



(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)



1-0032698

(51)⁸ A61K 9/00; A61K 9/113; A61K 9/107

(13) B

(21) 1-2017-05147

(22) 19/05/2016

(86) PCT/IB2016/052955 19/05/2016

(87) WO 2016/185428 A1 24/11/2016

(30) 62/165,097 21/05/2015 US; 62/324,450 19/04/2016 US

(45) 25/07/2022 412

(43) 26/03/2018 360A

(73) DERMAVANT SCIENCES GMBH (CH)

Viaduktstrasse 8, 4051 Basel, Switzerland

(72) BEDARD, Mary (US); DOHERTY, Michael Quinn (US); LENN, Jon D. (US); SANTOS, Leandro L. (BR); SONTI, Sujatha D. (US); THOMAS, Joey Roger (US); WHITEMAN, Justin E. (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG NHũ TƯƠNG DẦU TRONG NƯỚC DÙNG KHU TRÚ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú chứa lượng hữu hiệu trị liệu của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất và/hoặc hoạt chất được hòa tan trong pha dầu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

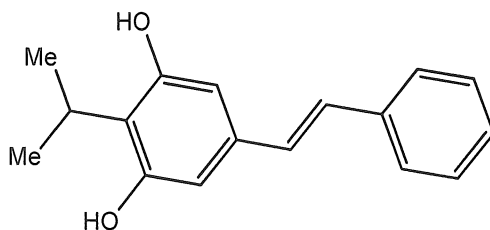
Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng khu trú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thách thức đối với nhà hóa học chế phẩm là bào chế được phẩm dùng khu trú ổn định vật lý trong đó hoạt chất còn ổn định hóa học. Các được phẩm này cần:

- (i) không gây kích ứng da,
- (ii) được làm đặc biệt thích ứng để giải phóng hoạt chất lên trên hoặc vào trong da để điều trị tình trạng hoặc rối loạn da cụ thể,
- (iii) dễ chịu về mặt thẩm mỹ để đảm bảo rằng người bệnh tuân theo chế độ điều trị đã được kê đơn,
- (iv) tạo ra sự thẩm thấu hoạt chất vào các lớp thích hợp của da và phù hợp với mục đích mong muốn, và
- (v) tối thiểu hóa sự phơi nhiễm toàn thân trong khi đạt được sự giải phóng khu trú đến da/biểu bì.

Một hoạt chất quan trọng để làm thành phần bào chế trong được phẩm dùng khu trú có độ ổn định vật lý và hóa học là 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben có công thức dưới đây:



Hợp chất này còn được gọi là 5-[(E)-2-phenyletenyl]-2-(propan-2-yl)benzen-1,3-diol hoặc 2-(1-Metyetyl)-5-[(1E)-2-phenyletenyl]-1,3-benzendiol.

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được cho là đã được bộc lộ đầu tiên bởi Paul và các đồng tác giả, *Journal of Chemical Ecology* 1981 7(3): 589-597 là chất kháng sinh. Li và các đồng tác giả, *Applied and Environmental Microbiology* 1995 61(12): 4329-4333 cũng đã phân lập hợp chất này, nhưng từ chủng vi khuẩn khác và còn chứng minh được hoạt tính diệt nấm của nó. Hoạt tính diệt nấm của hợp chất này cũng đã được mô tả trong WO 1995/003695 (Agro-Biotech Corporation). Hợp chất này cũng đã được mô tả trong WO 2001/042231 (Welichem Biotech Inc.) và trong

patent U.S. 7.868.047 và thích hợp để điều trị nhiều tình trạng da liễu chủ yếu bao gồm bệnh vẩy nến và viêm. Ví dụ 3 của patent U.S. 7.868.047 mô tả chế phẩm dạng kem chứa hoạt chất được sản xuất bởi Galax Base. Người nộp đơn không thể xác định được bất kỳ mô tả vắn tắt nào hay việc có bán sẵn của nền kem thương phẩm được gọi là “Galax” và do đó chế phẩm của nó vẫn chưa được biết đến.

Đã biết rằng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben nhạy cảm với sự oxy hóa và thoái biến quang hóa (xem ví dụ Gao et al., *Journal of Polyme Research* 2011 18: 1501-1508). Do đó, trong lĩnh vực này vẫn có nhu cầu về dược phẩm dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben mà có độ ổn định cả vật lý lẫn hóa học, chế phẩm này giải phóng hoạt chất đến vị trí tác động mong muốn ở thượng bì và/hoặc hạ bì, và không gây kích ứng da khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất.

Theo một phương án, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt là este hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất và 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin,

thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc và este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất và/hoặc hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 35 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 25 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 15 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 10 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng hoặc nhỏ hơn khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,1 đến khoảng 0,75 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 0,5 micrômet.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó cỡ hạt trung bình của pha dầu nhỏ hơn khoảng 10 micrômet, và được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất và/hoặc hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn da cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương là đồng nhất. Theo phương án khác, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt là este hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như là triglyxerit mạch trung bình. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như là triglyxerit mạch trung bình.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn da cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần

pha dầu thứ ba có mặt mà chứa este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin, như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin, như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo một phương án, tình trạng hoặc rối loạn da là tình trạng hoặc rối loạn viêm da. Theo phương án khác, tình trạng hoặc rối loạn viêm da là viêm da dị ứng và/hoặc bệnh vẩy nến, và/hoặc mụn trứng cá.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ tương này là đồng nhất, để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng da liễu hoặc rối loạn ở người bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin, như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương này, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu

pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng hoặc rối loạn da ở người bệnh. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc và este của glycerin, thích hợp là este của glycerin, như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm sự kích ứng của dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó khi sử dụng cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng dược phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin, như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo một phương án, dược phẩm dạng nhũ tương theo sáng chế là tương đương với dược phẩm dạng nhũ tương của chế phẩm 1 hoặc 12 (với % trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp cải thiện thời gian lưu hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó trong da của người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng dược phẩm dạng nhũ tương chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben

hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp cải thiện thời gian lưu của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó trong da của người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo một phương án, được phẩm dạng nhũ tương theo sáng chế là tương đương với được phẩm dạng nhũ tương của chế phẩm 1 hoặc 12 (với % trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp cải thiện thời gian lưu của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó trong da của người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ tương này là đồng nhất và/hoặc hoạt chất được hòa tan trong pha dầu. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 5 micrômet hoặc nhỏ hơn. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 1 micrômet hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm các tác dụng phụ đối với người bệnh dùng chế phẩm chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben

hoặc muối được dụng của nó, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ tương này là đồng nhất và/hoặc hoạt chất được hòa tan trong pha dầu. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 5 micrômet hoặc nhỏ hơn. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 1 micrômet hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm các tác dụng phụ ở người bệnh dùng chế phẩm chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương này, và đề xuất rằng nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc và este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc và este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglycerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo một phương án, được phẩm dạng nhũ tương này theo sáng chế là tương đương với được phẩm dạng nhũ tương của chế phẩm 1 hoặc 12, hoặc chế phẩm tương tự có hoạt chất tương đương.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương, và trong đó nếu pha dầu chứa dầu vô cơ, thì thành phần pha dầu thứ hai không phải vaselin có mặt trong được phẩm này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó 3,5-dihydroxy-

4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dùng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương, và trong đó nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai không phải mỡ có mặt trong được phẩm này, hoặc nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo phương án khác, pha dầu hầu như không có dầu vô cơ và/hoặc vaselin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa dạng bề ngoài của nhũ tương không đồng nhất mà là đặc trưng của các chế phẩm 2-14.

Fig.2 minh họa dạng bề ngoài của nhũ tương không đồng nhất mà là đặc trưng của các chế phẩm 2-14 so với chế phẩm ổn định vật lý được đặc trưng bởi chế phẩm 15-40.

Fig.3 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben từ các chế phẩm 1, 12, 17 và 21-24 được giải phóng vào thượng bì và hạ bì.

Fig.4 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben từ các chế phẩm 1, 12, 17, và 21-24 được giải phóng vào dịch lỏng tiếp nhận sau 15 giờ.

Fig.5 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben từ các chế phẩm 12 và 21 được giải phóng vào hạ bì lúc 3, 6, 9, 12 và 15 giờ.

Fig.6 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben từ các chế phẩm 12 và 21 được giải phóng vào dịch lỏng tiếp nhận sau 72 giờ.

Fig.7 minh họa sự thay đổi mRNA Cyp1A1 theo phần trăm trong da người ex vivo sau khi kích thích Th17 từ các chế phẩm 12, 17, 21 và 22.

Fig.8 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng vào da của giống lợn siêu nhỏ Gottingen sau 7 ngày dùng liều nhắc lại.

Fig.9 minh họa lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben trong huyết tương của giống lợn siêu nhỏ Gottingen sau 7 ngày dùng liều nhắc lại. Như đã lưu ý ở đây, “chế phẩm 12 (2,0%)” được sử dụng từ đầu đến cuối, bao gồm các Fig.8 và Fig.9 tương ứng với chế phẩm 14.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngoài việc tạo ra chế phẩm ổn định vật lý và hóa học, sáng chế còn đề xuất được phẩm không gây kích ứng da khi bôi và sử dụng, hoặc là được phẩm ít gây kích ứng hơn các chế phẩm trước đây đã được sử dụng trong quá trình phát triển hoạt chất cho đến nay. Khía cạnh khác của sáng chế là chế phẩm mà không những có độ thẩm

thấu qua da vượt trội và gắn kết mục tiêu của các thụ thể thích hợp, mà còn có mức phơi nhiễm hoạt chất không toàn thân đáng kể đối với người bệnh khi bôi và sử dụng.

Theo phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo một phương án, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo một phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn. Thành phần pha dầu thứ hai và thứ ba được dùng làm các đồng dung môi đối với hoạt chất trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Tức là, các thành phần dầu thứ hai và thứ ba này có vai trò là các đồng dung môi có thể trộn lẫn với dầu.

Theo một phương án, lượng hoạt chất đã hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương có mặt với lượng $\geq 50\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 60\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 70\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 80\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 90\%$ trọng lượng/trọng lượng hoặc $\geq 95\%$ trọng lượng/trọng lượng hoặc $> 98\%$ trọng lượng/trọng lượng, theo phần trăm trọng lượng của hoạt chất. Theo phương án được ưu tiên, $\geq 95\%$ hoặc $\geq 98\%$ trọng lượng/trọng lượng hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của nhũ tương, tạo ra được phẩm đồng nhất.

Theo phương án thay thế, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha nước của được phẩm dạng nhũ tương. Do 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben không hòa tan trong nước, nên dung môi hữu cơ trộn lẫn được với nước (tức là, đồng dung môi trộn lẫn được với nước) có thể được sử dụng để hòa tan hoạt chất trong pha nước của nhũ tương. Thích hợp là, hoạt chất được hòa tan trong pha nước của được phẩm dạng nhũ tương có mặt với lượng $\geq 10\%$

trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 20\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 30\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 40\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 50\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 60\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 70\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 80\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 90\%$ trọng lượng/trọng lượng hoặc $\geq 95\%$ trọng lượng/trọng lượng, theo phần trăm trọng lượng của hoạt chất.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ “D90” đề cập đến đường kính cỡ giọt dầu mà 90% các giọt là nhỏ hơn kích thước cụ thể đó. Ngoài ra, thuật ngữ “D90” được định nghĩa là kích thước tính theo micrômet mà 90% các giọt dầu có kích thước nhỏ hơn nó trên cơ sở thể tích. Theo một phương án của sáng chế, D90 của cỡ giọt trung bình của pha không liên tục trong chế phẩm là nhỏ hơn 15 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục theo sáng chế có D90 nhỏ hơn 5 micrômet.

Khi được dùng ở đây, thuật ngữ “D50” đề cập đến số trung bình hoặc phân vị phần trăm thứ 50 mà các giọt là nhỏ hơn kích thước cụ thể đó. Ngoài ra, thuật ngữ “D50” được định nghĩa là kích thước tính theo micrômet mà 50% các giọt dầu là có kích thước nhỏ hơn nó trên cơ sở thể tích. Theo phương án của sáng chế, D50 của cỡ giọt trung bình của pha không liên tục trong chế phẩm là nhỏ hơn 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục theo sáng chế có D50 nhỏ hơn 1 micrômet.

Các phương pháp xác định mức phân bố cỡ giọt dầu là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, mức phân bố theo đường kính cỡ giọt dầu trong được phẩm theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật nhiễu xạ laze. Thiết bị nhiễu xạ laze thích hợp bao gồm, ví dụ, Sympatec HELOS/QUIXEL, hoặc Malvern Laser Diffractometer do Malvern Instruments, Malvern, UK sản xuất cũng như các thiết bị khác.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dùng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 35 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 25 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 15 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn

khoảng 10 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục nhỏ hơn khoảng 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng hoặc nhỏ hơn khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 35 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,1 đến khoảng 0,75 micrômet.

Theo một phương án, ít nhất 90% các giọt trong pha dầu của nhũ tương dầu trong nước (ví dụ pha không liên tục) có kích thước hạt khoảng hoặc nhỏ hơn 1 micrômet. Theo phương án khác, ít nhất 95, 97, 98, hoặc 99% các hạt là khoảng hoặc nhỏ hơn 1 micrômet.

Theo cách khác, hoặc ít nhất là ngoài ra, ít nhất khoảng 75%, hoặc ít nhất khoảng 85%, hoặc ít nhất khoảng 90%, kích thước hạt của pha dầu không liên tục trong nhũ tương dầu trong nước có kích thước nhỏ hơn khoảng 10 micrômet, hoặc nhỏ hơn khoảng 5 micrômet hoặc nhỏ hơn khoảng 1 micrômet, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,75 micrômet. Tổ hợp bất kỳ của các phần trăm và các kích thước hạt nêu trên đều có thể được sử dụng để xác định các giọt dầu trong chế phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án, thích hợp nếu được phẩm dạng nhũ tương theo sáng chế thích hợp là có ít nhất một trong các đặc tính sau đây: D50 của đường kính giọt trung bình là nhỏ hơn 1 micrômet khi được đo tại 2-8°C; và/hoặc khi được đo tại 25°C và độ ẩm trong phòng (RH) 60%, và/hoặc khi được đo tại 30°C trong 6 tháng; hoặc cả hai; đường kính giọt trung bình D50 là nhỏ hơn 1 micrômet khi được đo tại 30°C trong 6 tháng.

Theo phương án khác, dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nhỏ hơn khoảng 5 micrômet và tùy ý, nhũ tương này là đồng nhất. Theo phương án khác, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu.

Theo phương án khác, dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó cỡ giọt trung bình

của pha dầu nhỏ hơn khoảng 1 micrômet và tùy ý, nhũ tương này là đồng nhất. Theo phương án khác hoạt chất được hòa tan trong pha dầu.

Các thuật ngữ “nhũ tương” và “nhũ tương dầu trong nước” như được sử dụng ở đây, và trừ khi có quy định khác hoặc được hiểu theo ngữ cảnh được sử dụng, đề cập đến hệ phân tán keo trong đó dầu lỏng được phân tán thành các giọt (pha gián đoạn, còn được gọi là “pha không chứa nước không liên tục” hoặc “pha không liên tục”) trong môi trường chứa nước liên tục (pha liên tục, còn được gọi là “pha chứa nước liên tục” hoặc “pha liên tục”). Theo một số phương án, ít nhất 50% hoạt chất (trọng lượng/trọng lượng) được hòa tan và còn lại trong nhũ tương. Theo một số phương án, ít nhất 75% hoạt chất (trọng lượng/trọng lượng) được hòa tan và còn lại trong nhũ tương. Theo các phương án nhất định, như được mô tả thêm ở đây, nhiều hơn 85% hoạt chất có mặt trong pha không liên tục.

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben

Theo một phương án của sáng chế, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó có mặt trong dược phẩm dạng nhũ tương với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 5% trọng lượng, như từ khoảng 0,05% đến khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,0% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án của sáng chế, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng khoảng 0,25%, 0,30%, 0,40%, 0,50%, 0,75%, 1% hoặc 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng khoảng 0,25% đến khoảng 0,50% trọng lượng.

Pha dầu

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa pha dầu. Thích hợp là, pha dầu chứa một hoặc nhiều chất dầu và/hoặc chất béo.

Ví dụ về các chất dầu và các chất béo bao gồm các axit béo, các este, các este của glycerin, các rượu béo, các sáp, các sterol, các chất không xà phòng hóa, các siloxan, các silan, lanolin, các hydrocacbon, các tinh dầu, các dầu thực vật, các dầu vô cơ, các dầu động vật và các dầu ăn được, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất dầu và/hoặc chất béo được chọn từ nhóm bao gồm este và este của glycerin, và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, chất dầu và/hoặc chất béo ít nhất là este của glycerin.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa axit béo. Ví dụ về các axit béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit isostearic, axit oleic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, axit myristic, axit palmitic, axit ricinoleic và axit arachidic, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa este. Ví dụ về các este bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, coco-caprylat/caprat, dietyl sebacat, diisopropyl adipat, diisopropyl dilinoleat, etyl oleat, etylhexyl hydroxystearat, glycol distearat, glycol stearat, hydroxyoctacosanyl hydroxystearat, isopropyl isostearat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl stearat, metyl glucoza sesquistearat, metyl laurat, metyl salicylat, metyl stearat, myristyl lactat, octyl salicylat, oleyl oleat, PPG-20 metyl glucoza ete distearat, propylen glycol diacetat, propylen glycol dicaprylat, propylen glycol monolaurat, propylen glycol monopalmitostearat, propylen glycol ricinoleat, triacetin và sucroza distearat, và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, este là dietyl sebacat hoặc diisopropyl adipat.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa este. Ví dụ về các este của glycerin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các caprylic/capric glyxerit, caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/succinic triglyxerit, capryl glucozit, xetearyl glucozit, các cocoglyxerit, dexyl glucozit, lauryl glucozit, glyxeryl xitrat, glyxeryl isostearat, glyxeryl laurat, glyxeryl monostearat, glyxeryl oleat, glyxeryl palmitat, glyxeryl ricinoleat, glyxeryl stearat, mono và diglyxerit, PEG-12 glyxeryl laurat, PEG-120 glyxeryl stearat, polyglyxeryl-3 oleat, polyoxyl glyxeryl stearat, các glyxerit mỡ và các triglyxerit mạch trung bình (MCT), và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, pha dầu của nhũ tương chứa các triglyxerit mạch trung bình. Theo một phương án, độ dài cacbon của triglyxerit mạch trung bình là từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, độ dài cacbon của triglyxerit mạch trung bình là từ 6 đến 8 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa rượu béo. Ví dụ về các rượu béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu caprylic, rượu dexyl, rượu lauryl, rượu myristyl, rượu behenyl, rượu lanolin, rượu arachidyl, rượu oleyl, rượu cetyl, rượu

isoxetyl, rượu xetyl và rượu stearyl, các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, rượu béo là hỗn hợp của rượu xetyl và rượu stearyl. Thích hợp là, tỉ lệ của rượu xetyl với rượu stearyl là khoảng 2:1 đến khoảng 1:9.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa sáp. Ví dụ về các sáp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp ong, sáp cacnauba, sáp ong dimethicon PEG-1, sáp ong dimethiconol, sáp lanolin, sáp vi kết tinh, sáp trắng, sáp candelilla, sáp parafin, sáp nhũ hóa, sáp ong PEG-8, sáp vàng, sáp của các xetyl este, sáp shellac và sáp ong tổng hợp, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa sterol. Ví dụ về các sterol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các sterol Brassica Campestris, các este C₁₀-C₃₀ cholesterol/lanosterol, các sterol canola, cholesterol, các lanolin cholesterol, các glyxin soja sterol, PEG-20 phytosterol và các phytosterol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa siloxan và/hoặc silan. Ví dụ về các siloxan và các silan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimethicon, xyclomethicon, simethicon, phenyl dimethicon, xyclopentasiloxan, xyclotetrasiloxan, dimetyl siloxan và dimethicon cross polyme, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa hydrocacbon. Ví dụ về các hydrocacbon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dodecan, vaselin, squalan, squalen và parafin, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa tinh dầu. Ví dụ về các tinh dầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu hoa anh thảo, dầu hoa hồng, dầu khuynh diệp, dầu hoa lưu ly, dầu bergamot, dầu cúc la mã, dầu sả java, dầu oải hương, dầu bạc hà, dầu thông, dầu lá thông, dầu bạc hà lục, dầu trà và dầu lộc đề xanh, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa dầu thực vật. Ví dụ về các dầu thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu hạnh nhân, dầu hạt hồi, dầu hạt cải, dầu thầu dầu, dầu dừa, dầu ngô, dầu bơ, dầu hạt bông, dầu oliu, dầu nhân cọ, dầu đậu phộng, dầu hướng dương, dầu hoa rum và dầu đậu nành, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu có thể chứa dầu vô cơ. Ví dụ về các dầu vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu vô cơ và dầu vô cơ nhẹ. Nếu pha dầu chứa dầu vô cơ, có thành phần pha dầu khác có mặt trong chế phẩm. Theo một phương án, thành phần pha dầu thứ hai sẽ không phải là vaselin. Theo một phương án,

thành phần pha dầu thứ hai sẽ không phải là dẫn xuất của vaselin. Theo một phương án, dược phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu hầu như không có dầu vô cơ. Theo phương án khác, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu hầu như không có dẫn xuất của vaselin. Theo phương án khác, dược phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu hầu như không có dầu vô cơ và vaselin. Theo phương án khác, dược phẩm dạng nhũ tương chứa pha dầu hầu như không có dầu vô cơ, vaselin và dẫn xuất của vaselin.

