tocopherol axetat và dietylen glycol monoetyl ete được bổ sung và được khuấy cùng với nhiệt. Nhiệt độ: 60~70°C Tốc độ khuấy: máy trộn đơn: 3000 rpm
Bước làm lạnh	Trong khi làm lạnh thùng chứa, trietanolamin và hương thơm được bổ sung và được khuấy, và sau đó bong bóng được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Nhiệt độ: 40°C Tốc độ khuấy: máy trộn đơn: 3000 rpm

	Áp suất giảm: 70 mmHg
Bước lọc	Bước lọc được tiến hành sử dụng lưới 80, và sau đó sản phẩm được chuyển tới thùng chứa bán hoàn thành.

Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm tính thấm qua da

1-1. Các điều kiện của thử nghiệm tính thấm qua da

- Thụ thể: PBS (0,1% natri azit)
- Vùng da tiếp xúc với pha thụ thể: 0,636 cm²
- Thể tích của pha thụ thể: 4,7 ml
- Da: đàn ông 50 tuổi
- Nhiệt độ: 32°C
- Tốc độ khuấy: 600 rpm
- Lượng mẫu thu thập: 1 ml mỗi giờ

1-2. Phương pháp thử nghiệm

Sự thấm axit tranexamic từ chế phẩm dùng ngoài da qua da của người chết được đo sử dụng các tế bào khuếch tán Franz. Các tế bào khuếch tán Franz được làm đầy với thụ thể và được khuấy ở 600 rpm trong khi duy trì nhiệt độ ở 32°C.

Da của người chết được bố trí giữa ngăn chứa thể cho và ngăn chứa thụ thể của các tế bào khuếch tán Franz. Dược chất thử nghiệm được xác định và nạp lên da. 1 ml pha thụ thể được thu thập làm dung dịch thử nghiệm ở 6, 24, 48 và 72 giờ từ cổng thu mẫu sử dụng ống tiêm, và bước định lượng được tiến hành sử dụng HPLC. Thụ thể ở 32°C được bổ sung ngay với lượng bằng với lượng thu thập được.

1-3. Phương pháp phân tích

Các thành phần của axit tranexamic trong dung dịch chuẩn và dung dịch thử nghiệm được phân tích bằng sắc ký lỏng sau đây, và sau đó vùng đỉnh được xác định để xây dựng đường chuẩn của dung dịch chuẩn, và tính thẩm qua da được tính toán từ đó.

1-4. Thiết bị thử nghiệm

Thiết bị: HPLC

Mẫu: trong các mẫu Agilent 1100

1-5. Các điều kiện phân tích

<Các điều kiện cho sắc ký lỏng>

- Cột: Capcell pak (150 mm X 4,6 mm, 5 μ m)

- Nhiệt độ cột: 30°C

- Tốc độ dòng chảy: 1 ml/min

- Phát hiện ở: UV 220 nm

- Lượng nạp vào: 100 μ l

- Pha động: 11,0 g muối natri dihydro phosphat khan được hòa tan vào 500 ml nước, và 5 ml triethylamin và 1,4 g natri lauryl sulfat được bổ sung vào đó. pH được điều chỉnh tới 4,0 với phosphat, và nước được bổ sung để thể tích đạt 600 ml. 400 ml metanol được bổ sung vào dung dịch này.

<Chuẩn bị dung dịch chuẩn>

- Dung dịch chuẩn của axit tranexamic: hòa tan 10 mg axit tranexamic trong dung dịch thụ thể, và sau đó pha loãng với dung dịch thụ thể để tạo ra dung dịch chuẩn (5, 20, 35, 50, 65 μ g/ml).

1-6. Phương trình

C (nồng độ, $\mu\text{g/ml}$) = (vùng đỉnh của dung dịch thử nghiệm - phần bị chắn của đường chuẩn) / độ dốc của đường chuẩn