Theo một phương án của sáng chế, pha dầu chứa dầu ăn được. Ví dụ về các dầu ăn được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu quế, dầu đinh hương, dầu chanh và dầu bạc hà, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, pha dầu của nhũ tương chứa este của glycerin mà là các triglyxerit mạch trung bình (MCT). Thích hợp là, MCT có mặt với lượng từ khoảng 2% đến khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, như khoảng 2%, khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25% hoặc khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, pha dầu của nhũ tương chứa MCT với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, pha dầu của nhũ tương chứa MCT với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, MCT có mặt với lượng khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo một phương án, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 45% trọng lượng, như từ khoảng 5% đến khoảng 35% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Pha nước

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa nước hoặc pha nước chứa nước. Thích hợp là, nước có mặt trong dược phẩm này với lượng từ khoảng 25% đến khoảng 85% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án của sáng chế, nước có mặt trong dược phẩm này với lượng từ khoảng 30% đến khoảng

80% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, nước có mặt với lượng từ khoảng 55% đến khoảng 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Chất hoạt động bề mặt

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa chất hoạt động bề mặt. Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Như được sử dụng ở đây, chất hoạt động bề mặt là hợp chất làm giảm sức căng bề mặt giữa hai chất lỏng hoặc giữa chất lỏng và chất rắn. Các chất hoạt động bề mặt cũng có thể đóng vai trò là chất làm sạch, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo bọt, và chất làm phân tán. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, chất nhũ hóa tương đương với chất hoạt động bề mặt.

Thích hợp là, chất hoạt động bề mặt có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% trọng lượng, như từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Cân bằng ưa nước/ưa béo của chất hoạt động bề mặt (HLB) mô tả ái lực của chất hoạt động bề mặt đối với nước hoặc dầu. Các khoảng thang đo HLB từ 1 (hoàn toàn ưa béo) đến 20 (hoàn toàn ưa nước), với 10 thể hiện độ cân bằng bằng nhau của cả hai tính chất. Các chất hoạt động bề mặt ưa béo có xu hướng ở dạng các nhũ tương nước trong dầu (w/o), và các chất hoạt động bề mặt ưa nước có xu hướng ở dạng các nhũ tương dầu trong nước (o/w). HLB của hỗn hợp hai chất hoạt động bề mặt bằng tỷ lệ theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt A nhân với giá trị HLB của chính chất hoạt động bề mặt A cộng thêm tỷ lệ theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt B nhân với giá trị HLB của chính chất hoạt động bề mặt B (bình quân gia quyền).

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt không ion. Theo phương án khác, chất hoạt động bề mặt chứa hai hoặc nhiều hơn hai chất hoạt động bề mặt không ion và bình quân gia quyền giá trị HLB của hai hoặc nhiều hơn hai chất hoạt động bề mặt không ion là từ khoảng 10 đến khoảng 20. Theo phương án khác, chất hoạt động bề mặt chứa hai hoặc nhiều hơn hai chất hoạt động bề mặt không ion và bình quân gia quyền giá trị HLB của hai hoặc nhiều hơn hai chất hoạt động bề mặt không ion là từ khoảng 1 đến khoảng 10.

Các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ete rượu béo được etoxylat hóa, dầu thầu dầu PEG, este

PEG, este propylen glycol, este và dẫn xuất glyxeryl, ete trùng hợp, các dẫn xuất sorbitan, rượu béo, sáp nhũ hóa, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là ete rượu béo được etoxylat hóa. Ví dụ về các ete rượu béo được etoxylat hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, steareth-2, steareth-10, steareth-20, steareth-21, steareth-40, steareth-100, beheneth-10, cetareth-2, cetareth-3, cetareth-5, cetareth-6, cetareth-10, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-20, cetareth-21, cetareth-22, cetareth-25, cetareth-30, cetareth-31, cetareth-32, cetareth-33, ceteth-2, ceteth-10, ceteth-20, ceteth-23, choleth-24, isoceteth-20, laureth-2, laureth-3, laureth-4, laureth-5, laureth-9, laureth-10, laureth-12, laureth-15, laureth-20, laureth-21, laureth-22, laureth-23, nonoxynol-9, nonoxynol-15, octoxynol-1, octoxynol-9, oleth-2, oleth-5, oleth-10, oleth-20, C20-40 pareth-24 và trideceth-10, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là dầu thầu dầu PEG. Ví dụ về các dầu thầu dầu PEG bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG-7, dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG-25, dầu thầu dầu PEG-30, dầu thầu dầu PEG-33, dầu thầu dầu PEG-35, dầu thầu dầu PEG-36, dầu thầu dầu PEG-40, dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG-40, dầu thầu dầu PEG-50, dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG-54, dầu thầu dầu PEG-60 và dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG-60, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là este PEG. Ví dụ về các este PEG bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PEG-4 dilaurat, PEG-150 distearat, PEG-12 glyxeryl laurat, PEG-120 glyxeryl stearat, PEG-6 isostearat, PEG-4 laurat, PEG-8 laurat, PEG-20 metyl glucoza sesquistearat, PEG-5 oleat, PEG-6 oleat, PEG-10 oleat, PEG-25 propylen glycol stearat, PEG-2 stearat, PEG-6 stearat, PEG-6-32 stearat, PEG-8 stearat, PEG-9 stearat, PEG-20 stearat, PEG-40 stearat, PEG-45 stearat, PEG-50 stearat và PEG-100 stearat, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là este propylen glycol. Ví dụ về các este propylen glycol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, propylen glycol laurat, propylen glycol palmitostearat, propylen glycol ricinoleat và propylen glycol stearat, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là este glyxeryl hoặc dẫn xuất. Ví dụ về các este và các dẫn xuất glyxeryl bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, glyxeryl behenat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl dioleat, glyxeryl distearat, glyxeryl isostearat, glyxeryl laurat, glyxeryl linoleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl oleat, glyxeryl palmitat, glyxeryl ricinoleat, glyxeryl stearat, PEG-23 glyxeryl cocoat, PEG-6 caprylic/capric các glyxerit, PEG-7 glyxeryl cocoat, polyglyxeryl-10 diisostearat, polyglyxeryl-2 diisostearat, polyglyxeryl-3 diisostearat và polyglyxeryl-6 diisostearat, PEG-12 glyxeryl laurat, PEG-120 glyxeryl stearat, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là ete trùng hợp. Ví dụ về các ete trùng hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 182, poloxame 184, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là dẫn xuất sorbitan. Ví dụ về các dẫn xuất sorbitan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, sorbitan isostearat, sorbitan monolaurat, sorbitan monooleat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat, sorbitan sesquioleat, sorbitan trioleat và sorbitan tristearat, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là rượu béo. Ví dụ về các rượu béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu isostearyl, rượu caprylyl, rượu dexyl, rượu lauryl, rượu myristyl, rượu behenyl, rượu lanolin, rượu arachidyl, rượu oleyl, rượu cetyl, rượu isoxetyl, rượu xetyl, rượu stearyl và rượu xetearyl, và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, rượu béo là hỗn hợp của rượu xetyl và rượu stearyl, được biết đến là rượu xetearyl (còn được gọi là rượu xetostearyl).

Theo một phương án của sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion là sáp nhũ hóa, ví dụ sáp nhũ hóa không ion còn được gọi là sáp nhũ hóa NF, hoặc sáp nhũ hóa BP. Theo một phương án của sáng chế, sáp nhũ hóa là hỗn hợp của rượu xetearyl và polysorbat 60. Theo phương án khác, sáp nhũ hóa là hỗn hợp đã đăng ký độc quyền được biết đến là "Polawax NF"TM (Croda Inc, Edison, NJ, USA).

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa một hoặc nhiều ete rượu béo được etoxylat hóa. Theo phương án khác, ete rượu béo được etoxylat hóa là hỗn hợp của steareth-2 và steareth-20.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa và dẫn xuất sorbitan. Theo phương án khác, hỗn hợp gồm ete rượu béo được etoxylat hóa và dẫn xuất sorbitan là hỗn hợp gồm steareth-2, steareth-20 và polysorbat 80.

Theo một phương án, khi có hai chất hoạt động bề mặt có mặt trong dược phẩm này, mỗi chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, khi có ba chất hoạt động bề mặt có mặt trong dược phẩm này, mỗi chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Tương tự, nếu có bốn hoặc nhiều hơn bốn chất hoạt động bề mặt có mặt thì mỗi chất có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa và sáp nhũ hóa. Theo phương án khác, chất hoạt động bề mặt này chứa hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa, dẫn xuất sorbitan và sáp nhũ hóa. Thích hợp là, hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa và sáp nhũ hóa là hỗn hợp của steareth-2, steareth-20, và sáp Polawax™ NF. Thích hợp là, hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa, dẫn xuất sorbitan và sáp nhũ hóa là hỗn hợp của steareth-2, steareth-20, polysorbat 80 và sáp Polawax™ NF. Theo phương án thay thế, chất hoạt động bề mặt này chứa hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa và rượu béo. Thích hợp là, hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa và rượu béo là hỗn hợp của steareth-2, steareth-20, và rượu xetearyllic.

Theo phương án khác, chất hoạt động bề mặt này chứa hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa, dẫn xuất sorbitan và rượu béo. Thích hợp là, hỗn hợp của ete rượu béo được etoxylat hóa, dẫn xuất sorbitan và rượu béo là hỗn hợp của steareth-2, steareth-20, polysorbat 80 và rượu xetearyllic.

Chất chống oxy hóa

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú này chứa chất chống oxy hóa. Theo một phương án của sáng chế, chất chống oxy hóa là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất chống oxy hóa.

Ví dụ về các chất chống oxy hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxytoluen được butylat hóa (BHT), hydroxyanisole được butylat hóa (BHA),

tocopherol, propyl galat, vitamin E TPGS và tert-Butylhydroquinone (TBHQ), và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa, propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa. Theo phương án khác, chất chống oxy hóa là propyl galat. Theo phương án khác, chất chống oxy hóa là hỗn hợp của hydroxytoluen được butylat hóa và propyl galat.

Theo một phương án của sáng chế, chất chống oxy hóa được dùng chung với chất tạo phức để ngăn ngừa hoặc tối thiểu hóa các phản ứng xúc tác kim loại, như các phản ứng được xúc tác bởi các ion sắt, niken, đồng, magiê, canxi, kẽm hoặc nhôm.

Thích hợp là, chất chống oxy hóa có mặt trong được phẩm này với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm. Theo một phương án của sáng chế, chất chống oxy hóa có mặt với lượng từ khoảng 0,01% đến 1% trọng lượng, như khoảng 0,05% trọng lượng hoặc khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

Tá được được dụng dùng ngoài da

Các được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú này còn có thể chứa một hoặc nhiều tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung. Ví dụ về các tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản, đồng dung môi, chất tăng cường thẩm thấu, chất giữ ẩm, chất làm đặc hoặc chất làm quánh hoặc chất tạo cấu trúc nhớt, hương liệu, chất tạo màu, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung là chất bảo quản. Theo một phương án, tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung ít nhất là một đồng dung môi. Theo một phương án, tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản và đồng dung môi, và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, tá được được dụng dùng ngoài da bổ sung chứa hỗn hợp của chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản và đồng dung môi.

Theo một phương án của sáng chế, nhũ tương là nhũ tương dầu trong nước. Theo phương án khác, nhũ tương là nhũ tương nước trong dầu.

Thích hợp là, nhũ tương có thể được bào chế dưới dạng kem. Kem này có thể là kem dầu trong nước hoặc kem nước trong dầu. Theo một phương án cụ thể, kem này là kem dầu trong nước.

Theo phương án khác, nhũ tương có thể được bào chế dưới dạng thuốc xức. Thuốc xức này có thể là thuốc xức dầu trong nước hoặc thuốc xức nước trong dầu.

Chất điều chỉnh độ pH

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú này còn có thể chứa chất điều chỉnh độ pH.

Theo một phương án của sáng chế, chất điều chỉnh độ pH là axit, muối axit, hoặc hỗn hợp của chúng. Thích hợp là, axit này được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit axetic, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit benzoic, axit boric, axit sorbic, axit tartaric, axit edetic, axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric và axit clohydric, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, chất điều chỉnh độ pH là chất đệm. Thích hợp là, chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm xitrat/axit xitric, axetat/axit axetic, phosphat/axit phosphoric, propionat/axit propionic, lactat/axit lactic, amoni/amoniac và edetat/axit edetic. Theo một phương án, chất điều chỉnh độ pH là chất đệm mà là xitrat/axit xitric.

Thích hợp là, chất điều chỉnh độ pH có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án của sáng chế, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh bằng chất điều chỉnh độ pH đến độ pH là từ khoảng 4 đến khoảng 7, như từ khoảng 4,5 đến khoảng 6,5.

Chất tạo phức

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú này còn có thể chứa chất tạo phức. Theo một phương án của sáng chế, chất tạo phức là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất tạo phức. Như được mô tả ở đây, các dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa, trong đó cả hai tá dược này đóng vai trò ngăn ngừa hoặc tối thiểu hóa các phản ứng oxy hóa khử trong dược phẩm.

Ví dụ về các chất tạo phức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit xitric, axit glucuronic, natri hexametaphosphat, kẽm hexametaphosphat, axit etylen diamin tetraaxetic (EDTA), các phosphonat, các muối của nó, và các hỗn hợp của chúng. Axit etylen diamin tetraaxetic còn được gọi là axit edetic.

Theo một phương án, chất tạo phức là EDTA hoặc muối của nó, như các muối kali, natri hoặc canxi của EDTA. Theo một phương án của sáng chế, EDTA hoặc muối của nó là dinatri EDTA. Theo phương án khác, chất tạo phức là axit xitric. Theo phương án khác, các dược phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa mà là hỗn hợp của EDTA hoặc muối của nó và propyl galat. Theo phương án khác, các dược phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa mà là hỗn hợp của EDTA hoặc muối của nó và BHT. Theo một phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa mà là hỗn hợp của dinatri EDTA và BHT.

Theo phương án khác, các dược phẩm này chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa mà là hỗn hợp của axit xitric và propyl galat. Theo một phương án của sáng chế, các dược phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp của chất tạo phức và chất chống oxy hóa mà là hỗn hợp của axit xitric và BHT.

Thích hợp là, chất tạo phức có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án, chất tạo phức có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Chất bảo quản

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú còn có thể chứa chất bảo quản. Theo một phương án của sáng chế, chất bảo quản là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất bảo quản.

Ví dụ về các chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu benzyl, ure imidazolidinyl, ure diazolidinyl, rượu diclobenzyl, cloxylenol, metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, phenoxyetanol, axit sorbic, axit benzoic, các muối của nó, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, phenoxyetanol và axit benzoic, và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chất bảo quản là rượu benzyl. Theo phương án khác, chất bảo quản là phenoxyetanol. Theo phương án khác, chất bảo quản là axit benzoic.

Thích hợp là, chất bảo quản có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương

án, chất bảo quản có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Đồng dung môi

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú còn có thể chứa đồng dung môi. Chức năng của đồng dung môi là giúp hòa tan 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó trong pha dầu và/hoặc pha nước của dược phẩm dạng nhũ tương, như được mô tả. Đồng dung môi có thể trộn lẫn với dầu có thể được dùng để giúp hòa tan hoạt chất trong pha dầu, và đồng dung môi có thể trộn lẫn với nước có thể được dùng để giúp hòa tan hoạt chất trong pha nước. Theo một phương án, đồng dung môi được dùng để giúp hòa tan trong pha dầu của dược phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, đồng dung môi là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai đồng dung môi.

Ví dụ về các đồng dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rượu như ethanol, isopropanol, rượu t-butyl, rượu amyl, rượu benzyl, xyclohexanedimetanol, rượu diaxeton, rượu hexyl, rượu tetrahydrofurfuryl và dietylen glycol monoetyl ete; các axit carboxylic như axit axetic hoặc đa axit carboxylic; các diol như 1,2-hexanediol, butylen glycol, dietylen glycol, dipropylen glycol, etyl hexanediol, etylen glycol, hexylen glycol, pentylen glycol, propylen glycol, propylen glycol monolaurat, tetraetylen glycol, trietylen glycol, tripropylen glycol và polyetylen glycol; các polyol như butanetriol, glyxerol và 1,2,6-hexanetriol; các este như butyl stearat, C12-15 alkyl benzoate, C12-15 alkyl lactat, caprylic/capric triglyxerit, xetearyl etylhexanoat, xetearyl isononanoat, xetyl octanoat, xetyl palmitat, coco-caprylat/caprat, các glyxerit dầu dừa, dexyl oleat, dibutyl adipat, dicaprylyl cacbonat, dietylhexyl adipat, dietylhexyl succinat, diisopropyl adipat, dioctyl malat, di-PPG-2 myreth-10 adipat, di-PPG-3 myristyl ete adipat, etyl oleat, etylhexyl cocoat, etylhexyl hydroxystearat, etylhexyl palmitat, etylhexyl pelargonat, etylhexyl stearat, hexyl laurat, hexyldexyl laurat, hexyldexyl stearat, isoxetyl stearat, isoxetyl stearoyl stearat, isodexyl oleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isostearyl neopentanoat, isotridexyl isononanoat, lauryl lactat, myristyl lactat, myristyl myristat, octyldodexyl stearoyl stearat, oleyl erucat, oleyl oleat, pentaerythrityl tetracaprylat/caprate, pentaerythrityl tetrakisostearat, PPG-2 myristyl ete propionat, propylen glycol dicaprylat/dicaprat,

propylen glycol isostearat, propylheptyl caprylat, và stearyl octanoatdimetyl isosorbit và propylen cacbonat.

Theo một phương án, đồng dung môi là propylen glycol. Theo phương án khác, đồng dung môi là hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoetyl etc.

Thích hợp là, đồng dung môi có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% trọng lượng, như từ khoảng 5% đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Chất tăng cường thẩm thấu

Các dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú còn có thể chứa chất tăng cường thẩm thấu. Theo một phương án của sáng chế, chất tăng cường thẩm thấu là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất tăng cường thẩm thấu. Đồng dung môi hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai đồng dung môi được mô tả ở đây có thể có chức năng là chất tăng cường thẩm thấu.

Ví dụ về các chất tăng cường thẩm thấu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit béo, các este của axit béo, các rượu béo, các pyrrolidon, các sulfoxit, rươu, các diol và các polyol, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các axit béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit oleic, capric axit, hexanoic axit, lauric axit, axit linoleic, axit linolenic, propionic axit và vaccenic axit, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các este của axit béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol monolaurat, glyxerol monooleat, glyxerol monolinoleat, isopropyl isostearat, isopropyl palmitat, isopropyl myristat, dietylsebacat, sorbitan monopalmitat, sorbitan oleat, sorbitan dilaurat, sorbitan trioleat, propylen glycol monolaurat và sucroza monolaurat, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các rượu béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu xetyl, rượu stearyl, decanol, tridecanol, rượu lauryl, rượu linolenyl và rượu oleyl, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các pyrrolidon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-metyl pyrrolidon, 2-pyrrolidon và N-xyclohexyl-2-pyrrolidon, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các sulfoxit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetyl sulfoxit và dexylmetyl sulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các rượu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rượu thấp (C_1 - C_6) và dietylen glycol monoethyl ete, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các diol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2-hexanediol, butylen glycol, dietylen glycol, dipropylen glycol, etyl hexanediol, etylen glycol, hexylen glycol, pentylen glycol, propylen glycol, propylen glycol monolaurat, tetraetylen glycol, trietylen glycol, tripropylen glycol, polyetylen glycol và polypropylen glycol, và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về các polyol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, butanetriol, glyxerol và 1,2,6-hexanetriol, và các hỗn hợp của chúng.

Thích hợp là, chất tăng cường thẩm thấu có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 40% trọng lượng, như từ khoảng 1% đến khoảng 20% trọng lượng hoặc từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Chất tạo gel

Các dược phẩm dùng khu trú còn có thể chứa chất tạo gel. Theo một phương án của sáng chế, chất tạo gel là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất tạo gel.

Ví dụ về chất tạo gel bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aga, alginat, arabinoxylan, carrageenan, carboxymethylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, xenluloza, curdlan, gelatin, gellan, β -glucan, gôm tragacanth, gôm guar, gôm arabic, gôm locust bean, pectin, tinh bột ngô, carbomer, các copolyme acrylat, silica, gôm xanthan, các muối của nó, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Thích hợp là, chất tạo gel có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án, chất tạo gel có mặt trong dược phẩm với lượng từ khoảng 0,2% đến khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó trong chế phẩm dược dụng dùng ngoài da được bôi cho người bệnh cho tình trạng ngoài da hoặc rối loạn. Các chế phẩm này bao gồm nhiều tá dược bất kỳ đã biết mà có thể được bôi khu trú và cho phép dần đều hoạt chất khắp vùng nhiễm bệnh, khô nhanh, và/hoặc có độ thẩm thấu gia tăng. Các ví dụ về các chế phẩm thích hợp sẽ bao gồm các dung dịch, sữa, kem, mỡ, gel, thuốc xức, thuốc xịt, sol khí, bột, hoặc huyền phù.

Dung dịch hệ nước

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là dung dịch hệ nước. Theo phương án này, dược phẩm chứa nước với lượng từ khoảng 50% đến khoảng 99,9% trọng lượng, hoặc từ khoảng 70% đến khoảng 99,9% trọng lượng. Thích hợp là, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh đến độ pH nằm giữa từ khoảng 2 đến khoảng 6, nhưng tốt nhất là từ khoảng 4 đến khoảng 6, như từ 4,5 đến khoảng 5,5. Dung dịch hệ nước dùng khu trú còn có thể chứa một hoặc nhiều đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu như được mô tả ở đây.

Gel hệ nước

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là gel hệ nước. Theo phương án này, dược phẩm chứa nước với lượng từ khoảng 50% đến khoảng 99% trọng lượng, như từ khoảng 70% đến khoảng 99% trọng lượng. Thích hợp là, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh đến độ pH nằm giữa khoảng 2 đến khoảng 6, nhưng cụ thể hơn nữa là khoảng 4 đến khoảng 6, hoặc khoảng 4,5 đến khoảng 5,5. Ngoài ra, theo phương án này, dược phẩm sẽ còn chứa chất tạo gel. Dược phẩm còn có thể chứa đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Gel hydroalcoholic

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là gel hydroalcoholic. Dung dịch hydroalcoholic theo sáng chế có thể được làm đặc bởi chất tạo gel để tạo thành gel hydroalcoholic.

Theo một phương án, gel hydroalcoholic chứa nước, rượu thấp và chất tạo gel thích hợp. Dược phẩm còn có thể chứa một hoặc nhiều đồng dung môi, chất điều chỉnh độ pH, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu.

Dung dịch khan

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là dung dịch khan, tức là, là dung dịch mà không chứa nước hoặc hầu như không chứa nước. Theo một phương án, dung dịch khan là không chứa nước. Theo phương án khác, dung dịch khan hầu như không chứa nước.

Theo một phương án, dung dịch khan chứa chất dẫn khan. Theo một phương án của sáng chế, chất dẫn khan bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu thấp (C_1-C_6), diol và polyol.

Thích hợp là, rượu thấp được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propanol, isopropanol, n-butyl rượu và t-butyl rượu, và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, rượu thấp là etanol. Theo phương án khác, rượu thấp là hỗn hợp của etanol và một hoặc nhiều rượu thấp.

Thích hợp là, diol được chọn từ nhóm bao gồm 1,2-hexanediol, butylen glycol, dietylen glycol, dipropylen glycol, etyl hexanediol, etylen glycol, hexylen glycol, pentylen glycol, propylen glycol, propylen glycol monolaurat, tetraetylen glycol, trietylen glycol, tripropylen glycol và polyetylen glycol.

Thích hợp là, polyol được chọn từ nhóm bao gồm butanetriol, glyxerol và 1,2,6-hexanetriol.

Theo một phương án, chất dẫn khan bao gồm hỗn hợp của etanol và propylen glycol. Theo phương án khác, chất dẫn khan chứa hỗn hợp của etanol, propylen glycol và polyetylen glycol. Theo phương án khác, chất dẫn khan là etanol.

Thích hợp là, chất dẫn khan có mặt trong được phẩm với lượng từ khoảng 50% đến khoảng 99,5% trọng lượng.

Gel khan

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là dung dịch khan. Dung dịch khan có thể được làm đặc bởi chất tạo gel để tạo thành gel khan. Theo một phương án, gel khan chứa chất dẫn khan và chất tạo gel. Gel khan còn có thể chứa đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Dung dịch hệ dầu

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da được bào chế dưới dạng các dung dịch hệ dầu. Các dung dịch hệ dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, chất dầu và/hoặc chất béo có mặt với lượng từ khoảng 70% đến khoảng 99,9% trọng lượng. Theo phương án khác, chất dầu và/hoặc chất béo có mặt với lượng từ khoảng 80% đến khoảng 99% trọng lượng.

Dung dịch hệ dầu còn có thể chứa đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Gel hệ dầu

Theo phương án khác, các dung dịch hệ dầu được làm đặc bởi chất tạo gel để tạo thành các gel hệ dầu.

Theo một phương án, gel hệ dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo và chất tạo gel. Thích hợp là, chất dầu và/hoặc chất béo có mặt với lượng từ khoảng 70% đến khoảng 99,9% trọng lượng, như khoảng 80% đến khoảng 99% trọng lượng. Gel hệ dầu còn có thể chứa đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Kem

Theo một phương án, chế phẩm được dụng dùng ngoài da là kem. Theo một phương án, kem là kem dầu trong nước. Thích hợp là, kem dầu trong nước chứa pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất chống oxy hóa.

Theo một phương án, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh đến độ pH nằm giữa khoảng 2 đến khoảng 6, như khoảng 4 đến khoảng 6. Theo phương án khác, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh đến độ pH nằm giữa khoảng 4,5 đến khoảng 5,5.

Dược phẩm còn có thể chứa đồng dung môi, chất giữ ẩm, chất tạo phức, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 45% trọng lượng, pha nước chứa nước với lượng từ khoảng 25% đến khoảng 85% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% trọng lượng, và chất chống oxy hóa với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương là đồng nhất, và trong đó tất cả phần trăm đều được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo một phương án, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 35% trọng lượng, pha nước chứa nước với lượng từ khoảng 25% đến khoảng 85% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% trọng lượng, và chất chống oxy hóa với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất và 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương, và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 35% trọng lượng, pha nước chứa nước với lượng từ khoảng 30% đến khoảng 80% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, và chất chống oxy hóa với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương là đồng nhất, và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng. Theo phương án khác 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương.

Theo một phương án, dược phẩm này còn có thể chứa một hoặc nhiều đồng dung môi trong dược phẩm này với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, dược phẩm này có thể

chứa chất bảo quản với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, dược phẩm này còn có thể chứa chất tạo phức với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, dược phẩm này còn có thể chứa chất điều chỉnh độ pH với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, pha dầu chứa este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin mà là các triglycerit mạch trung bình (MCT) với lượng từ khoảng 2% đến khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó, pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 35% trọng lượng, pha nước chứa nước với lượng từ khoảng 30% đến khoảng 80% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, chất chống oxy hóa với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, chất điều chỉnh độ pH với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 10% trọng lượng, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng. Theo phương án khác, nước có mặt với lượng từ khoảng 55% đến khoảng 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, chất dầu và/hoặc chất béo có mặt với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, chất dầu và/hoặc chất béo có mặt với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo một phương án, dược phẩm này còn có thể chứa một hoặc nhiều đồng dung môi trong dược phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm dược chứa hỗn hợp của các chất trị liệu, để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự khi điều trị các tình trạng mà được chỉ định dùng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó.

Trong ngữ cảnh của bản mô tả này, thuật ngữ “đồng thời” khi đề cập đến việc dùng đồng thời các dược chất liên quan có nghĩa là chính xác cùng một lúc, tùy trường hợp, ví dụ ở các phương án trong đó các dược chất được kết hợp trong một chế phẩm riêng rẽ. Theo các phương án khác, “đồng thời” cũng có nghĩa là một dược chất được dùng trong thời gian ngắn sau dược chất khác, trong đó “thời gian ngắn” nghĩa là thời gian cho phép các thuốc có hiệu ứng đồng vận mong đợi.

Với sự mô tả trên đây, sáng chế còn liên quan đến liệu pháp kết hợp, mà có thể bao gồm việc sử dụng đồng thời hoặc đồng sử dụng, hoặc dùng tuần tự tổ hợp của các hợp chất hoặc các dược phẩm theo sáng chế với các dược chất hoạt tính hoặc các chất trị liệu khác, và trong đó việc sử dụng như vậy cũng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trong chế phẩm kết hợp được đề cập ở trên, dạng liều dùng theo sáng chế, mỗi trong số các thành phần dược chất hoạt tính được chứa với lượng liều dùng hữu hiệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả liệu pháp kết hợp, trong đó chất trị liệu thứ hai có thể được dùng trước, đồng thời hoặc sau khi dùng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó cho dù trong cùng chế phẩm hoặc trong chế phẩm riêng rẽ và chất trị liệu thứ hai có được dùng theo cùng đường dùng khu trú, ví dụ có thể là đường miệng, đường tĩnh mạch trong cơ, đường mắt, đường âm đạo, đường trực tràng, v.v. hay không.

Nói cách khác, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng nhau, đồng thời hoặc tuần tự theo thứ tự vào vị trí dùng, hoặc đến vị trí tác dụng mong muốn. Thứ tự dùng được cho là không quan trọng, miễn là nếu được dùng khu trú thì chúng tiếp xúc tại một số điểm cùng nhau tại vị trí dùng hoặc vị trí tác dụng mong muốn. Nếu cả hai có mặt trong cùng chất dẫn, chúng mang lại sự dễ dàng sử dụng cho người bệnh, và có thể làm tăng sự tuân thủ, nhưng không phải là bắt buộc với sáng chế này.

Theo phương án khác, các dược phẩm dùng khu trú còn lại nhiều hơn 90% nồng độ ban đầu của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó sau khi bảo quản dược phẩm này trong 3 tháng ở 40°C.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ

tương là đồng nhất. Theo phương án khác 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa và chất bảo quản, và trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo phương án khác 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản và đồng dung môi, và trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo phương án khác 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, đồng dung môi và chất điều chỉnh độ pH, và trong đó nhũ tương là đồng nhất. Theo phương án khác, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

- i) 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó;
- ii) pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo;
- iii) pha nước, chứa nước;
- iv) chất hoạt động bề mặt;
- v) chất chống oxy hóa;
- vi) chất điều chỉnh độ pH;

- vii) chất tạo phức;
- viii) chất bảo quản; và
- ix) đồng dung môi, và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Thích hợp là, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương, và thích hợp là dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Theo một phương án, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba cũng có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glyxerin, thích hợp là este của glyxerin, như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,

pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo,

pha nước chứa nước,

chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa; và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,

pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo,

pha nước chứa nước,

chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,

chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa,

propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng; và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,
pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo,
pha nước chứa nước,
chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,
chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa,
propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng,
chất tạo phức, và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,
pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo,
pha nước chứa nước,
chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,
chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa,
propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng,
chất tạo phức,
chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, phenoxyetanol và axit benzoic, và các hỗn hợp của chúng, và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,
pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo,
pha nước chứa nước,
chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,
chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa,
propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng,
chất tạo phức,
chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, phenoxyetanol và axit benzoic, và các hỗn hợp của chúng,
đồng dung môi, và

chất điều chỉnh độ pH, và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Thích hợp là, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Thích hợp là, dược phẩm này là kem dầu trong nước. Theo một phương án, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt. Theo một phương án, pha dầu hầu như không chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa $\leq 3\%$, hoặc $\leq 2\%$, hoặc $\leq 1\%$ vaselin. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì ít nhất thành phần pha dầu thứ ba có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt mà là este và/hoặc este của glycerin, thích hợp là este của glycerin như triglyxerit mạch trung bình chẳng hạn.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó,

pha dầu chứa chất dầu và/hoặc chất béo mà là triglyxerit chuỗi trung bình,

pha nước chứa nước,

chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,

chất chống oxy hóa mà là hydroxytoluen được butylat hóa,

chất tạo phức mà là EDTA hoặc muối của nó,

chất bảo quản mà là axit benzoic,

đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoetyl ete, và

chất điều chỉnh độ pH mà là chất đệm xitrat/axit xitric,

trong đó độ pH của dược phẩm này được điều chỉnh đến độ pH từ khoảng 4,5 đến khoảng 6,5, và trong đó nhũ tương là đồng nhất.

Thích hợp là, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Thích hợp là, dược phẩm này là kem dầu trong nước.

Trong tất cả các dược phẩm được mô tả ở đây, lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó mà có thể có mặt trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 2% trọng lượng dược phẩm. Theo một

phương án, lượng này có thể là 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75% hoặc 2,0% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, lượng này là khoảng 0,25% đến khoảng 0,50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, lượng này là khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, lượng này là khoảng 0,50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, lượng này là khoảng 0,75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, lượng này là khoảng 1,0% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo phương án khác theo sáng chế, có dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa (a) pha dầu; (b) nước/pha nước; (c) ít nhất một đồng dung môi; (d) ít nhất một chất hoạt động bề mặt; (e) chất chống oxy hóa, và (f) hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, pha dầu chứa dầu vô cơ. Theo phương án khác, pha dầu chứa vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin, mỗi chất độc lập có mặt với lượng lớn hơn 3% trọng lượng/trọng lượng. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin, mỗi chất độc lập có mặt với lượng lớn hơn 5% trọng lượng/trọng lượng. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin, mỗi chất độc lập có mặt với lượng lớn hơn 10% trọng lượng/trọng lượng. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin mỗi chất độc lập có mặt với lượng lớn hơn 15% trọng lượng/trọng lượng. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin có mặt với lượng lớn hơn 5% trọng lượng/trọng lượng trong hỗn hợp bất kỳ. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin có mặt với lượng lớn hơn 10% trọng lượng/trọng lượng trong hỗn hợp bất kỳ. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin có mặt với lượng lớn hơn 15% trọng lượng/trọng lượng trong hỗn hợp bất kỳ. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin có mặt với lượng lớn hơn 20% trọng lượng/trọng lượng trong hỗn hợp bất kỳ. Theo phương án khác, pha dầu chứa dầu vô cơ và/hoặc vaselin có mặt với lượng lớn hơn 25% trọng lượng/trọng lượng trong hỗn hợp bất kỳ.

Trong khi không muốn bị giới hạn ở cách diễn giải này, người ta cho rằng khi pha dầu chứa các thành phần mà hoạt chất không hòa tan trong, như dầu vô cơ và/hoặc vaselin như được minh họa ở đây bởi các chế phẩm 1, 12 và 41-42 thì hoạt chất được

hòa tan trong các đồng dung môi, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, propylen glycol và/hoặc dietylen glycol monoetyl ete. Sau đó, khi pha nước được bổ sung vào pha dầu, thì hoạt chất có thể hòa tan trong cả pha nước và/hoặc pha dầu tùy thuộc vào vị trí và mức độ phân bố của (các) đồng dung môi vào trong hệ.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó;

pha dầu chứa ít nhất một chất dầu và/hoặc chất béo mà là dầu vô cơ hoặc vaselin;

pha nước chứa nước;

ít nhất một đồng dung môi; và

chất hoạt động bề mặt, và tùy ý, theo phương án này, được phẩm còn có thể chứa chất tạo gel thích hợp, chất giữ ẩm, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng; và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Thích hợp là được phẩm là kem dầu trong nước. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa. Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoetyl ete.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó;

pha dầu chứa ít nhất một chất dầu và/hoặc chất béo mà là dầu vô cơ hoặc vaselin với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 45% trọng lượng,

pha nước chứa nước với lượng từ khoảng 50% đến khoảng 99,9% trọng lượng,

ít nhất một đồng dung môi với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% trọng lượng;

chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% trọng lượng;

chất chống oxy hóa với lượng từ khoảng 0,001% đến khoảng 5% trọng lượng, và tùy ý, chất tạo gel, chất giữ ẩm, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản,

hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng; và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa. Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoethyl ete.

Theo phương án khác, chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa, propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoethyl ete.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó;

pha dầu chứa ít nhất một chất dầu và/hoặc chất béo mà là dầu vô cơ hoặc vaselin;

pha nước chứa nước;

ít nhất một đồng dung môi;

chất hoạt động bề mặt;

chất chống oxy hóa; và

chất tạo phức, và tùy ý, chất tạo gel, chất giữ ẩm, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng; và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoethyl ete.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa.

Theo phương án khác, chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa, propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, được phẩm này còn có thể chứa chất tạo phức với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm. Theo một phương án của sáng chế, chất tạo phức là hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất tạo phức.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó;

pha dầu chứa ít nhất một chất dầu và/hoặc chất béo mà là dầu vô cơ hoặc vaselin;

pha nước chứa nước;

ít nhất một đồng dung môi;

chất hoạt động bề mặt;

chất chống oxy hóa,

chất tạo phức, và

chất bảo quản, và tùy ý, chất tạo gel, chất giữ ẩm, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo

quản, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn

hợp của chúng; và trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa. Theo phương án khác, có hai chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm. Thích hợp là, khi có hai chất hoạt động bề mặt có mặt, mỗi chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Theo phương án khác, có ba chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm. Thích hợp là, khi có ba chất hoạt động bề mặt có mặt, mỗi chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm. Tương tự, nếu có bốn hoặc nhiều hơn bốn chất hoạt động bề mặt có mặt, mỗi chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo phương án khác, chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa, propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoetyl ete.

Theo một phương án, chất tạo phức là EDTA hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, chất bảo quản là axit benzoic.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó,
 pha dầu chứa ít nhất một chất dầu và/hoặc chất béo mà là dầu vô cơ hoặc vaselin,
 pha nước chứa nước,
 chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa,
 chất chống oxy hóa,
 chất tạo phức,
 chất bảo quản,
 đồng dung môi, và
 chất điều chỉnh độ pH, và tùy ý, chất tạo gel, chất giữ ẩm, chất bảo quản, hương liệu,
 chất tạo màu hoặc chất tăng cường thẩm thấu, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp của chúng; và
 trong đó tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối
 cùng, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt chứa ete rượu béo được etoxylat hóa.

Theo phương án khác, chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydroxytoluen được butylat hóa, propyl galat và tocopherol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, phenoxyetanol và axit benzoic, và các hỗn hợp của chúng,

Theo phương án khác, đồng dung môi chứa hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoetyl ete.

Theo một phương án, chất tạo phức là EDTA hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, chất bảo quản là axit benzoic,

Theo phương án khác, chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric.