Tính thấm tích lũy (Lượng, $\mu\text{g/cm}^2$) = $((C_n \times 4,7) + (C_1 + C_2 + \dots + C_n) \times 1) / 0,636$

n = thời điểm thu dung dịch thử nghiệm

Tốc độ thấm qua da (Thông lượng, $\mu\text{g/cm}^2/\text{giờ}$) = $((C_n \times 4,7) + (C_1 + C_2 + \dots + C_n) \times 1) / 0,636 / T$

n = thời điểm thu dung dịch thử nghiệm, T = thời gian thu dung dịch thử nghiệm

1-7. Kết quả thử nghiệm

Tính thấm qua da (%) của các chế phẩm của các ví dụ 4, 8, và 10~15, và các chế phẩm của Các ví dụ so sánh 1, 2, và 3 được đo theo thời gian và được tổng hợp trong Bảng 7 và 8 và FIG. 1 sau đây. Các chế phẩm của Các ví dụ so sánh 1, 2, và 3 không thể hiện tính thấm qua da, không xét về mặt thời gian, trong khi các chế phẩm của các ví dụ thể hiện tính thấm qua da cao và tính thấm qua da của chúng tăng dần theo thời gian.

[Bảng 7]

	Tính thấm trung bình (%)		
Thời gian (giờ)	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
0	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,00	0,00
48	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00

[Bảng 8]

	Tính thấm trung bình (%)							
Thời gian (giờ)	Ví dụ 4	Ví dụ 8	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	3,31	4,22	3,58	3,01	2,84	3,09	2,69	2,12
24	16,66	16,22	15,65	15,22	14,87	16,00	12,54	10,50
48	33,54	30,38	30,74	28,64	28,17	27,82	21,38	19,18
72	44,04	40,07	39,46	39,34	37,36	35,59	31,08	28,24

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm về sự gây kích ứng da

Theo hướng dẫn thử nghiệm tính độc của dược chất, thử nghiệm kích ứng da được tiến hành bằng cách áp dụng vật liệu thử nghiệm cho da, và sau 24 giờ, rửa nhanh phần da đó với dung môi hòa tan như nước muối sinh lý mà không ảnh hưởng tới kết quả thử nghiệm để loại bỏ hoàn toàn vật liệu thử nghiệm, và quan sát các thay đổi như phát ban đỏ, phù nề, chảy máu, và sự hình thành vảy sau 24, 48, và 72 giờ.

Sự hình thành vảy được đánh giá theo tiêu chí của Bảng 9 dưới đây, và phù nề được đánh giá theo tiêu chí của Bảng 10 dưới đây.

[Bảng 9]

Thang điểm
· Không có phát ban đỏ-----0
· Phát ban đỏ rất nhẹ (gần như không)-----1
· Phát ban đỏ được xác định rõ-----2
· Phát ban đỏ trung bình tới nghiêm trọng-----3
· Phát ban đỏ nghiêm trọng (như củ cải đỏ) và sự hình thành vảy nhẹ-----4

· Tổng điểm phát ban đỏ có thể có-----4

[Bảng 10]

Thang điểm	
· Không có phù nề-----	0
· Phù nề rất nhẹ (gần như không)-----	1
· Phù nề nhẹ (góc của vùng được xác định rõ bởi sự tăng lên rõ ràng)-----	2
· Phù nề trung bình (tăng khoảng 1 mm)-----	3
· Phù nề nghiêm trọng (tăng nhiều hơn 1mm và mở rộng quá vùng tiếp xúc)-----	4
· Tổng điểm phù nề có thể có-----	4

Theo tiêu chí trên, sự kích ứng da của các chế phẩm của Các ví dụ 4, 8, và 10~15 và các chế phẩm của Các ví dụ so sánh 1, 2, và 3 được thử nghiệm, và các kết quả được tổng hợp trong Bảng 11 dưới đây. Tất cả các chế phẩm không thể hiện sự gây kích ứng da.

[Bảng 11]

Phần	Mức độ kích ứng da
Ví dụ 4	0
Ví dụ 8	0
Ví dụ 10	0
Ví dụ 11	0
Ví dụ 12	0
Ví dụ 13	0
Ví dụ 14	0
Ví dụ 15	0
Ví dụ so sánh 1	0
Ví dụ so sánh 2	0
Ví dụ so sánh 3	0

Ví dụ thử nghiệm 3. Thử nghiệm cho cảm giác khi sử dụng

Để kiểm tra cảm giác khi sử dụng, vật liệu thử nghiệm được áp dụng, và 10 phút sau, các thay đổi trong 3 mục về độ dính, độ nhẵn, và độ dày được đánh giá. Tiêu chí đánh giá được tổng hợp trong Bảng 12.