Ngoài ra, khi thảo luận về chức năng sinh học, thuật ngữ liều bôi có thể được sử dụng. Như được sử dụng ở đây, liều bôi được định nghĩa là lượng sản phẩm thuốc được bôi trên diện tích bề mặt cơ thể, được biểu thị theo đơn vị mg/cm². Lượng hoạt chất được giải phóng đến các lớp da (thượng bì hoặc hạ bì) có thể được biểu thị theo nanogram (ng) hoặc microgram (μg) trên diện tích da hoặc trên cm². Ngoài ra, lượng hoạt chất được giải phóng đến thượng bì hoặc hạ bì có thể được biểu thị là % liều bôi. Lượng hoạt chất được giải phóng đến dịch lỏng tiếp nhận có thể được biểu thị là lượng tích lũy theo ng hoặc ng/cm².

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm dạng nhũ tương chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm mà có độ thẩm thấu qua da người được xác định *in vitro* ít nhất là 0,01-10% liều bôi của hoạt chất vào thượng bì trong khoảng thời gian từ khoảng 1 đến khoảng 72 giờ. Theo phương án khác, khoảng thời gian này là từ khoảng 2 đến khoảng 24 giờ. Theo phương án khác, khoảng thời gian này là khoảng 1 đến khoảng 15 giờ. % liều bôi của hoạt chất có thể là từ 0,01-10%; 0,01-5%; 0,01-3%; 0,4-2,3% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một phương án, dược phẩm dạng nhũ tương chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm mà có độ thẩm thấu qua da người được xác định *in vitro* ít nhất là 0,01-10% liều bôi của hoạt chất vào hạ bì trong khoảng thời gian từ khoảng 1 đến khoảng 72 giờ. Theo phương án khác, khoảng thời gian này là từ khoảng 2 đến khoảng 24 giờ. Theo phương án khác, khoảng thời gian này là khoảng 6 đến khoảng 15 giờ. % liều bôi của hoạt chất có thể là từ 0,01-7,5%; 0,01- 5%; 0,01- 3%; 0,3-1,7%. Theo phương án thay thế, liều bôi xác định được với lượng là 1-2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, ví dụ 0,5% trọng lượng/thể tích.

Như được minh họa ở Fig.3, chế phẩm 17 giải phóng lượng tương đối nhiều hoạt chất vào hạ bì so với chế phẩm 1 và 12. Ngược lại, chế phẩm 17 giải phóng được tương đối ít vào dịch lỏng tiếp nhận, như được minh họa ở Fig.4. Các chế phẩm 1 và 12 là rất giống nhau, với các thay đổi nhỏ về thành phần chất đệm và chất bảo quản (lần lượt ở các bảng 1 và 4). Các kết quả thông lượng da người *in vitro* và lắng đọng ở da xác nhận các sự giống nhau này và cho phép ngoại suy so sánh dữ liệu khác của chế phẩm bất kỳ với chế phẩm 12 và, do đó cho phép so sánh với chế phẩm 1.

Mặc dù, hai chế phẩm được thể hiện ở các Fig.5 và Fig.6 có sự khác nhau về các lượng hoạt chất (chế phẩm 12 là 0,5% và chế phẩm 21 là 1%), nhưng có thể đạt được cùng kết quả khi áp dụng phép chuẩn hóa, ví dụ chế phẩm 21 cũng thể hiện lượng tương đối nhiều ở hạ bì khi được so sánh với dịch lỏng tiếp nhận, mà được xác định là các giá trị thông lượng da và các lượng tích lũy, khi được chuẩn hóa liều bôi. Lượng tích lũy thể hiện có bao nhiêu hoạt chất thẩm qua da ($500 \pm 100 \mu\text{m}$), đi vào dịch lỏng tiếp nhận, trong khoảng thời gian cụ thể. Thông lượng da thể hiện độ dốc của đường cong lượng tích lũy, đặc trưng là pha tuyến tính và còn được gọi là trạng thái ổn định ($R^2 \geq 0,99$), quan sát được trong quá trình thử nghiệm.

Bằng cách chuyển đổi lượng ở hạ bì từ mỗi thời điểm (Fig.5) từ % liều bôi sang ng hoạt chất và chia giá trị này cho lượng tích lũy tương ứng theo ng (Fig.6) lúc 3, 6, 9, 12 và 15 giờ, đã chứng minh được rằng chế phẩm 21 thúc đẩy sự giải phóng mục tiêu vào hạ bì, dẫn đến ít hoạt chất thấm vào dịch lỏng tiếp nhận (hoạt chất không liên kết thấm qua sâu hơn $500 \pm 100 \mu\text{m}$). Các tỷ lệ lượng ở hạ bì/lượng tích lũy trong dịch lỏng tiếp nhận (ng/ng) đối với chế phẩm 21 nằm trong khoảng từ 9038,0 và 12937 lần lượt lúc 3 giờ và 6 giờ, đến 909,3 và 1044,0 lần lượt lúc 12 giờ và 15 giờ. Chế phẩm 12 thể hiện profin khác biệt đáng kể, với các tỷ lệ của nó nằm trong khoảng 7870,2 và 1428,7 lần lượt lúc 3 giờ và 6 giờ, đến 215,7 và 233,93 lần lượt lúc 12 giờ và 15 giờ. Do chế phẩm 21 thể hiện tỷ lệ liều dùng tốt ở các nồng độ hoạt chất khác nhau nằm trong khoảng từ 0,5% (chế phẩm 17) đến 2,0% (chế phẩm 22) như quan sát được ở các Fig.3 và Fig.4, nên tỷ lệ hạ bì/lượng tích lũy đã giải thích ở trên là phù hợp để chứng minh tính ưu việt của chế phẩm 21 so với chế phẩm 12, mặc dù nồng độ của chúng khác nhau (lần lượt là 1,0% và 0,5%).

Pha trễ của hoạt chất trong các chế phẩm nằm trong khoảng từ 8 đến 12 giờ sau khi dùng thuốc – sau khoảng thời gian này hoạt chất đạt đến trạng thái ổn định của nó và thể hiện thông lượng da không đổi. Tỷ lệ hạ bì (ng)/thông lượng da ($\text{ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$) được dùng làm tham số bổ sung để đặc trưng cho sự giải phóng mục tiêu đến hạ bì quan sát được cho chế phẩm 21 so với chế phẩm 12. Từ dữ liệu thể hiện ở Fig.6, thông lượng da thu được (độ dốc với $R^2 \geq 0,99$) đối với các chế phẩm 21 và 12 lần lượt là $0,7251 \text{ ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$ và $0,9935 \text{ ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$. Do các nồng độ khác nhau của các chế phẩm 21 và 12 (lần lượt là 1,0% và 0,5%), các giá trị thông lượng da được chuẩn hóa (thông lượng da chia cho nồng độ hoạt chất) lần lượt là $0,7251 \text{ ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$ và $1,987 \text{ ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$. Bằng cách sử dụng các giá trị thông lượng da được chuẩn hóa và các lượng hạ bì được chuyển đổi thành ng (từ Fig.6) gồm vùng trạng thái ổn định (sau 8 giờ), tính được các tỷ lệ hạ bì (ng)/thông lượng da đã chuẩn hóa ($\text{ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$). Chế phẩm 21 thể hiện sự giải phóng có chọn lọc hoạt chất đến hạ bì, với các tỉ lệ lần lượt là 1599,5; 1132,6 và 3200,7 lúc 9 giờ, 12 giờ và 15 giờ. Chế phẩm 12 thể hiện profin giải phóng khác biệt đáng kể, với các tỷ lệ lần lượt là 213,25; 108,57 và 117,73 lúc 9 giờ, 12 giờ và 15 giờ.

Một phương án theo sáng chế là được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng hữu hiệu trị liệu 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng

của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất chống oxy hóa, trong đó nhũ tương là đồng nhất, và trong đó dược phẩm này được dùng trong hệ *in vitro* có tỷ lệ của các lượng hạ bì (ng) xác định được ở trạng thái ổn định so với thông lượng da đã chuẩn hóa (nồng độ hoạt tính) ($\text{ng} \cdot \text{cm}^2/\text{giờ}$) là từ 1000 đến 5000, sử dụng da bụng người mới cắt. Theo một phương án, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dùng của nó được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương.

Theo phương án khác theo sáng chế, có dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú đồng nhất chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất chống oxy hóa, trong đó dược phẩm này tạo ra diện tích dưới đường cong (AUC) AUC(0-tau) ít hơn $30 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$, hoặc ít hơn $23,5 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ hoặc ít hơn $16 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ ở người khi bôi vào da với lượng không quá 35% diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Theo phương án khác, lượng này là không quá 30% BSA.

Theo một phương án, AUC là ở trạng thái ổn định. Theo phương án khác, lượng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) mà được bôi thuốc là nhỏ hơn 50%, Theo phương án, khác lượng này là nhỏ hơn 35%, Theo phương án khác, lượng này là nhỏ hơn 30%. Được công nhận rằng, nếu BSA lớn hơn $>10\%$ thì AUC có thể tăng theo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “AUC(0-cuối)” có nghĩa là diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian, từ thời điểm 0 đến nồng độ cuối cùng có thể xác định được, khi được tính bằng phương pháp hình thang tuyến tính logarit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “AUC(0-12)” có nghĩa là diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian, từ thời điểm 0 đến thời điểm 12 giờ, khi được tính bằng phương pháp hình thang tuyến tính logarit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “AUC(0-tau)” có nghĩa là diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian từ thời điểm 0 đến cuối khoảng định liều, khi được tính bằng phương pháp hình thang tuyến tính logarit.

Theo phương án khác theo sáng chế, có dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú đồng nhất chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất chống oxy hóa, trong đó dược phẩm này tạo ra C_{max} (nồng độ huyết tương tối đa của thuốc) ở trạng thái ổn định, và lượng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) mà hoạt chất (nồng độ 1%)

được bôi vào là 15-35% và tạo ra C_{max} nhỏ hơn 4ng/ml và AUC (0-8 giờ) không lớn hơn 16 ng.giờ/mL.

Nghiên cứu		
Chế phẩm	Chế phẩm 1a	Chế phẩm 21
Tuổi	18-65 tuổi	18-65 tuổi
Thời gian mắc bệnh	≥ 6 tháng chẩn đoán AD	≥ 6 tháng chẩn đoán AD
Vùng nhiễm bệnh	1-10% BSA, ngoại trừ mặt, háng, da đầu, cơ quan sinh dục	15-35% BSA, ngoại trừ da đầu
IGA (0-5)	2-3 (nhẹ – vừa phải)	≥ 3 (vừa phải – nặng)
%BSA trung bình được điều trị	2,7% (1-7%)	19,8% (15-33%)
Thời gian nghiên cứu	28 ngày	21 ngày
Điều trị nghiên cứu	Chất dẫn, 0,5%, 1% BID	1%, 2% BID (không kiểm soát chất dẫn)
Số lượng đối tượng	N=12/10/12 (hoàn thành)	N = 6/2 (hoàn thành)
Kế hoạch lấy mẫu PK	Trước liều, 1, 2, 4, 6, 8 giờ sau liều	Trước liều, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 24 giờ sau liều
LLOQ	0,1ng/mL = 100pg/mL	40pg/mL

1% BID chỉ có dữ liệu thuần tập		
N	12	6
C_{max} ngày 1 (ng/mL)	0,46 (0 – 3,32)	1,23 (0,2 – 3,96)
AUC(0-8) ngày 1 (ng.giờ/mL)	1,22 (0 – 8,61)	5,56 (1,05 – 15,14)
Thay đổi điểm IGA từ đường cơ bản vào ngày 21	42% (0% - 100%)	55% (33% - 75%)
Thay đổi BSA nhiễm bệnh từ đường cơ bản vào ngày 21	52% (-21% - 100%)	77% (56% - 94%)

Viêm da dị ứng được đánh giá lâm sàng và được dựa trên các đặc điểm lịch sử, hình thái học, sự phân bố tổn thương da và các dấu hiệu lâm sàng liên quan. Nhiều bộ tiêu chuẩn chính thức đã được phát triển để giúp phân loại. Để xác định mức độ

nghiêm trọng của bệnh, tồn tại ít nhất 28 thang khác nhau. Thường được sử dụng nhất bao gồm chỉ số SCORAD, Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigators Global Assessment (IGA) và điểm nghiêm trọng Six area, Six sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Với các mục đích ở đây, thang IGA hoặc thang EASI sẽ được viện dẫn.

IGA là đánh giá năm điểm hình thái tĩnh về toàn bộ mức độ nghiêm trọng của bệnh, được quyết định bởi bác sĩ, sử dụng các đặc trưng lâm sàng của bệnh ban đỏ, sự thâm nhiễm, nổi sần, rỉ dịch, và vảy cứng như hướng dẫn. IGA được thực hiện mà không viện dẫn đến các điểm IGA trước.

IGA cho phép người nghiên cứu đánh giá toàn bộ mức độ nghiêm trọng của bệnh tại một thời điểm xác định, và nó bao gồm thang 6 điểm mức độ nghiêm trọng từ không cho đến bệnh rất nặng (0=không, 1=hầu như không, 2=bệnh nhẹ, 3=bệnh vừa phải, 4=bệnh nặng; trong một số trường hợp điểm 5=bệnh rất nặng có thể được sử dụng, mặc dù rất hiếm). IGA sử dụng các đặc trưng lâm sàng của bệnh ban đỏ, sự thâm nhiễm, nổi sần, rỉ dịch và vảy cứng làm các hướng dẫn để đánh giá toàn bộ mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong khi IGA có vẻ không được công nhận là thước đo hiệu quả, IGA vẫn được sử dụng để xác thực các thang đo hiệu quả khác như là một “tiêu chuẩn vàng”. Trong khi sử dụng kết hợp IGA với thang đo được xác thực khác không làm cho IGA tự nó trở thành công cụ được xác thực độc lập, IGA vẫn tỏ ra có tương quan tốt với EASI và được xem là công cụ có độ xác thực bề ngoài hợp lý.

Hệ điểm EASI là công cụ lâm sàng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của AD mà tính đến toàn bộ mức độ nghiêm trọng của bệnh ban đỏ, sự thâm nhiễm/nổi sần, trầy da, và hằn cổ trâu, cũng như quy mô BSA bị mắc AD. Bốn dấu hiệu lâm sàng được phân loại theo thang điểm 4 (0 đến 3) cho từng vùng trong bốn vùng cụ thể (đầu và cổ, các chi trên, các chi dưới, và thân). EASI cũng là đánh giá tĩnh được thực hiện mà không viện dẫn đến các điểm trước.

Một phương án theo sáng chế là phương pháp điều trị viêm da dị ứng (AD) cho người bệnh cần điều trị bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, và trong đó liều lượng là cho đến khi người bệnh đạt được điểm IGA là không (0) hoặc hầu như

không (1) là đạt được hoặc người bệnh có sự cải thiện 2 điểm trong điểm IGA. Theo một phương án, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm này.

Theo một phương án, người bệnh đạt được điểm IGA là không (0) hoặc hầu như không (1) từ đường cơ bản. Theo phương án khác, người bệnh đạt được sự cải thiện 2 điểm từ đường cơ bản trên điểm IGA. Với mức độ xác định độ nghiêm trọng, người bệnh sẽ bắt đầu với điểm IGA ≥ 3 tại đường cơ bản cho các mục đích ở đây.

Theo một phương án, thời gian người bệnh duy trì mà không tái phát, ví dụ sau điều trị là 1 tháng hoặc nhiều hơn; hoặc 2 tháng hoặc nhiều hơn, hoặc 3 tháng hoặc nhiều hơn. Theo một phương án, quá trình điều trị là 28 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 21 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 16 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 12 tuần hoặc ít hơn, hoặc là 8 tuần hoặc ít hơn. Theo một phương án theo sáng chế, thời gian để tái phát không bị ảnh hưởng bởi thời gian điều trị.

Theo phương án khác, có phương pháp cải thiện % diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của người bị mắc viêm da dị ứng (AD), phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, và trong đó % BSA cải thiện nhìn thấy được ở người bệnh là từ khoảng ≥ 10 -29%, hoặc là ≥ 30 -49% hoặc là ≥ 50 -69% hoặc là ≥ 70 -89%, hoặc là 90-100%.

Bệnh ngứa là triệu chứng thường gặp nhất của AD và có khả năng ảnh hưởng nhiều nhất tới chất lượng cuộc sống. Theo phương án khác, có phương pháp làm giảm bệnh ngứa ở người mắc viêm da dị ứng (AD) bao gồm cho người bệnh dùng dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó dược phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, và thời gian để giảm bệnh ngứa, và/hoặc % BSA bị ngứa được giảm đi từ phép đo đường cơ bản. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế có thể là tương đương với chế phẩm 1 hoặc 12.

Một phương án theo sáng chế là phương pháp thu được liều tối ưu để điều trị viêm da dị ứng cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng dược phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ tương là đồng nhất, và định liều liên tục cho đến khi người bệnh đạt được điểm IGA là không hoặc gần như không hoặc đạt được mức giảm 2 điểm theo điểm IGA. Theo một phương án, người bệnh đạt được điểm IGA là không hoặc gần như không. Theo một phương án, quá trình điều trị là 28 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 21 tuần hoặc ít hơn, hoặc là 16 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 12 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn. Theo một phương án, thời gian tái phát sau điều trị là 3 tháng hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, thời gian tái phát sau điều trị là 1 tháng hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, thời gian tái phát sau điều trị là 3 tháng hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, thời gian tái phát sau điều trị là 6 tháng hoặc nhiều hơn. Theo một phương án theo sáng chế, thời gian tái phát không bị ảnh hưởng bởi thời gian điều trị.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp làm giảm thời gian đạt được mức cải thiện > 50% về các điểm IGA là không hoặc gần như không hoặc mức giảm 2 điểm ở điểm IGA ở người bệnh mắc viêm da dị ứng cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Chế phẩm tương đương thích hợp sẽ là chế phẩm 1/1a hoặc 12 (có % trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương). Theo một phương án, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 12 tuần. Theo phương án khác, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 8 tuần.

Theo một phương án, lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, được dùng hàng ngày là từ 10mg đến 100mg. Theo phương án khác, lượng hàng ngày được dùng là từ 10mg đến 50mg.

Theo cách tương tự, bệnh vẩy nến có thể được đánh giá. Trong nhiều công cụ đánh giá bệnh vẩy nến có sẵn hiện nay, các công cụ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) và Physician Global Assessment (PGA) được sử dụng nhiều nhất. Điểm PASI được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng và phạm vi bệnh vẩy nến.

PASI kiểm tra bốn vùng cơ thể: i) đầu và cổ, ii) tay và cánh tay, iii) ngực, bụng và lưng (thân) và iv) mông, đùi và chân. Mỗi vùng được cho điểm để thể hiện bao nhiêu vùng bị mắc bệnh vẩy nến (vùng) và cho điểm để ghi lại độ nặng bệnh vẩy nến

(mức độ nghiêm trọng). Số điểm vùng có thể nằm trong khoảng từ 0 (không mắc bệnh vẩy nến) đến 6 (tất cả da đều bị mắc). Điểm mức độ nghiêm trọng cho mỗi vùng có được bằng cách bổ sung các điểm cho độ đỏ, độ dày và vẩy, mỗi thứ được phân loại từ 0 đến 4, cho tối đa là 12. Điểm PASI >10 thường được sử dụng để biểu thị người bệnh mắc bệnh vẩy nến thể mảng từ vừa phải đến nặng.

Thang PGA theo cách sử dụng thông thường, là thang điểm 7 có khoảng từ không đến nặng.

Nặng	Độ cao mảng bám, vẩy cứng, và/hoặc ban đỏ rất rõ rệt
Vừa phải đến nặng	Độ cao mảng bám, vẩy cứng, và/hoặc ban đỏ rõ rệt
Vừa phải	Độ cao mảng bám, vẩy cứng, và/hoặc ban đỏ vừa phải
Nhẹ đến vừa phải	Trung gian giữa vừa phải và nhẹ
Nhẹ	Độ cao mảng bám, vẩy cứng, và/hoặc ban đỏ nhẹ
Hầu như không	Trung gian giữa nhẹ và không
Không	Không có dấu hiệu của bệnh vẩy nến

Một phương án theo sáng chế là phần trăm người bệnh đạt được mức giảm 50% hoặc 75% theo điểm PASI (PASI 50 hoặc PASI 75) đạt được bằng cách sử dụng khu trú được phẩm dạng nhũ tương như được mô tả ở đây. Đây có thể là điểm cuối lâm sàng độc lập, hoặc có thể được sử dụng kết hợp với người bệnh cũng đạt điểm PGA là 0 hoặc 1 (không hoặc gần như không) tại thời điểm xác định, như ở 8, 12 tuần, 16 tuần, 20, hoặc 24 tuần, hoặc nhiều hơn 24 tuần điều trị. Về mức độ của phép đo mức độ nghiêm trọng, người bệnh sẽ hầu như bắt đầu với điểm $PGA \geq 4$ tại đường cơ bản cho các mục đích ở đây, ví dụ người mắc bệnh vẩy nến thể mảng từ vừa phải đến nặng.

Một phương án theo sáng chế là phương pháp thu được liệu tối ưu để điều trị bệnh vẩy nến cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, và trong đó định liều liên tục cho đến khi người bệnh đạt được điểm PGA là không hoặc gần như không. Theo một phương án, quá trình điều trị là 28 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 21 tuần hoặc ít hơn, hoặc là 16 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 12 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn. Theo một phương án, thời

gian tái phát sau điều trị là 3 tháng hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, thời gian tái phát sau điều trị là 6 tháng hoặc nhiều hơn. Theo một phương án theo sáng chế, thời gian tái phát không bị ảnh hưởng bởi thời gian điều trị.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp giảm thời gian để đạt được mức cải thiện > 50% điểm PGA là không hoặc gần như không hoặc mức giảm 2 điểm ở điểm PGA ở người bệnh mắc bệnh vẩy nến cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo một phương án, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 12 tuần. Theo phương án khác, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 8 tuần. Theo một phương án, việc giảm thời gian có thể là tương đương với việc dùng chất tương đương thích hợp như chế phẩm 1/1a hoặc 12 (với % trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương).

Ngoài ra, có phương pháp để đạt được mức giảm 50 % hoặc 75% điểm PASI ở người bệnh mắc bệnh vẩy nến cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất.

Theo một phương án, quá trình điều trị là 28 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 21 tuần hoặc ít hơn, hoặc là 16 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn, hoặc là 12 tuần hoặc thời gian điều trị ít hơn. Theo một phương án, thời gian tái phát sau điều trị là 3 tháng hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, thời gian tái phát sau điều trị là 6 tháng hoặc nhiều hơn. Theo một phương án theo sáng chế, thời gian tái phát không bị ảnh hưởng bởi thời gian điều trị. Chế phẩm tương đương sẽ là chế phẩm 1/1a. Theo một phương án, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 12 tuần. Theo phương án khác, thời gian để đạt được mức giảm 50% là 8 tuần.

Theo phương án khác, có phương pháp để giảm thời gian để đạt được mức cải thiện > 50% điểm PGA là không hoặc gần như không hoặc mức giảm 2 điểm ở điểm PGA và mức giảm PASI 50 hoặc PASI 75 ở người mắc bệnh vẩy nến cần điều trị, bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có

hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo một phương án, điểm PASI là PASI 75. Theo phương án khác, người bệnh đạt được điểm PGA là không hoặc gần như không.

Theo phương án khác, có phương pháp giảm thời gian để được điểm PASI 50 hoặc PASI 75 ở người mắc bệnh vẩy nến, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo một phương án, thời gian để đạt được PASI 50 là 16 tuần, hoặc 12 tuần, hoặc 8 tuần. Theo phương án khác, thời gian để đạt được PASI 70 là 16 tuần, hoặc 12 tuần, hoặc 8 tuần. Chế phẩm tương đương thích hợp sẽ là chế phẩm 1/1a hoặc 12 (% trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương).

Theo phương án, sáng chế đề cập phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn da cho người bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất. Theo phương án khác, 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt.

Khía cạnh khác theo sáng chế là sử dụng được phẩm dạng nhũ tương dùng khu trú chứa lượng có hiệu quả của hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó được phẩm dạng nhũ tương này là đồng nhất, trong sản xuất thuốc để điều trị các bệnh viêm da hoặc các rối loạn ở người bệnh. Theo một phương án, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của được phẩm dạng nhũ tương. Theo phương án khác, nếu pha dầu chứa dầu vô cơ hoặc vaselin, thì thành phần pha dầu thứ hai có mặt, và nếu pha dầu chứa cả dầu vô cơ và vaselin thì thành phần pha dầu thứ ba có mặt.

Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn là viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến hoặc mụn trứng cá.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng khu trú trong lĩnh vực thú y hoặc y khoa. Được ghi nhận rằng bệnh nhân hoặc đối tượng có thể là động vật, vật nuôi, như động vật có vú, bao gồm ngựa, bò, lợn, dê, gia cầm, cá, mèo, chó và các động vật sở thú. Theo một phương án, đối tượng mắc bệnh là động vật. Theo phương án khác, đối tượng mắc bệnh là động vật có vú. Theo phương án khác, động vật có vú là người. Theo phương án khác, người là người trưởng thành, hoặc bệnh nhi. Theo một phương án, bệnh nhi là trẻ em. Theo phương án khác, bệnh nhi là 3 tháng đến 2 tuổi và lớn hơn.

Theo một phương án, bệnh da liễu hoặc rối loạn mà cần được điều trị là bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm da mãn tính như viêm da (ví dụ, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da eczema, hoặc viêm da tiết bã), mụn trứng cá, bệnh vẩy nến, trứng cá đỏ, hoặc da lão hóa.

Theo một số khía cạnh, bệnh da liễu hoặc rối loạn được chọn từ nhóm cần điều trị bệnh về da, trong đó bệnh về da bao gồm rối loạn da là viêm dai dẳng, động học tế bào, và sự biệt hóa (ví dụ, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm da tróc vảy, bệnh vẩy phấn hồng, bệnh lichen phẳng, bệnh lichen phẳng thể chấm, hoặc bệnh sừng hóa lỗ chân lông); rối loạn da có bệnh liên kết biểu bì, các rối loạn bong nước và bong rộp (ví dụ, bệnh pemfigut, bệnh pemphigiod bong nước, bệnh ly thượng bì bong nước, hoặc các nổi mụn mủ ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân); rối loạn da của các phần phụ biểu bì và các rối loạn liên quan (ví dụ, các rối loạn tóc, móng, trứng cá đỏ, bệnh viêm da quanh miệng, hoặc các hội chứng nang); rối loạn da như các khối u phụ và biểu bì (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư tế bào đáy, u gai sừng, các u biểu mô lành tính, hoặc ung thư tế bào Merkel); rối loạn của các tế bào hắc tố (ví dụ, các rối loạn sắc tố, chứng bạch tạng, giảm sắc tố da và tăng sắc tố da, bớt sắc tố, hoặc ung thư hắc tố); rối loạn da có viêm và các rối loạn u ở hạ bì (ví dụ, bệnh hồng ban rắn, các bạch cầu ưa eosin, u hạt, viêm da mủ hoạt thư, bệnh sản teo da ác tính, các tổn thương xơ ở hạ bì và mô mềm, hoặc ung thư Kaposi); rối loạn mô dưới da (ví dụ, viêm mô mỡ hoặc loạn dưỡng lipid); rối loạn da liên quan đến các thay đổi da của độ phản ứng biến đổi (ví dụ, chứng mề đay, phù mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm da do tự miễn dịch, viêm da dị ứng, hoặc viêm da tiết

bã); thay da do các yếu tố vật lý và cơ học (ví dụ, tổn thương nhiệt, viêm da do xạ trị, các cục chai, hoặc các sẹo); tổn thương do ánh sáng (ví dụ, bức xạ UV cấp tính và mạn tính, hoặc cảm quang); hoặc rối loạn da do các tác nhân vi khuẩn (ví dụ, bệnh phong, bệnh lyme do vi khuẩn borreliosis, bệnh nấm móng, nấm trứng tóc (piedra), bệnh rubella, bệnh sởi, bệnh herpes simplex, EBV (vi-rút Epstein–Barr), HPV (siêu vi papilon ở người) (ví dụ, HPV6 &7), các mụn cơm, hoặc bệnh prion).

Theo một phương án, rối loạn viêm được chọn từ nhóm bao gồm bệnh vẩy nến, và viêm da dị ứng và mụn trứng cá. Theo một phương án của sáng chế, bệnh da liễu hoặc rối loạn là bệnh vẩy nến. Theo phương án khác, bệnh da liễu hoặc rối loạn là viêm da dị ứng. Theo phương án khác, bệnh da liễu hoặc rối loạn là mụn trứng cá.

Định nghĩa

Cụm từ “lượng hữu hiệu trị liệu” hoặc “lượng có hiệu quả” được sử dụng ở đây để đề cập đến lượng hoạt chất đủ để có hiệu quả trị liệu khi dùng, ví dụ lượng đó sẽ làm cải thiện hoặc thay đổi với điều kiện nó được bôi khi được bôi liên tục vào vùng nhiễm bệnh trong khoảng thời gian dài. Các lượng có hiệu quả sẽ thay đổi theo từng tình trạng cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, thời gian điều trị, giai đoạn tiến triển của tình trạng bệnh, diện tích bề mặt cơ thể nhiễm tình trạng lâm sàng, và các thành phần cụ thể của dược phẩm. Lượng có hiệu quả của hoạt chất để điều trị tình trạng hoặc rối loạn có thể được xác định bằng các kỹ thuật lâm sàng tiêu chuẩn. Các lượng thích hợp trong bất kỳ trường hợp cụ thể nào sẽ được làm rõ một cách dễ dàng bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc có khả năng xác định bằng thử nghiệm thông thường. Thông thường, các dược phẩm này được bôi theo cách khu trú vào vùng nhiễm bệnh, tức là dùng cục bộ tại vùng da chỗ mà tính bất thường lâm sàng biểu hiện.

Các nồng độ, các lượng, các độ tan, và dữ liệu số khác có thể được thể hiện ở đây bằng định dạng khoảng. Có thể hiểu rằng, định dạng khoảng này được dùng chỉ đơn thuần vì tính tiện lợi và ngắn gọn, và cần được hiểu linh hoạt là không chỉ bao gồm các giá trị số biểu thị chính xác giới hạn của khoảng, mà còn bao gồm tất cả các giá trị số riêng lẻ hoặc các khoảng con được bao hàm trong khoảng đó như thể mỗi giá trị số và khoảng con được biểu thị chính xác. Tất cả các số thể hiện số lượng, phần trăm hoặc tỷ lệ, và các giá trị số khác được sử dụng trong phần mô tả này cần được hiểu là thay đổi trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ “khoảng”.

Ví dụ, khoảng nồng độ từ 0,1 đến 5ng/ml phải được hiểu là không chỉ bao gồm các giới hạn nồng độ được biểu thị chính xác là 0,1ng/ml và 5ng/ml mà còn bao gồm các nồng độ riêng lẻ như 0,2ng/ml; 0,8ng/ml; 1,0ng/ml 2,2ng/ml; 3,6 ng/mol, và các khoảng con như 0,3-2,5ng/ml, 1,8-3,2ng/ml, v.v.. Cách diễn giải này sẽ áp dụng bất kể độ rộng của khoảng hoặc đặc trưng nào được mô tả.

Các thuật ngữ “sử dụng” và “việc sử dụng” được dùng ở đây có nghĩa là phương pháp bất kỳ mà giải phóng được phẩm dạng nhũ tương vào người bệnh theo cách đó để mang lại hiệu quả trị liệu mong muốn trong thực hành y học cơ sở.

Như được sử dụng ở đây, dùng “khu trú” được phẩm dạng nhũ tương đề cập đến việc bôi vào và tỏa lan qua lớp sừng, bao gồm dùng cho các tổn thương da do vảy nến và da nứt nẻ.

Như được sử dụng ở đây, trong các nghiên cứu thẩm qua da *in vitro*, thuật ngữ “thượng bì” bao gồm lớp sừng và mô hoặc các lớp xuống đến màng nền, được tách ra bằng xử lý tách bằng nhiệt.

Như được sử dụng ở đây, trong các nghiên cứu thẩm qua da *in vitro* với da bụng ở người ex-vivo được cắt với độ dày 500 micrômet (+/- 100 micrômet); các thuật ngữ “thượng bì” là lớp trên/bề mặt thu được bởi thủ thuật tách bằng nhiệt, và thuật ngữ “hạ bì” là lớp nằm dưới (sau thủ thuật rửa/bóc tách viên).

Các thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” tình trạng hoặc rối loạn da bao gồm làm giảm ít nhất một triệu chứng của bệnh, giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, hoặc trì hoãn, phòng ngừa hoặc ức chế sự tiến triển của bệnh. Việc điều trị không nhất thiết có nghĩa là tình trạng hoặc rối loạn được điều trị hoàn toàn. Dược phẩm dạng nhũ tương hữu ích ở đây chỉ cần làm giảm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn, giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng liên quan, tạo ra sự cải thiện cho chất lượng cuộc sống của người bệnh, hoặc trì hoãn, ngăn ngừa hoặc ức chế sự khởi phát tình trạng bệnh hoặc rối loạn. Điều trị không nhất thiết là phải có hiệu quả để có lợi ích lâm sàng với mọi người, ví dụ những người bệnh bị viêm da dị ứng, như đã được ghi nhận trong các lĩnh vực y học và dược phẩm.

Thuật ngữ “muối được dụng của nó” đề cập đến các muối mà an toàn và hiệu quả để sử dụng khu trú ở người bệnh và có dược tính mong muốn. Các muối này bao gồm các muối được tạo thành khi proton axit được thay thế bởi ion kim loại (ví dụ ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm).

Các thuật ngữ “được dụng” và “được dụng dùng ngoài da” có nghĩa là có thể được cấp phép bởi cơ quan quản lý hoặc được liệt kê trong được điển hoặc tài liệu hướng dẫn khác đã được thừa nhận rộng rãi để sử dụng cho động vật, và cụ thể hơn là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thấm qua da” đề cập đến sự tỏa lan 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó qua lớp sừng và vào trong thượng bì và/hoặc hạ bì của da.

Như được sử dụng ở đây, “người bệnh” bao gồm người bệnh là người, bao gồm người lớn, các thanh thiếu niên và trẻ em (ví dụ các bệnh nhi). Bệnh nhi có thể bao gồm các thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Trẻ em theo các mục đích ở đây là dưới 12 tuổi.

Như được sử dụng ở đây, “hòa tan” nghĩa là được hòa tan trong pha cụ thể với lượng $\geq 50\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 60\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 70\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 80\%$ trọng lượng/trọng lượng, hoặc $\geq 90\%$ trọng lượng/trọng lượng hoặc $\geq 95\%$ trọng lượng/trọng lượng, tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng được bào chế.

Như được sử dụng ở đây, “đồng nhất” nghĩa là sự phân tán đồng nhất của một pha vào trong pha khác. Trong trường hợp nhũ tương dầu trong nước, nó là sự phân tán đồng nhất của pha dầu vào trong pha nước.

Khoảng nồng độ, khoảng phần trăm hoặc khoảng tỷ lệ bất kỳ được đề cập ở đây phải được hiểu là bao gồm các nồng độ, các phần trăm hoặc các tỷ lệ của số nguyên bất kỳ nằm trong khoảng đó và các phân số của nó, như 1/10 và 1/100 của số nguyên, trừ khi được quy định khác.

Trừ khi được quy định khác, tất cả phần trăm được tính theo phần trăm trọng lượng của chế phẩm cuối cùng được bào chế, và tổng tất cả bằng 100% trọng lượng.

Cần hiểu là các thuật ngữ “a” và “an” được sử dụng ở đây đề cập đến “một hoặc nhiều” thành phần được đề cập. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng việc sử dụng dạng số ít sẽ bao gồm dạng số nhiều trừ khi được thể hiện cụ thể khác.

Trong toàn bộ đơn, phần mô tả của các phương án dùng từ “chứa”, tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể, sáng chế còn có thể được mô tả bằng cách sử dụng từ “chủ yếu bao gồm” hoặc “bao gồm”.

“Hầu như không có” thành phần xác định đề cập đến chế phẩm có ít hơn khoảng 1% trọng lượng thành phần xác định. “Không có” thành phần xác định đề cập đến chế phẩm trong đó thành phần xác định là không có mặt.

Về tính chất sinh học, hoặc pK/pD của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng, tùy thuộc vào sự vắng mặt của các sản phẩm thoái biến và sự giải phóng hoạt chất đến các lớp thích hợp của da với các lượng hữu hiệu, các chế phẩm như được mô tả ở đây đưa ra cho bệnh nhân lựa chọn điều trị trị liệu mới cho các tình trạng da viêm khác nhau.

Các thuật ngữ khác được sử dụng ở đây được mong đợi là được xác định bởi các ý nghĩa đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực này. Các ví dụ được đưa ra dưới đây là minh họa của sáng chế và không có nghĩa là nhằm giới hạn, theo cách bất kỳ, phạm vi của sáng chế. Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không có nghĩa là nhằm giới hạn phạm vi sáng chế, mà thay vào đó là đưa ra hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để bào chế và sử dụng các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp theo sáng chế.

Trong khi các phương án cụ thể theo sáng chế được mô tả, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng các thay đổi và các biến thể có thể tạo ra là không nằm ngoài mục đích và phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – Bào chế kem chứa 0,5 trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben

Chế phẩm dạng kem sau đây được bào chế:

Bảng 1:

Chế phẩm số	1	1(a)
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
<u>Pha hoạt tính</u>		
Hoạt chất	0,50	1,00
Propylen glycol	10,00	10,00
Dietylen glycol monoetyl ete	2,00	2,00

Polysorbat 80	1,00	1,00
<u>Pha nước</u>		
Nước tinh khiết	53,09	52,59
Natri axetat	0,51	0,51
Axit axetic băng	0,10	0,10
Metylparaben	0,18	0,18
Propylparaben	0,02	0,02
<u>Pha dầu</u>		
Sáp nhũ hóa, BP	7,20	7,20
Vaselin trắng	17,00	17,00
Dầu vô cơ	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90
	100,00	100,00

Do sự thoái biến hóa học của hoạt chất quan sát được khi thử nghiệm độ ổn định của chế phẩm này, nên các chế phẩm thay thế sau đó được bào chế trong đó chất chống oxy hóa được bổ sung vào, và các hệ chất đệm và chất bảo quản thay thế được sử dụng. Cũng như vậy, theo cách khác Crodex™ có thể được thay bằng Polawax™. Xem các ví dụ 2-4 dưới đây.

Ví dụ 2 - Bào chế các chế phẩm dạng kem chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben

Các chế phẩm dạng kem sau đây được bào chế như sau:

Bảng 2:

Chế phẩm số	2	3	4	5
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng

<u>Pha hoạt tính</u>				
Hoạt chất	0,50	0,50	0,50	0,50
Polysorbat 80	1,00	-	-	1,00
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietylen glycol monoethyl ete	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Pha nước</u>				
Nước tinh khiết	53,23	49,23	53,43	53,23
Natri xitrat dihydrat	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric	0,08	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>				
Vaselin trắng	17,00	17,00	17,00	17,00
Dầu vô cơ nhẹ	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Chất chống oxy hóa	0,05	0,05	0,05	0,05
Chất bảo quản	0,25	0,25	0,25	0,25
Sáp nhũ hóa không ion	7,20	12,20	8,00	-
Natri xetostearyl sulphat và rượu xetearylic (Kolliphor CS A)	-	-	-	7,20
	100,00	100,00	100,00	100,00

Ví dụ 3 - Các chế phẩm dạng kem khác chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben

Bảng 3:

Chế phẩm số	6	7	8	9
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
<u>Pha hoạt tính</u>				
Hoạt chất	0,50	0,50	0,50	0,50
Polysorbat 80	2,88	1,00	-	1,00
Polysorbat 20	-	-	2,88	-
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietylen glycol monoetyl ete	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Pha nước</u>				
Nước tinh khiết	54,23	59,43	54,23	52,93
Natri xitrat dihydrat	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric	0,08	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>				
Vaselin trắng	17,00	17,00	17,00	17,00
Dầu vô cơ nhẹ	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Propyl galat	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit benzoic	0,25	0,25	0,25	0,25
Rượu xetearylic	4,32	-	4,32	-

Glyxeryl stearat + PEG 100 stearat	-	-	-	7,50
Dầu thầu dầu đã hydro hóa PEG 40	-	1,00	-	-
	100,00	100,00	100,00	100,00

Ví dụ 4 - Các chế phẩm dạng kem khác chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben

Dựa trên các kết quả từ các ví dụ 2 và 3, các chế phẩm 10-14 được chọn để phát triển thêm. Các chế phẩm 10-14 có các thành phần giống nhau ngoại trừ các lượng khác nhau về hoạt chất có mặt (khoảng từ 0% - 2% trọng lượng/trọng lượng) và lượng nước được điều chỉnh theo.