[Bảng 12]

Tiêu chí đánh giá cho cảm giác khi sử dụng				
☆	◎	O	△	X
Rất dễ chịu	Dễ chịu	Trung bình	Hơi khó chịu	Khó chịu

Các kết quả đánh giá cảm giác khi sử dụng của các chế phẩm của Các ví dụ 4, 8, và 10~15 và của các chế phẩm của Các ví dụ so sánh 1, 2, và 3 theo tiêu chí trên được tổng hợp trong Bảng 13 dưới đây.

[Bảng 13]

Phần	Độ dính	Độ bóng	Độ dày
Ví dụ so sánh 1	☆	◎	◎
Ví dụ so sánh 2	◎	O	◎
Ví dụ so sánh 3	◎	◎	◎
Ví dụ 4	O	☆	O
Ví dụ 8	O	☆	O
Ví dụ 10	◎	◎	◎
Ví dụ 11	◎	◎	◎
Ví dụ 12	◎	◎	☆
Ví dụ 13	☆	O	☆
Ví dụ 14	☆	O	☆

Ví dụ 15	☆	O	☆
----------	---	---	---

Ví dụ thử nghiệm 4. Thử nghiệm tính ổn định (Thử nghiệm tăng cường)

Theo hướng dẫn cho thử nghiệm tính ổn định của dược chất, thử nghiệm được tiến hành ở $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ / độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$. Theo tiêu chí đánh giá trên, tính ổn định của các chế phẩm của Các ví dụ 4, 6, và 8 được kiểm tra. Kết quả là, như được thể hiện ở FIG. 2, không quan sát thấy sự kết tủa tinh thể dưới kính hiển vi.

Như được thể hiện ở Bảng 14 dưới đây, các chế phẩm của Các ví dụ 4, 8, và 10~15 thể hiện tính ổn định trong về cả mặt thành phần và bề ngoài.

[Bảng 14]

Các kết quả thử nghiệm tính ổn định của các chế phẩm của Các ví dụ 4, 8, và 10~15

Thử nghiệm tính ổn định được tăng cường (Các điều kiện bảo quản: $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ RH)						
Phần	Mục thử nghiệm	Tiêu chí	Các kết quả thử nghiệm			
			Ban đầu	2 tháng	4 tháng	6 tháng
Ví dụ 4	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,89	100,62	100,37	100,05
Ví dụ 8	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	101,03	100,55	100,63	100,29
Ví dụ 10	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,39	100,89	99,72	99,84
Ví dụ 11	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,22	100,51	100,33	99,91
Ví dụ	Bề ngoài	Chế phẩm kem	Thích	Thích	Thích	Thích

12		trắng	hợp	hợp	hợp	hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,75	100,83	100,79	99,81
Ví dụ 13	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,11	99,87	100,07	100,18
Ví dụ 14	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,27	100,29	100,03	100,07
Ví dụ 15	Bề ngoài	Chế phẩm kem trắng	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
	Thành phần	90,0 ~ 110,0%	100,57	100,27	100,07	100,08

Ví dụ thử nghiệm 5. Thử nghiệm hiệu quả

5-1. Động vật thử nghiệm

- Loài: Lợn nâu Guinea (A1)
- Giới tính và cân nặng: đực, 500~550 g
- Môi trường nhân giống:

Nhiệt độ 23 ± 3 °C,

Độ ẩm tương đối $50 \pm 10\%$,

Chiếu sáng 12 giờ (08:00~20:00),

Số lần không khí được lưu thông 10~ 15 lần/giờ,

Chiếu sáng 150~300 Lux.

5-2. Tiền xử lý (làm da rám nắng bằng UV)

Động vật thử nghiệm được mua và được cho thích nghi, và lông trên lưng của động vật được cạo đi. Động vật được gây mê với Zoletil, và vùng được cạo lông được phủ với miếng da có đục lỗ, sau đó được chiếu xạ UV một lần mỗi tuần

trong 3 tuần ($500 \text{ mJ/cm}^2 * 3 \text{ lần} = 1,500 \text{ mJ/cm}^2$) để kích thích sự tạo thành hắc tố. Máy đo màu da được sử dụng để đo sự tạo thành sắc tố ở da (chỉ số của bệnh đồi mồi ở da).