Bảng 4:

Chế phẩm số	10	11	12 (tergus)	13	14
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
<u>Pha hoạt tính</u>					
Hoạt chất	0,00	0,10	0,50	1,00	2,00
Polysorbat 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietylen glycol monoetyl ete	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Pha nước</u>					

Nước tinh khiết	53,18	53,08	52,68	52,18	51,18
Natri xitrat	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>					
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Axit benzoic	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sáp nhũ hóa không ion	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Vaselin trắng	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50
Dầu vô cơ nhẹ	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ví dụ 5 - Phương pháp bào chế

Các chế phẩm dạng kem được mô tả ở các ví dụ 1-4 được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thường như sau:

Pha dầu:

1. Bổ sung các thành phần pha dầu (ví dụ vaselin trắng, dầu vô cơ, steareth 2 và steareth 20) vào bình chứa định cỡ thích hợp, bắt đầu trộn và gia nhiệt đến 70-80°C.

2. Khi pha dầu đạt 70-80°C, bổ sung từ từ sáp Polawax™, Crodex hoặc rượu xetearylic (tùy trường hợp). Trộn cho đến khi các chất nóng chảy/tan ra và pha dầu có vẻ ngoài đồng nhất.

Pha hoạt tính:

3. Bổ sung các thành phần pha hoạt tính (ví dụ propylen glycol và dietylen glycol monoetyl ete) vào bình chứa định cỡ thích hợp khác. Gia nhiệt đến 50-60°C trong khi trộn.

4. Khi đạt đến nhiệt độ này, bổ sung từ từ hoạt chất vào pha hoạt tính trong khi trộn. Duy trì nhiệt độ ở 50-60°C và trộn cho đến khi đồng nhất và không còn các hạt không hòa tan và pha hoạt tính có vẻ ngoài đồng nhất.

Pha nước:

5. Bổ sung các thành phần pha nước vào bình trộn chính (ví dụ nước và chất đệm). Bắt đầu trộn và gia nhiệt đến 70-80°C. Trộn cho đến khi các chất hòa tan hoàn toàn và pha nước có vẻ ngoài đồng nhất.

Nhũ tương hóa:

6. Khi các pha nước và pha dầu không còn các hạt không hòa tan, có vẻ ngoài đồng nhất và đạt 70-80°C, truyền từ từ trong chân không pha dầu vào trong bình chứa chính chứa pha nước. Cạo bình chứa pha dầu và chuyển vào bình chứa chính.

7. Khi hoàn thành việc truyền và cạo, duy trì các chế độ của máy trộn và trộn trong 5-10 phút trong khi duy trì nhiệt độ sản phẩm giữa 70-80°C. Kiểm nghiệm sản phẩm có vẻ ngoài đồng nhất.

8. Khi đồng nhất, duy trì việc trộn và làm nguội về 50-60°C.

9. Khi các nhiệt độ pha hoạt tính và sản phẩm ở 50-60°C, gia tăng việc trộn và truyền từ từ trong chân không pha hoạt tính vào trong bình chứa chính. Cạo và rửa bình chứa pha hoạt tính bằng cách sử dụng propylen glycol dự trữ và chuyển vào bình chứa chính.

10. Khi hoàn thành việc truyền và cạo, gia tăng mức chân không và duy trì các chế độ của máy trộn và trộn trong 5-10 phút trong khi duy trì nhiệt độ sản phẩm giữa 50-60°C. Kiểm nghiệm sản phẩm có vẻ ngoài đồng nhất.

11. Khi hoàn thành việc trộn, duy trì việc trộn và làm nguội này về 30°C (25-35°C).

12. Khi đạt đến nhiệt độ này, giảm việc trộn và làm nguội này về <25°C.

13. Khi nhiệt độ sản phẩm <25°C, trộn trong 15 phút với tốc độ cao. Duy trì nhiệt độ sản phẩm ở <25°C.

14. Khi hoàn tất việc trộn, giảm các tốc độ trộn và kiểm nghiệm sản phẩm có vẻ ngoài đồng nhất. Nếu cần, làm nguội sản phẩm đến <25°C trước khi bắt đầu xả sản phẩm.

15. Khi đồng nhất và nhiệt độ sản phẩm là <25°C, xả sản phẩm vào trong các hộp chứa bảo quản thích hợp để lấy mẫu khi cần.

Quy trình khác trong đó pha nước được bổ sung vào pha dầu (tức là ngược với quy trình nêu trên) tạo ra sản phẩm có vẻ ngoài vật lý không thỏa mãn và độ ổn định hóa học kém.

Ví dụ 6 - Độ ổn định vật lý và hóa học

Các mẫu của các chế phẩm 2-5 được bảo quản ở 25, 30 và 40°C trong 3 tháng và phải trải qua phân tích trực quan. Các chế phẩm 2-4 thể hiện không có sự phai màu hoặc phân tách vật lý trong khoảng thời gian 3 tháng. Tuy nhiên, chế phẩm 5 có các dấu hiệu không đồng nhất.

Các mẫu cũng phải trải qua phân tích độ ổn định hóa học bằng HPLC sử dụng các điều kiện như sau:

Cột pha đảo Zorbax Bonus: 150 x 4,6mm, kích thước hạt 3,5µm với thủy tinh frit bảo vệ 4,0mm

Nhiệt độ cột: 25°C

Nhiệt độ thiết bị lấy mẫu tự động: môi trường

Tốc độ dòng chảy: 1,0ml/phút

Thể tích tiêm: 15µl

Bước sóng dò: 235nm

Thời gian chạy: 50 phút

Pha động A: 0,1% TFA trong nước

Pha động B: Axetonitril

Bảng 5: Gradient rửa giải HPLC

Thời gian (phút)	% B
0	5
40	100
45	100
45,1	5
50	5

Các chế phẩm 2-5 đáp ứng các điều kiện về độ ổn định hóa học khi được bảo quản với các điều kiện ICH tiêu chuẩn lên đến 3 tháng. Các chế phẩm 6-9 thể hiện độ ổn định vật lý và hóa học tương tự. Dựa trên các phát hiện này, các chế phẩm 10-14 được chọn để phát triển thêm. Tuy nhiên, trong quá trình phát triển các chế phẩm 10-14, quan sát thấy được từ các phân tích vi mô rằng cấu trúc nhũ tương của các chế phẩm này là không đồng nhất và có chất giống sáp. Nhũ tương không đồng nhất được minh họa ở Fig.1 và được xác định là phụ thuộc vào nồng độ hoạt chất. Mặt khác, không quan sát được điều này ở chế phẩm 10 (giả dược) và quan sát được mức độ gia tăng về tính không đồng nhất cùng với mức tăng của hoạt chất.

Để xác định xem thành phần bán rắn nào chịu trách nhiệm về sự tạo thành nhũ tương không đồng nhất, các thử nghiệm được tiến hành trong đó mỗi thành phần bán rắn được thay thế một cách có hệ thống như sau:

Bảng 6:

Loại bỏ	Thay thế
Sáp nhũ hóa NF	Nước
Steareth-2 & Steareth-20	Nước
Vaselin trắng	Dầu vô cơ
Vaselin trắng	Nước
Sáp nhũ hóa NF & vaselin trắng	Nước

Chế phẩm không chứa vaselin được quan sát thấy có nhũ tương đồng nhất quá trình. Đặc trưng hóa bổ sung được tiến hành bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học đĩa nóng, XRD, kính hiển vi IR và kính hiển vi huỳnh quang. Các kỹ thuật này xác nhận rằng chất giống sáp tạo thành từ vaselin và có chức năng của hoạt chất có mặt. Các quan sát này gợi ý rằng vaselin không được nhũ hóa một cách thích đáng và hoạt chất đó không hòa tan trong pha nước hay pha dầu của nhũ tương.

Ví dụ 7 – Phát triển chế phẩm dạng kem cuối cùng có độ ổn định hóa học và vật lý chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben để phát triển lâm sàng

Tính tan của hoạt chất trong các dung môi khác nhau được xác định. Hoạt chất quan sát được có tính tan tốt trong các triglyxerit mạch trung bình (MCT), mà được chọn để thay thế vaselin trắng và dầu vô cơ trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Các chế phẩm dưới đây được bào chế với 5%, 10%, 15% và 20% MCT (các chế phẩm 15-18). Hai chế phẩm (các chế phẩm 19 và 20) cũng được bào chế trong đó sáp Polawax (hỗn hợp đã đăng ký độc quyền của rượu xetostearyl và các chất nhũ hóa) được thay bằng rượu xetostearyl và chất nhũ hóa bổ sung.

Bảng 7:

Chế phẩm số	15	16	17	18	19	20
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
<u>Pha nước</u>						
Nước tinh khiết	53,68	58,68	65,18	70,18	63,38	65,18
Natri xitrat	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>						
Hoạt chất	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50	0,50
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietylen glycol monoetyl ete	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Axit benzoic	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polawax	7,20	7,20	7,20	7,20	-	-
Rượu xetostearyl	-	-	-	-	7,20	5.40
MCT	20,00	15,00	10,00	5,00	10,00	10,00
Polysorbat 80	1,50	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10

Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Các chế phẩm 15-20 phải trải qua phân tích vi mô. Tất cả 6 chế phẩm đều được phát hiện là đồng nhất và pha dầu phân tán có kích thước hạt nhỏ và nhũ tương đồng nhất được quan sát thấy. Sự khác nhau về vẻ ngoài của chế phẩm có 10% MCT là pha dầu so với chế phẩm có các lượng vaselin trắng nhiều hơn và dầu vô cơ là pha dầu được minh họa ở Fig.2. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho là vì hoạt chất vừa ưa nước vừa kỵ nước nên nó có khả năng làm mất độ ổn định của nhũ tương, đặc biệt là khi việc chọn dung môi thích hợp không được thực hiện. Người ta cho rằng bằng cách sử dụng dung môi thích hợp cho hoạt chất trong pha dầu, thì thu được dung môi có độ ổn định hơn.

Chế phẩm 17 (0,5% hoạt chất) được bào chế, cùng với các chế phẩm tương đương chứa 1% hoạt chất, 2% hoạt chất (lần lượt là các chế phẩm 21 và 22) và 3% hoạt chất (chế phẩm 26). Các chế phẩm thay thế trong đó 7,2% sáp Polawax được thay bằng 5,90% rượu xetostearyl và các mức chất hoạt động bề mặt đã tăng cũng được bào chế (các chế phẩm 23 và 24). Sự thay thế của chế phẩm 17 nhưng có 0,1% hoạt chất được thể hiện là chế phẩm 25. Chế phẩm 17 đáp ứng tất cả các đặc điểm về độ ổn định vật lý và hóa học khi được bảo quản với các điều kiện ICH tiêu chuẩn lên đến 6 tháng. Do đó, một phương án theo sáng chế là được phẩm dạng nhũ tương có độ ổn định vật lý và hóa học khi được bảo quản với các điều kiện ICH tiêu chuẩn lên đến 6 tháng chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương. Phương án khác theo sáng chế là được phẩm dạng nhũ tương có độ ổn định vật lý và hóa học khi được bảo quản với các điều kiện ICH tiêu chuẩn lên đến 6 tháng chứa hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, pha dầu, pha nước, chất hoạt động bề mặt, và chất chống oxy hóa, và trong đó nhũ tương là đồng nhất. Theo phương án khác, hoạt chất được hòa tan trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương.

Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là 1 micrômet hoặc nhỏ hơn.

Các chế phẩm bổ sung cũng được tạo ra với các thay đổi về các đồng dung môi, ví dụ các chế phẩm 27 đến 29. Dữ liệu này gợi ý rằng propylen glycol hoặc transcitol là không cần thiết đối với độ ổn định vật lý của các chế phẩm, do đó tạo các cơ hội cho các dung môi thay thế để hòa tan các hoạt chất được sử dụng.

Các chế phẩm được thể hiện ở bảng 8 sau đây:

Bảng 8:

Chế phẩm số	17	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Thành phần	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng	% trong lượng/trọng lượng
<u>Pha nước</u>										
Nước tinh khiết	65,18	64,68	63,68	63,18	61,18	65,58	62,68	75,18	67,18	77,18
Natri xitrat	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>										
Hoạt chất	0,50	1,00	2,00	2,00	4,00	0,10	3,00	0,50	0,50	0,50
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	-	10,00	-
Dietylen glycol monoetyl ete	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	-	-
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Axit benzoic	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sáp nhũ hóa, NF	7,20	7,20	7,20	-	-	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Rượu xetostearyl	-	-	-	5,90	5,90	-	-	-	-	-
MCT	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Polysorbat 80	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ví dụ 8 - Phương pháp bào chế chế phẩm cuối cùng

Các chế phẩm dạng kem được mô tả ở ví dụ 7 được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp chung dưới đây:

Pha dầu:

1. Bổ sung các thành phần pha dầu (ví dụ MCT, sáp PolawaxTM, axit benzoic, BHT, propylen glycol, dietylen glycol monoethyl ete, polysorbat 80, steareth 2, steareth 20 và hoạt chất) vào bình chứa định cỡ thích hợp, bắt đầu trộn và gia nhiệt đến 70-80°C, tiếp tục trộn cho đến khi hoạt chất được hòa tan và pha có vẻ ngoài đồng nhất.

Pha nước:

2. Bổ sung các thành phần pha nước vào bình trộn chính (ví dụ nước và natri xitrat, axit xitric và dinatri edetat). Bắt đầu trộn và gia nhiệt đến 70-80°C. Trộn cho đến khi các chất được hòa tan hoàn toàn và pha nước có vẻ ngoài đồng nhất.

Nhũ tương hóa:

3. Khi các pha nước và pha dầu không còn các hạt không hòa tan, có vẻ ngoài đồng nhất và ở 70-80°C, truyền từ từ trong chân không pha dầu vào trong bình chứa chính chứa pha nước. Cạo bình chứa pha dầu và chuyển vào bình chứa chính.
4. Khi hoàn thành việc truyền và cạo, duy trì các chế độ của máy trộn và trộn trong 5-10 phút trong khi duy trì nhiệt độ sản phẩm giữa 70-80°C. Kiểm nghiệm sản phẩm có hình dạng đồng nhất.
5. Truyền mẻ trộn đến bình bảo quản. Làm nguội.

Do đó, phương án khác theo sáng chế là phương pháp sản xuất dược phẩm dạng nhũ tương bao gồm:

- i) trộn và gia nhiệt các thành phần pha dầu và hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dùng của nó cho đến khi hòa tan;
- ii) trộn các thành phần pha nước cho đến khi hòa tan hoàn toàn;

bổ sung thành phần pha dầu ở bước (i) và các thành phần pha nước ở bước (ii) và trộn cho đến khi có vẻ ngoài đồng nhất. Theo một phương án, dược phẩm dạng nhũ tương thu được là đồng nhất. Theo phương án khác, hoạt chất được hòa tan trong pha

dầu. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 35 micrômet hoặc nhỏ hơn. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là nhỏ hơn khoảng 25 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là nhỏ hơn khoảng 15 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là nhỏ hơn khoảng 10 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là nhỏ hơn khoảng 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng hoặc nhỏ hơn khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là khoảng 0,5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 35 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 1 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,1 đến khoảng 0,75 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục là từ khoảng 0,05 đến khoảng 35 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục (D50) là nhỏ hơn 5 micrômet. Theo phương án khác, cỡ giọt trung bình của pha không liên tục (D50) là nhỏ hơn 1 micrômet.

Theo phương án khác, có phương pháp sản xuất dược phẩm dạng nhũ tương bao gồm:

i) trộn và gia nhiệt các thành phần pha dầu và hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối dược dụng của nó cho đến khi hòa tan;

ii) trộn các thành phần pha nước cho đến khi hòa tan hoàn toàn;

bổ sung thành phần pha dầu ở bước (i) và các thành phần pha nước ở bước (ii) và trộn cho đến khi có vẻ ngoài đồng nhất, và nhũ tương là đồng nhất và tùy ý có cỡ giọt trung bình của pha dầu/pha không liên tục (D50) là nhỏ hơn 5 micrômet.

Ví dụ 9 - Các chế phẩm dạng kem khác chứa 1,0% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben

Để giúp xác định các thành phần bán rắn chịu trách nhiệm về sự tạo thành nhũ tương không đồng nhất, các thử nghiệm bổ sung được tiến hành trong đó vaselin được giữ trong chế phẩm, dầu vô cơ được loại bỏ và được thay thế bởi các triglyxerit mạch

trung bình (MCT) trong pha dầu của dược phẩm dạng nhũ tương (xem bảng 9). Nói chung, sự biến thiên đối với các chế phẩm 30-32 là % lượng vaselin và các nồng độ nước đến sau. Các chế phẩm 33 và 37 chứng minh mức vaselin thấp hơn (4% và 2%) với 10% MCT. Chế phẩm 34 chứng minh MCT và dầu vô cơ cùng nhau.

Chế phẩm 35 và 36 chứng minh mức dầu vô cơ và vaselin thấp liên quan đến MCT, và sau cùng các chế phẩm 38 và 39 chứng minh mức dầu vô cơ và vaselin thấp không liên quan đến MCT. Các đặc trưng của nhũ tương không đồng nhất được thấy ở các chế phẩm 34-37 có kích cỡ khác nhau. Các chế phẩm chứa các mức vaselin thấp vẫn có các đặc trưng của nhũ tương không đồng nhất với hoạt chất mà có thể vẫn có độ ổn định nhưng không được biết đến tại thời điểm này. Đáng chú ý, dầu vô cơ có thể được bổ sung kết hợp với MCT trong các chế phẩm.

Bảng 9:

Chế phẩm số	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng	% trọng lượng/trọng lượng
<u>Pha nước</u>											
Nước tinh khiết	48,18	52,68	56,68	60,68	57,75	56,75	60,67	59,67	69,18	66,38	65,18
Natri xitrat	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Axit xitric (khan hoặc monohydrat)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08
Dinatri EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10	0,10
<u>Pha dầu</u>											
Hoạt chất	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50
Propylen glycol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Dietylen glycol monoetyl etc	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Axit benzoic	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,10	0,10	0,10
Sáp nhũ hóa, NF	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	10,00	7,20
Vaselin trắng	16,50	12,00	8,00	4,00	-	4,00	2,00	4,00	3,00	3,00	-
MCT	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	-	-	-
Dầu vô cơ	-	-	-	-	6,00	3,00	1,00	-	3,00	3,00	10,00
Polysorbat 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Steareth 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Steareth 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Lưu ý rằng ví dụ 3 ở đơn sáng chế U.S. 7.868.047 chứa hoạt chất trong nền kem “Galax” mà không có trong dược điển mà cũng không phải nền có sẵn trên thị trường. Sản phẩm thương mại này có bán sẵn trên thị trường do WellSpring Pharmaceuticals, Fla., USA sản xuất gọi là nền kem “Glaxal” mà chứa nước, vaselin, rượu xetearylic, parafinum liquidum, cereareth-20, natri phosphat và p-clo-m-cresol.

Sử dụng ví dụ 3 làm chỉ dẫn, hai chế phẩm được bào chế bằng cách sử dụng nền WellSpring Glaxal. Hoạt chất 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben được hòa tan trong etanol và sau đó được bổ sung vào nền Glaxal trong khi trộn. Tiếp tục trộn trong 15 phút cho đến khi các chế phẩm trông đồng nhất và sau đó được phân tích bằng kính hiển vi.

Chế phẩm 41 với 1% hoạt chất và 42 với 2% hoạt chất được sản xuất với các thành phần dưới đây:

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben	1 – 2
Etanol	10
Nền Glaxal	lượng vừa đủ 100

Như được kiểm chứng bởi kính hiển vi, kích thước giọt/hạt tăng lên ngay khi hoạt chất được bổ sung vào nền và phụ thuộc vào lượng hoạt chất được bổ sung. Điều này giống với các quan sát thấy được ở các chế phẩm tương tự chế phẩm 12 mà cũng chứa cả dầu vô cơ và vaselin.

Ví dụ 10 – Hiệu quả của các chế phẩm dạng kem chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben đối với các tính chất thẩm qua da

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm xác định độ thẩm thấu qua da *in-vitro* của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben.

Cụ thể là, các chế phẩm 17 và 21-24 được thử nghiệm khả năng giải phóng hoạt chất vào trong thượng bì và hạ bì, và được so với các chế phẩm 1 và 12.

Một cách vắn tắt, các chế phẩm 1, 12, 17 và 21-24 chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm thẩm thấu qua da. Nghiên cứu này được dùng để xác định độ thẩm thấu thuốc vào thượng bì, hạ bì và dịch lỏng tiếp nhận. Da bụng người mới cắt được cắt thành khúc với độ dày là $500 \pm 100 \mu\text{m}$ và được gắn trên các tế bào tỏa lan chảy qua sử dụng các khối hiển để tạo ra miếng bọt chống thấm, diện tích bề mặt tiếp xúc là $1,0\text{cm}^2$. Các tế bào tỏa lan được nối

với các bơm đa kênh với tốc độ dòng chảy xấp xỉ là 0,6mL/giờ với PBS. Mỗi tế bào sau đó được cân bằng trong ống phân phối nhiệt để đảm bảo nhiệt độ bề mặt da là 32°C (trong ít nhất 30 phút trước khi định liều). Các mẫu thử được bôi với liều 10 μ l trên diện tích da (10mg mẫu thử/cm²). Các mẫu thử được bôi vào hai đối tượng cho riêng rẽ để nắm bắt được sự thay đổi bên ngoài riêng rẽ và vào ít nhất 7 vùng da trên một đối tượng cho để nắm bắt được sự thay đổi bên trong riêng rẽ. 15 giờ sau khi dùng, bề mặt da được lau sạch bằng gạc bông, và được bóc tách viên ba lần để loại bỏ tất cả mẫu thử còn dư. Da đã làm sạch được tách nhiệt tại biểu bì và chỗ tiếp giáp da. Các lớp da được đặt trong các ống nhỏ đồng nhất riêng rẽ và thuốc được chiết. Việc chiết hoạt chất từ các mẫu thử riêng rẽ dùng để đánh giá hiệu quả của dung môi chiết. Các nồng độ được chất thu hồi được sử dụng để tính độ thẩm thấu qua da vào thượng bì và hạ bì dưới dạng phần trăm của các liều bôi. 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được dò bằng cách sử dụng sắc ký lỏng/khối phổ.

Lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng vào thượng bì, hạ bì (15 giờ sau khi dùng) từ các chế phẩm 1, 12, 17 và 21-24 được thể hiện ở Fig.3.

Các thanh sai số là sai số tiêu chuẩn là trung bình (SEM) của 8 đến 14 giá trị lặp trên mỗi chế phẩm (bốn đối tượng cho da). Lưu ý: do diện tích định liều của tế bào tỏa lan là 1cm², các lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được minh họa ở Fig.3 biểu diễn là μ g/cm².

Khi so sánh các chế phẩm chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben, quan sát thấy lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng vào thượng bì tương đương với chế phẩm 17, chế phẩm 1 và chế phẩm 12. Tuy nhiên, chế phẩm 17 đã giải phóng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben vào hạ bì nhiều hơn khoảng 3 lần khi so sánh với chế phẩm 12 và chế phẩm 1. Ngoài ra, quan sát được từ các dữ liệu về các chế phẩm 17, 21 và 22 thấy rằng hoạt chất được giải phóng theo cách phụ thuộc liều. Tương tự, quan sát được từ các dữ liệu về các chế phẩm 23 và 24 thấy rằng hoạt chất được giải phóng theo cách phụ thuộc liều.

Dường như có mối quan hệ nghịch đảo về lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng vào dịch lỏng tiếp nhận trong 15 giờ, trong đó chế phẩm 17 đã thể hiện lượng thấp hơn 2-4 lần khi so với chế phẩm 12 và chế phẩm 1. Tương tự các lượng được giải phóng đến các lớp da (thượng bì và hạ bì), quan sát được từ các

dữ liệu về các chế phẩm 17, 21 và 22 thấy rằng, hoạt chất được giải phóng theo cách phụ thuộc liều vào dịch lỏng tiếp nhận. Tương tự, quan sát được từ các dữ liệu về các chế phẩm 23 và 24 mà hoạt chất được giải phóng theo cách phụ thuộc liều vào trong dịch lỏng tiếp nhận.

Ví dụ 11 – Hiệu quả của các chế phẩm dạng kem chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben đối với sự lắng đọng ở da

Các nghiên cứu trước đây cho thấy chế phẩm 17 giải phóng các lượng lớn 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben đến hạ bì với sự phân bố các lượng nhỏ hơn vào trong dịch lỏng tiếp nhận so với chế phẩm 12. Để khảo sát thêm đánh giá này, nghiên cứu được tiến hành trên da người *ex vivo* để xác định các mức da mỗi ba giờ (0-15 giờ) và lúc 24 giờ và so với các nồng độ xác định được trong dịch lỏng tiếp nhận.

Các chế phẩm 12 và 21 chứa lần lượt 0,5% và 1,0% 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm độ thấm qua da người *ex vivo*. Nghiên cứu này được dùng để xác định độ thẩm thấu thuốc vào thượng bì, hạ bì và dịch lỏng tiếp nhận bằng các mẫu bổ sung thêm đối với sự lắng đọng ở da. Da bụng người mới cắt được cắt thành khúc có độ dày là $500 \pm 100 \mu\text{m}$ và được gắn trên các tế bào tỏa lan chảy qua sử dụng các khối hiến để tạo ra miếng bịt chống thấm, diện tích bề mặt tiếp xúc là $1,0\text{cm}^2$. Các tế bào tỏa lan được nối với các bơm đa kênh có tốc độ dòng chảy xấp xỉ $0,6\text{ml/giờ}$ với PBS. Để giữ da nguyên vẹn và ngăn ngừa vi khuẩn phát triển, dịch lỏng tiếp nhận nghiên cứu trong 72 giờ chứa 1% thuốc kháng sinh chống nấm. Sau đó mỗi tế bào được cân bằng trong ống phân phối nhiệt để đảm bảo nhiệt độ bề mặt da là 32°C (trong ít nhất 30 phút trước khi định liều). Các mẫu thử được bôi với liều $10\mu\text{l}$ trên diện tích da (10mg mẫu thử/ cm^2). Các mẫu thử được bôi cho hai đối tượng cho riêng rẽ để nắm bắt sự thay đổi bên ngoài riêng rẽ và vào ít nhất 7 vùng da trên mỗi đối tượng cho để nắm bắt sự thay đổi bên trong riêng rẽ. Dịch lỏng tiếp nhận được thu thập mỗi giờ trong 72 giờ để xác định hoạt chất thấm qua da. Lúc 3, 6, 9, 12, và 15 giờ sau khi dùng, bề mặt da được lau sạch bằng gạc bông và được bóc tách viên ba lần để loại bỏ tất cả mẫu thử còn dư được xem là không thấm qua da. Da đã làm sạch được tách nhiệt tại biểu bì và chỗ tiếp giáp da. Các lớp da được đặt trong các ống đồng nhất riêng rẽ và được chất được chiết bằng cách sử dụng máy đồng nhất hạt Omni. Các nồng độ được chất được thu hồi được sử dụng để tính độ thẩm

thấu qua da vào trong thượng bì và hạ bì dưới dạng phần trăm của các liều bôi. 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được dò bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng/khối phổ đã mô tả trước đó.

Chế phẩm 21 thể hiện xu hướng giống như đã quan sát được trước đó, trong đó các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng đến hạ bì là cao hơn so với các chế phẩm 12. Xem Fig.5. Xu hướng làm tăng lắng đọng ở da hoặc lưu ở mô từ chế phẩm 21 xuất hiện ngay từ 3 giờ sau khi dùng và tiếp tục trong 15 giờ định liều.

Các thời điểm sau (tức là nhiều hơn 15 giờ) không được xem xét để phân tích mô (thượng bì và hạ bì) khi da đã bắt đầu mất đi sự nguyên vẹn, mà có thể có khả năng dẫn đến các mức hoạt chất được xác định không chính xác.

Mối quan hệ nghịch đảo như trên về lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben được giải phóng vào dịch lỏng tiếp nhận được quan sát, trong đó chế phẩm 21 cho thấy lượng ít hơn 1,4 lần so với chế phẩm 12 (Fig.6). Xu hướng phân phối đến dịch lỏng tiếp nhận bị giảm đi này là nhất quán trong toàn bộ 72 giờ định liều vì cả hai chế phẩm dường như ở trạng thái ổn định sau 12 giờ (pha trễ). Mặc dù chế phẩm 21 (1% trọng lượng/trọng lượng) có nồng độ hoạt chất gấp hai lần chế phẩm 12 (0,5 % trọng lượng/trọng lượng), chế phẩm 21 không thể giải phóng các lượng tương đương vào trong dịch lỏng tiếp nhận. Điều này gợi ý rằng chế phẩm 21 có thể thay đổi thời gian lưu ngăn không cho hoạt chất phân bố từ da vào dịch lỏng tiếp nhận.

Theo một phương án theo sáng chế là sử dụng chế phẩm như được mô tả ở trên mà có thể tạo ra sự phơi nhiễm toàn thân thấp của hoạt chất đối với người bệnh trong quá trình sử dụng. Theo phương án khác, tần suất liều dùng đối với (các) vùng nhiễm bệnh có thể được giảm liều thường xuyên ít hơn những gì đã hình dung trước đây. Việc bôi chế phẩm theo sáng chế có thể được bôi vào các vùng nhiễm bệnh hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, cách một ngày một lần; hai lần mỗi tuần; ba lần mỗi tuần, hoặc một lần mỗi tuần, với liều được thể hiện bởi phương án bất kỳ ở đây. Theo phương án khác, việc điều trị có thể được dùng theo hai giai đoạn, tần suất liều dùng bắt đầu như một hoặc hai lần mỗi ngày, tiếp theo là giai đoạn duy trì, như vài ngày một lần; hai lần mỗi tuần; ba lần mỗi tuần, hoặc một lần mỗi tuần.

Ví dụ 12 – Hoạt tính sinh học trong da người ex vivo từ chế phẩm dạng kem chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben

Việc xác định profin đích cho thấy 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben là chất hoạt hóa đường AhR trong ung thư kết trực tràng ở ruột người. BioMAP®, hệ thống mà có thể đưa ra các hiểu biết liên quan đến sinh lý học về hợp chất trước khi tiến hành các nghiên cứu lâm sàng hoặc trên động vật mà đắt tiền và kéo dài, đã xác nhận rằng Ahr có thể là mục tiêu chính của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben. 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben cũng đã được thể hiện là gây ra sự thể hiện của gen đích AhR, cyp1a1, ở các tế bào keratin ở người nguyên thủy, và bạch cầu ở người hoặc loài gặm nhấm. Mô hình sử dụng da người mới được cắt được phát triển để khảo sát hiệu quả nội tại của các hoạt chất (tức là, gắn kết mục tiêu). Mô hình này cho phép các chế phẩm khu trú được bồi để khảo sát hoạt tính được lực học trong da. Nghiên cứu này so sánh hoạt tính sinh học của 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben thông qua sự cảm ứng Cyp1A1 từ các chế phẩm 17, 21 và 22 so với chế phẩm 12.

Cấy mô bằng cách sử dụng tế bào tĩnh: Da người khỏe mạnh mới cắt được cắt thành khúc là 750um và được làm sạch bằng dung dịch kháng sinh/chống nấm được điều chế là 1% GIBCO™ Antibiotic-Antimycotic (100X), 0,1% Gentamicin trong 1x nước muối đệm phosphat Dulbecco. Các sinh thiết đường kính 12mm được cắt bằng cách sử dụng các dụng cụ bấm sinh thiết dùng một lần có bán sẵn và được rửa sạch trong dung dịch kháng sinh/chống nấm trong 5-10 phút. Các sinh thiết da được đặt trên các tế bào tĩnh không được bọc đã hấp 7mm (0,38cm²) với 2ml thể tích thụ thể và miếng bọt chống thấm được duy trì bằng cách sử dụng các kẹp kim loại và buồng hiển. Buồng thụ thể được nạp môi trường sừng hóa bằng cách sử dụng ống pipet pastuer để phân tán vào cổng lấy mẫu. Sau đó, các tế bào tĩnh được đặt trong máy ủ được làm ấm ở 37°C. Các mẫu thử được bồi khu trú (vào thượng bì đã phơi nhiễm/khô) vào ngày 1. (Ngày-1). 24 giờ sau (ngày 0), môi trường trong buồng thụ thể được thay bằng dung dịch hỗn hợp thuốc hoạt hóa được điều chế để kích thích các tế bào thẩm quyền miễn dịch lưu trú ở da. 24 giờ sau (ngày 1) mô được loại bỏ, được thái thành các miếng nhỏ hơn 1x1x1mm và được bảo quản trong 10 lần thể tích ARN sau với 300µl Đệm li giải RNeasy được bổ sung 1% 2-Beta-Mercapto-Etanol để tách ARN.

Môi trường sừng hóa: Môi trường chứa 237ml môi trường Eagle được cải biến Dulbecco (DMEM), 237ml Ham's F-12K Medium, 1ml 90mM Adenine, 1mL 0,94M

CaCl₂, 1ml 10nm Tri-iodothyronine, 1ml Insulin-Transferrin-Selenium-Etanolamine (ITS -X) (100X), 5ml Antibiotic-Antimycotic (100X), 10ml Fetal Bovine Serum (FBS), 5ml GlutaMAX™ Supplement, 0,1ml 50mg/ml Gentamicin.

Dung dịch hỗn hợp thuốc hoạt hóa: Mô hình gắn mực tiêu da người ex vivo được phát triển trước tiên để giả tình trạng trước gây viêm của da tổn thương do bệnh vẩy nến. Mô hình này có thể tìm được trong tài liệu Smith et al., PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0147979; Feb 12, 2016 và được viện dẫn ở đây làm đánh giá sRICA (hoạt hóa tế bào miễn dịch ở da lưu trú). Như vậy, các tế bào có khả năng miễn dịch ở da lưu trú được hoạt hóa *tại chỗ* bằng hỗn hợp gồm 1ug/ml kháng thể NA/LE chuột kháng CD3 người tinh khiết, 2ug/ml CD28, 1ug/ml kháng thể kháng IFN-gamma người, 1ug/ml kháng thể kháng IL-4 người và 10ng/ml (rh) IL-1b/IL-1F2, 10ng/ml rh IL-6 (R&DSYSTEMS, 1ng/ml rh TGF-b1, và rh IL-21 người tái tổ hợp. Tất cả các thành phần được kết hợp thành một hỗn hợp với môi trường sừng hóa (tức là, dung dịch hỗn hợp thuốc hoạt hóa).

Định lượng và tách ARN: Khoảng 40mg mô đã thái nhỏ được bổ sung vào các ống đồng nhất chứa các hạt gốm 2,8 và 1,4mm. Mô được làm đứt đoạn bằng cách sử dụng máy đồng nhất nghiền hạt công suất cao với tốc độ 6300 vòng/phút trong 30 giây và 10 chu kỳ với 2 phút phá băng. Dịch đồng nhất được sắc bằng cách bổ sung 490µl nước chứa 10ul Proteinase K ở 55°C trong 15 phút. Mô đã sắc được quay trong 3 phút với tốc độ 10,000x g thành mảnh vụn tế bào dạng viên và dịch nổi được sử dụng để tách ARN bằng cách sử dụng bộ tách ARN nhỏ của Qiagen theo quy trình của nhà sản xuất. Tổng ARN được định lượng bằng cách sử dụng Nanodrop 2000. ARN đã tách (1,4ug) từ mô da được sử dụng làm mẫu trong 20ul thể tích PCR sử dụng bộ Invitrogen SuperScript VILO cDNA Synthesis để tạo mẫu cDNA. cDNA được pha loãng theo tỉ lệ 1:25 để giải trình tự qPCR với đầu dò TaqMan đặc hiệu cho mỗi gen để định lượng. Máy Life Technologies AVii7 PCR được sử dụng cho các chu trình khuếch đại qPCR 40. Các mức ARN của biểu hiện tương đối Cyp1a1 được tính bằng cách sử dụng công thức Delta Delta CT và được chuẩn hóa cho các vùng da không được điều trị.

Các chế phẩm 17, 21 và 22 và chế phẩm 12 thể hiện hoạt tính sinh học đối với 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben trong da người khi được xác định gián tiếp bởi Cyp1A1 mRNA. Không có sự khác nhau nào về hoạt tính sinh học giữa các chế

phẩm này. Việc thiếu đáp ứng liều từ các chế phẩm 17, 21 và 22 gợi ý sự tăng cường điều hòa này đạt lớn nhất hoặc bình ổn tức là có thể đạt được với các chế phẩm chứa 0,5% 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc thấp hơn. Dữ liệu này xác nhận các nồng độ định lượng trong các nghiên cứu thẩm qua da *in vitro* là khả dụng sinh học và có khả năng gắn kết các mục tiêu trong da người. Những gì phát hiện được là nghiên cứu này không mang đến sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa các chế phẩm và/hoặc các nồng độ của hoạt chất trong các chế phẩm.

Ví dụ 13 - Sự phơi nhiễm toàn thân và các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben trên da sau 7 ngày dùng khu trú cho giống lợn siêu nhỏ Gottingen

Để đánh giá các nồng độ mô và sự phơi nhiễm toàn thân, nghiên cứu động học nhiễm độc ở giống lợn siêu nhỏ Gottingen được tiến hành bằng cách dùng khu trú 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben lặp đi lặp lại trong 7 ngày. Để so sánh sự phơi nhiễm toàn thân đối với các các mức mô da khu trú, các sinh thiết mô được thu thập, cắt, và phân tích hoạt chất và so sánh với các nồng độ huyết tương vào ngày 1 và ngày 7. Phương pháp tương tự đối với các sinh thiết da ở lợn siêu nhỏ đã được mô tả trong tài liệu tham khảo như Mitra A, et al., Use of Minipigs Skin Biopsy Model as an Innovative Tool to Design Topical Formulation to Achieve Desired Pharmacokinetics in Humans. *J Pharm Sci*. 2015, Feb 17.

Chế phẩm 22 (2% hoạt chất) và chế phẩm 12 (2,0%, ví dụ chế phẩm 14) được bôi vào da không bị trầy của lợn siêu nhỏ (3 con đực/nhóm) với liều dùng là 2% mỗi ngày (trong khoảng thời gian khoảng 23 giờ) trong 7 ngày. Các vị trí bôi trên da cho các nhóm này là 10% tổng diện tích bề mặt cơ thể. Trọng lượng liều là 2 g/kg/ngày, được xác định theo thử nghiệm tính khả thi của chế phẩm được tiến hành trước khi bắt đầu định liều (chất dẫn thích hợp được bôi vào 10% tổng diện tích bề mặt cơ thể của lợn siêu nhỏ thứ nhất trong mỗi nhóm liều dùng nêu trên trong khoảng 23 giờ). Lông được loại bỏ khỏi lưng và sườn của mỗi con vật vào ngày 1, 7 và 14, và khi cần trong khi nghiên cứu. Các vị trí bôi được bịt kín một nửa bằng các miếng gạc được giữ tại chỗ bằng băng dính và vải màn dạng ống. Vào cuối giai đoạn phơi nhiễm, vải màn và các miếng gạc được loại bỏ, và tất cả các vị trí được lau sạch bằng nước ấm thẩm thấu ngược đã xử lý và gạc bông.

Các điểm cuối/các tham số sau được đánh giá: các quan sát lâm sàng, mức kích ứng da (được cho điểm bằng cách sử dụng phương pháp Draize, trọng lượng cơ thể, và quan sát vĩ mô và vi mô (da đã điều trị và chưa được điều trị). Các đánh giá động lực học nhiễm độc được tiến hành trên các mẫu thử được thu thập vào ngày 1 và 7 về nồng độ huyết tương và da.