5-3. Xử lý vật liệu thử nghiệm

30 μl của mỗi vật liệu thử nghiệm (chất dẫn thuốc, Các ví dụ 4, 8, và 10~12) được áp dụng để kích thích đốm sắc tố một lần mỗi ngày trong 5 ngày mỗi tuần trong 8 tuần. Sau khi xử lý vật liệu thử nghiệm, máy đo màu da được sử dụng để đo chỉ số của bệnh đồi mồi ở da một lần mỗi tuần (phép đo chỉ số cho cùng một vùng được lặp lại ba lần, và giá trị trung bình được sử dụng).

5-4. Các kết quả thử nghiệm

Các kết quả thử nghiệm chỉ số của bệnh đồi mồi ở da được thể hiện ở Bảng 15 và FIG. 3.

[Bảng 15]

Thời gian (ngày)	Chất dẫn thuốc		Ví dụ 4		Ví dụ 8		Ví dụ 10		Ví dụ 11		Ví dụ 12	
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD
0	497,2	60,5	496,6	44,6	500,7	48,8	494,0	73,6	495,6	50,5	495,7	51,8
7	479,1	55,6	454,2	55,2	468,0	56,1	453,8	27,6	455,6	47,7	466,4	71,2
14	476,8	65,3	411,9	50,3	425,1	54,3	414,6	35,9	408,9	51,8	433,7	49,0
21	454,9	59,3	377,6	42,9	384,8	44,5	380,1	41,8	385,9	50,9	406,9	49,7
28	457,1	54,7	353,0	37,7	360,1	42,8	350,0	45,9	363,8	42,8	381,7	53,9
35	461,6	54,5	340,4	39,4	348,0	43,0	336,9	40,7	349,8	41,6	369,1	47,7
42	460,7	46,1	321,2	37,6	328,6	36,9	312,7	37,6	325,4	44,7	352,7	46,8
49	462,8	42,4	300,7	43,1	311,3	32,7	294,9	36,9	308,3	41,7	337,8	43,1
56	457,9	40,4	279,1	34,7	284,3	26,2	271,1	32,3	286,2	40,1	327,2	42,8

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng ngoài da chứa:

(i) axit tranexamic hoặc muối của nó,

(ii) chất tăng cường tính thấm qua da, hỗn hợp của (a) là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm sorbitol, isopropyl myristat, và propylen glycol monolaurat, và (b) dietylen glycol monoethyl ete, và

(iii) chất phụ gia được dụng,

trong đó tính thấm qua da của axit tranexamic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 10% hoặc nhiều hơn đến 100% hoặc ít hơn sau khi chế phẩm này được áp dụng cho da trong 24 giờ.

2. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, chứa axit tranexamic hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 10% theo khối lượng.

3. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, còn chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng 1 đến 10% theo khối lượng.

4. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, chứa chất tăng cường tính thấm qua da với lượng nằm trong khoảng 1 đến 10% theo khối lượng.

5. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 3, trong đó chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, hoặc chất hoạt động bề mặt dạng không ion.

6. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, còn chứa chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 3% theo khối lượng.

7. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 6, trong đó chất làm đặc là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyme carboxyvinyl, polyme carboxyvinyl alkyl cải biến, polyacrylamit, natri alginat, propylen glycol alginat, aga, natri polyacrylat,

suxinoglucan, dextran, manna, marmelo, keo tào, pectin, keo gellan, carrageenan, axit hyaluronic, rượu polyvinyllic, polyetylen glycol có mức độ polyme hóa cao, bentonit, magie nhôm silicat, Laponit, hectorit, và anhydrit silixic.

8. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, còn chứa chất điều chỉnh độ pH với lượng nằm trong khoảng 0,01 đến 2% theo khối lượng.

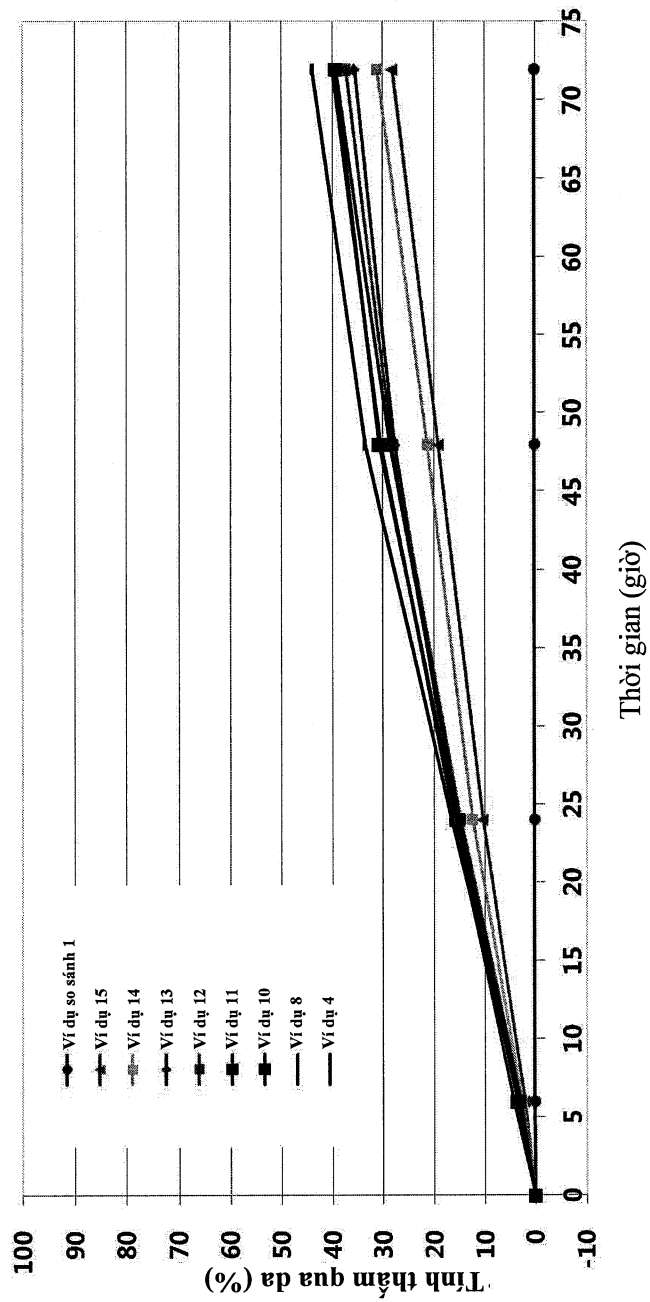
9. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 8, trong đó chất điều chỉnh độ pH là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm natri hydroxit, axit boric, axit xitric, alkanolamit, trietanolamin, axit axetic, natri hydro cacbonat, axit phosphoric, nước amoniac, natri sulfít, natri hexametaphosphat, glucono-delta-lacton, axit adipic, và tetranatri phosphat.

10. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, trong đó chế phẩm này thể hiện tính thấm qua da nằm trong khoảng từ 15% hoặc nhiều hơn đến 100% hoặc ít hơn sau khi chế phẩm này được áp dụng cho da trong 48 giờ.

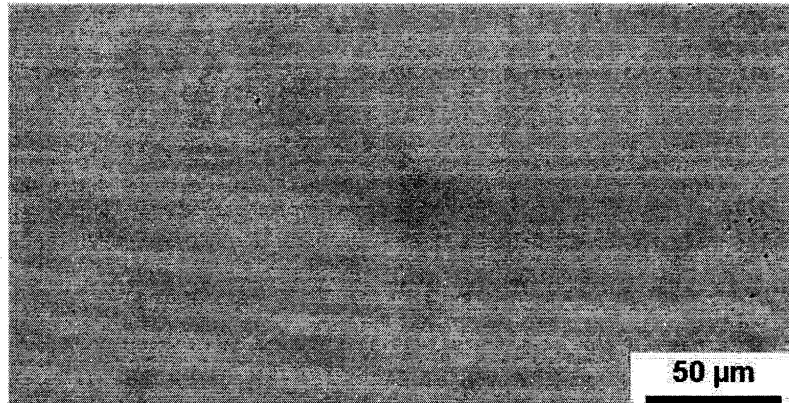
11. Mỹ phẩm chứa chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

12. Dược phẩm để sử dụng trong điều trị kháng plasmin, chống đông máu, chống dị ứng, kháng viêm hoặc bệnh tăng sắc tố, chứa chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]