Vào ngày 7, lợn siêu nhỏ được an tử và bề mặt của da được làm sạch thông qua sự kết hợp của một vài bước rửa bao gồm các chất tẩy rửa nhẹ, các dung môi, cạo lông, và bóc tách viên để đảm bảo chế phẩm còn dư được loại bỏ khỏi bề mặt da. Sau đó, da này được cắt và da được đặt mặt thượng bì xuống bề mặt sạch. Các sinh thiết da (8mm) được thu thập từ các vùng định liều, được đặt trong các ống cryo, và được đông lạnh ngay lập tức cho đến khi phân tích. Trong khi tiếp tục được đông lạnh, lớp dưới da được loại bỏ bằng cách sử dụng lưỡi dao cạo và sau đó phần phía trên của mẫu (thượng bì và trên bì, phần từ 0 đến 500µm) được cắt khỏi hạ bì. Do đó, thượng bì đề cập đến phần cắt phía trên của mẫu da bao gồm lớp sừng, thượng bì, và trên bì (xấp xỉ 500µm) và hạ bì thể hiện hạ bì sâu nhất (xấp xỉ 1.500µm nghĩa là cắt trung bì đến lớp mỡ dưới da). Các phần thượng bì và hạ bì sau đó được cân và được đồng nhất hóa trong 1ml dung dịch nước: axetonitril theo tỷ lệ 75:25 chứa 0,1% axit formic. Chất đồng nhất còn được xử lý tiếp bằng cách kết tủa protein sử dụng dung dịch axetonitril 100% với 0,1% axit formic và chất nội chuẩn (5ng/ml). Dịch nổi từ quá trình kết tủa protein được đi qua đĩa Ostro loại 96 lỗ để loại bỏ các phospholipit.

Chế phẩm 22 cho kết quả lắng đọng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben ở da nhiều hơn, với các phần lớn hơn 500µm và nhỏ hơn 1.500µm, so với chế phẩm 12 (với 2% hoạt chất, cũng được đề cập ở đây là chế phẩm 14). Sự gia tăng lượng tải trên da quan sát được vào ngày 1 và tiếp tục sau 7 ngày dùng liều nhắc lại. Dữ liệu này cho thấy chế phẩm 22 có khả năng thay đổi vì môi trường da sau khi dùng riêng rẽ nhưng cũng có thể duy trì hiệu quả này trong khoảng thời gian định liều dài hơn.

Thật ngạc nhiên, sự phơi nhiễm toàn thân khi xác định được bởi AUC vào ngày 1 và ngày 7 của chế phẩm 22 là thấp hơn so với chế phẩm 12 (với 2% hoạt chất, ví dụ chế phẩm 14). Các nồng độ huyết tương dường như còn giảm hơn đối với chế phẩm 22 vào ngày 7, trong đó các mức của chế phẩm 22 nhỏ hơn khoảng 2,5 lần so với chế phẩm 12 (với 2% hoạt chất, ví dụ chế phẩm 14). Dữ liệu này phù hợp với những gì quan sát được trong các nghiên cứu độ thâm thấu qua da người *in vitro* trong đó chế

phẩm 22 thể hiện sự lắng đọng ở da nhiều hơn với các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben thấp hơn được giải phóng đến dịch lỏng tiếp nhận. Kết hợp các dữ liệu này gợi ý rằng chế phẩm 22 có khả năng giải phóng các lượng mô đến vị trí đích nhiều hơn, trong khi tối thiểu hóa sự phơi nhiễm toàn thân.

Dựa vào dữ liệu người và thông lượng thẩm qua da *in vitro*, các AUC ở người dự đoán được cho là thấp hơn 50 ng*h/mL, hoặc thấp hơn 42,5 ng*h/mL và C_{max} dự đoán được mong chờ là thấp hơn 15 ng/ml hoặc 12,5 ng/mL.

Bảng 10:

Nghiên cứu không lâm sàng	AUC			C _{max}		
	NOAEL (ng.giờ/mL)	Dự đoán (ng.giờ/mL)	Dung sai an toàn	NOAEL (ng/mL)	Dự đoán (ng/mL)	Dung sai an toàn
Da 4% kem, BID, lợn siêu nhỏ, 13 tuần	99	42,5	2	7,13	12,5	<1
Dưới da 3mg/kg/ngày, Rat, 13 tuần	99	42,5	2	31,6	12,5	2,5

Dựa trên dữ liệu về lợn siêu nhỏ và người *in vivo*, các AUC người dự đoán được cho là thấp hơn 30,0 ng*h/mL, hoặc thấp hơn 23,5 ng*h/mL. Dựa trên dữ liệu về lợn siêu nhỏ và người *in vivo*, dự đoán C_{max} được cho là thấp hơn 15ng/ml hoặc thấp hơn 11,3ng/ml.

Giờ đây, dựa trên dữ liệu người giới hạn, các AUC người (0-8h) được cho là thấp hơn 16,0 ng*h/mL, hoặc thấp hơn 14 ng*h/mL, hoặc thấp hơn 11 ng*h/mL. Theo phương án khác, C_{max} được cho là thấp hơn 5ng/ml, hoặc thấp hơn 4ng/ml, hoặc thấp hơn 3ng/ml.

Bảng 11:

Nghiên cứu không lâm sàng	AUC			C _{max}		
	NOAEL (ng.giờ/mL)	Dự đoán (ng.giờ/mL)	Dung sai an toàn	NOAEL (ng/mL)	Dự đoán (ng/mL)	Dung sai an toàn
Da 4% kem, BID, lợn siêu nhỏ, 13 tuần	99	23,5	4	7,13*	11,3	~1
Dưới da 3mg/kg/ngày, chuột, 13 tuần	99	23,5	4	31,6	11,3	3

Ví dụ 14 - Sự phơi nhiễm toàn thân và các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben trên da sau 28 ngày dùng khu trú cho giống lợn siêu nhỏ Gottingen

Quá trình sử dụng khu trú 7 ngày 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben trong chế phẩm 22 thể hiện các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben đáng kể trong da giống lợn siêu nhỏ Gottingen. Các mức toàn thân từ nghiên cứu này giảm từ ngày 1 đến ngày 7, cho thấy rằng chế phẩm 22 có thể giải phóng các lượng mô đến vị trí đích nhiều hơn, trong khi tối thiểu hóa sự phơi nhiễm toàn thân. Để xem xu hướng này tiếp tục trong khoảng thời gian định liều lâu hơn hay không, tiến hành định liều nhắc lại khu trú 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben trong 28 ngày được tiến hành để đánh giá các nồng độ mô, tính độc với da, sự kích ứng da và các động học nhiễm độc từ chế phẩm 22.

Các chế phẩm được dùng hai lần mỗi ngày (cách 10 ± 1 giờ) dùng khu trú cho da lưng (~10% diện tích bề mặt cơ thể) ở giống lợn siêu nhỏ Gottingen (3/giới tính/nhóm) trong 28 ngày và tính độc với da, sự kích ứng da và 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben được xác định. Các liều hàng ngày bắt đầu là 0 (chất dẫn), 10, 20 hoặc 60mg/kg/ngày 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben (các nồng độ lần lượt là 0, 0,5, 1,0 và 3,0% trọng lượng/trọng lượng) với trọng lượng chế phẩm liều là 1 g/kg/liều (2 g/kg/ngày). Sau khi bôi thuốc vào mỗi ngày định liều, các vị trí định liều được bịt kín một nửa trong khoảng 20 ± 1 giờ từ liều đầu tiên và sau đó được rửa nhẹ nhàng trước khi bôi liều tiếp theo.

Bảng 12: Các tham số động lực học nhiễm độc da và huyết tương trung bình sau khi dùng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben trong chế phẩm 22 ở da 2 lần mỗi ngày cho giống lợn siêu nhỏ Gottingen đực và cái

Liều dùng hàng ngày (mg/kg/ngày) ^a	Con đực				Con cái			
	0	10	20	60	0	10	20	60
Số lượng con vật:	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC _(0-t) (ng.giờ/mL) Ngày 1	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	NR
Ngày 28	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	4,84
C _{max} (ng/mL) Ngày 1	NA	NA	NA	0,376	NA	NR	NA	0,408
Ngày 28	NA	NA	NA	0,845	NA	0,395	NA	0,830
Nồng độ da (Ngày 29;ng/g)								
Thượng bì/Trên bì	-	4830	3950	10000	-	2540	2270	6530
Dưới bì	-	166	615	3660	-	NQ	305	3,04

NA: Không áp dụng. NR: Không được báo cáo do dữ liệu bị hạn chế; NQ: Không thể định lượng, nồng độ này nhỏ hơn giới hạn định lượng (0,300ng/ml đối với huyết tương và 0,25ng/ml đối với da)

^a Các liều dùng được tính theo hợp chất gốc.

Vào các ngày 1 và ngày 28, không thể định lượng được 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben trong huyết tương với 5 và 10mg/kg/liều (10 và 20mg/kg/ngày) ngoại trừ 2 thời điểm vào ngày 28 (3 và 24 giờ sau liều thứ nhất) mà có 1 giá trị nồng độ tại mỗi thời điểm đối với các con cái là 5mg/kg/liều (10mg/kg/ngày). Với 30mg/kg/liều (60mg/kg/ngày), 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben có thể được định lượng trong máu lên đến 3 giờ sau khi định liều (hoặc liều thứ nhất hoặc liều thứ hai) vào ngày 1 và 28.

Các giá trị T_{max} nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ sau liều (liều thứ nhất hoặc liều thứ hai) vào ngày 1 và 28 với mức liều dùng là 60mg/kg/ngày. Các giá trị C_{max} nằm trong khoảng từ 0,306 đến 1,81ng/ml đối với các con đực và các con cái. Nói chung, AUC_{0-t} có thể không được báo cáo do phần lớn các giá trị nồng độ là thấp hơn giới hạn định lượng.

Nhìn chung, các nồng độ 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben ở thượng bì/trên bì đối với cả con đực và con cái cao hơn ở dưới bì. Các nồng độ da con vật riêng lẻ trung bình theo giới tính lúc mổ tử thi là cao nhất ở nhóm 60mg/kg/ngày là 8265ng/g ở thượng bì/trên bì và 1830ng/g ở dưới bì. Việc so sánh các nồng độ trong da với nồng độ trong huyết tương có thể không đánh giá được do ngày 28 các nồng độ huyết tương 24 giờ thấp hơn giới hạn định lượng.

Tất cả các con vật còn sống cho đến khi việc mổ tử thi theo lịch trình. Không có sự kích ứng da liên quan mẫu thử dựa trên sự đánh giá da của vị trí liều. Không có độc tính hệ trên các quan sát lâm sàng, các đánh giá tim mạch (ECG) và soi đáy mắt, trọng lượng cơ thể, tiêu thụ thức ăn, các đánh giá bệnh lý lâm sàng và sau khi chết (các trọng lượng cơ quan, bệnh lý vĩ mô và vi mô). Do đó, một phương án theo sáng chế là được phẩm không gây kích ứng hoặc giảm kích ứng chứa 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben hoặc muối được dụng của nó, so với chế phẩm có hợp phần 1 hoặc 12 (với % trọng lượng/trọng lượng hoạt chất tương đương).

Cuối cùng, sau khi dùng khu trú hai lần mỗi ngày 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben với liều là 0 (chất dẫn), 0,5, 1,0 và 3,0% trọng lượng/trọng lượng (nghiên cứu trên động vật) trong các chế phẩm sáng chế được mô tả ở ví dụ 7 (10, 20mg/kg/ngày) và ví dụ 8 (tương ứng 60mg/kg/ngày) trên khoảng 10% tổng diện tích bề mặt cơ thể của lợn siêu nhỏ ($n = 3/\text{giới tính/nhóm}$) trong 28 ngày, cho thấy không có sự kích ứng da hoặc độc tính hệ thống. Do đó “mức tác hại không quan sát được” (NOAEL) đối với sự kích ứng da hoặc độc tính hệ thống là 3% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc 60mg/kg/ngày, liều cao nhất được thử nghiệm. 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-*trans*-stilben đạt được nồng độ trung bình đỉnh là 8265ng/g trong da (thượng bì/trên bì) ở nhóm 60mg/kg/ngày trong khi các phơi nhiễm toàn thân tương đối thấp hoặc thường dưới giới hạn định lượng ở tất cả các nhóm điều trị.

Tất cả công bố, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các sáng chế và các đơn sáng chế, đã trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn như thể từng công bố riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng rẽ được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đã được công bố đầy đủ.

Phần mô tả trên đây đã bộc lộ đầy đủ sáng chế bao gồm các phương án được ưu tiên của nó. Các cải biến và các cải tiến của các phương án được bộc lộ cụ thể ở đây là nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mặc dù không được soạn thảo chi

tiết, nhưng tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể, sử dụng phần mô tả trên đây, sử dụng sáng chế với phạm vi đầy đủ nhất. Do đó, các ví dụ ở đây được hiểu là chỉ nhằm minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào. Các phương án theo sáng chế mà trong đó các đặc quyền hoặc quyền sở hữu độc quyền được bảo hộ được xác định như trong yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha dầu chứa triglyxerit mạch trung bình có chiều dài mạch cacbon từ sáu đến mười hai nguyên tử cacbon với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha nước;

chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, trong đó chất hoạt động bề mặt này chứa ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF; và

tá dược dược dụng dùng ngoài da được chọn từ nhóm bao gồm chất chống oxy hóa, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo phức, chất bảo quản, đồng dung môi và các hỗn hợp của chúng;

trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó được hòa tan trong pha dầu và là hoạt chất duy nhất trong pha dầu;

trong đó pha dầu hầu như không có vaselin và dầu vô cơ;

trong đó nhũ tương dầu trong nước là đồng nhất; và

trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 35 micrômet.

2. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó là khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

3. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó là khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

4. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó là khoảng 0,50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

5. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó chiều dài mạch cacbon của triglyxerit mạch trung bình là từ 6 đến 8 nguyên tử cacbon.

6. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình là nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
7. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình là nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
8. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình là khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
9. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng pha nước là nằm trong khoảng từ 30% đến 80% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
10. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng pha nước là nằm trong khoảng từ 55% đến 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
11. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó lượng chất hoạt động bề mặt là nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
12. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF là hỗn hợp của rượu xetostearyl và polysorbat.
13. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt chứa hỗn hợp bao gồm ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF và chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm các ete rượu béo được etoxylat hóa, dẫn xuất sorbitan, và các hỗn hợp của chúng.
14. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt chứa hỗn hợp bao gồm ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF và chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm steareth-2, steareth-20, polysorbat 80, và các hỗn hợp của chúng.
15. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt là hỗn hợp của ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF, steareth-2, steareth-20, và polysorbat 80.

16. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó tá dược được dùng dùng ngoài da là chất chống oxy hóa.
17. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó lượng chất chống oxy hóa là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
18. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó lượng chất chống oxy hóa là nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
19. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó lượng chất chống oxy hóa là khoảng 0,05% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
20. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó lượng chất chống oxy hóa là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
21. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm propyl galat, hydroxytoluen được butylat hóa, và tocopherol.
22. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa.
23. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 16, trong đó lượng chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
24. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó tá dược được dùng dùng ngoài da là chất điều chỉnh độ pH.
25. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó chất điều chỉnh độ pH được chọn từ axit, muối axit, hoặc hỗn hợp của chúng.
26. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit axetic, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit benzoic, axit boric, axit sorbic, axit tartaric, axit edetic, axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric và axit clohydric, và các hỗn hợp của chúng.
27. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm.

28. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 27, trong đó chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm xitrat/axit xitric, axetat/axit axetic, phosphat/axit phosphoric, propionat/axit propionic, lactat/axit lactic, amoni/amoniac, và edetat/axit edetic.
29. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric.
30. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric với lượng là khoảng 0,27% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
31. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 24, trong đó lượng chất điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
32. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó tá dược được dùng dùng ngoài da là chất tạo phức.
33. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 32, trong đó chất tạo phức được chọn từ nhóm bao gồm axit xitric, axit glucuronic, natri hexametaphosphat, kẽm hexametaphosphat, axit etylen diamin tetraaxetic, các phosphonat, các muối của chúng, và các hỗn hợp của chúng.
34. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 32, trong đó chất tạo phức là axit etylen diamin tetraaxetic hoặc muối của nó.
35. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 32, trong đó lượng chất tạo phức nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
36. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 32, trong đó lượng chất tạo phức là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
37. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó tá dược được dùng dùng ngoài da là chất bảo quản.
38. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 37, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, ure imidazolidinyl, ure diazolidinyl, rượu diclobenzyl, cloxylenol, metyl paraben, etyl paraben, propyl

paraben, butyl paraben, phenoxyetanol, axit sorbic, axit benzoic, các muối của chúng, và các hỗn hợp của chúng.

39. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 37, trong đó chất bảo quản là axit benzoic.

40. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 37, trong đó lượng chất bảo quản là axit benzoic là khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

41. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 37, trong đó lượng chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

42. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 37, trong đó lượng chất bảo quản là khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

43. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó tá dược được dùng dùng ngoài da là đồng dung môi.

44. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 43, trong đó lượng đồng dung môi nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

45. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 43, trong đó đồng dung môi là hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoethyl ete.

46. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 45, trong đó lượng propylen glycol là khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

47. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 45, trong đó lượng dietylen glycol monoethyl ete là khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

48. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, còn chứa tá dược được dùng dùng ngoài da thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất tăng cường thẩm thấu, chất giữ ẩm, chất làm đặc, chất làm quánh, chất tạo cấu trúc nhót, hương liệu, chất tạo màu, và các hỗn hợp của chúng.

49. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 6.

50. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7.

51. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5.

52. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến nhỏ hơn 15 micrômet.

53. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 5 micrômet.

54. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 0,75 micrômet.

55. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu là khoảng 0,5 micrômet.

56. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha dầu chứa triglyxerit mạch trung bình có chiều dài mạch cacbon từ sáu đến mười hai nguyên tử cacbon với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 30% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha nước;

chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, trong đó chất hoạt động bề mặt chứa hỗn hợp của ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF và chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm steareth-2, steareth-20, polysorbat 80, và các hỗn hợp của chúng;

chất chống oxy hóa;

chất điều chỉnh độ pH;

chất tạo phức;

chất bảo quản; và

đồng dung môi;

trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu và là hoạt chất duy nhất trong pha dầu;
 trong đó pha dầu hầu như không có vaselin và dầu vô cơ;
 trong đó nhũ tương là đồng nhất; và
 trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 35 micrômet.

57. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó là khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

58. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó là khoảng 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

59. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó là khoảng 0,50% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

60. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chiều dài mạch cacbon của triglyxerit mạch trung bình là từ 6 đến 8 nguyên tử cacbon.

61. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

62. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

63. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng triglyxerit mạch trung bình là khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

64. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng pha nước nằm trong khoảng từ 30% đến 80% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

65. Được phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng pha nước nằm trong khoảng từ 55% đến 75% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm.

66. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất hoạt động bề mặt nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
67. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF là hỗn hợp của rượu xetostearyl và polysorbat.
68. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất hoạt động bề mặt là hỗn hợp của ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF, steareth-2, steareth-20, và polysorbat 80.
69. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
70. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
71. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất chống oxy hóa là khoảng 0,05% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
72. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất chống oxy hóa là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
73. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm propyl galat, hydroxytoluen được butylat hóa, và tocopherol.
74. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa.
75. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.
76. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất điều chỉnh độ pH được chọn từ axit, muối axit, hoặc hỗn hợp của chúng.
77. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit axetic, axit maleic,

axit succinic, axit xitric, axit benzoic, axit boric, axit sorbic, axit tartaric, axit edetic, axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric và axit clohydric, và các hỗn hợp của chúng.

78. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm.

79. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 78, trong đó chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm xitrat/axit xitric, axetat/axit axetic, phosphat/axit phosphoric, propionat/axit propionic, lactat/axit lactic, amoni/amoniac, và edetat/axit edetic.

80. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric.

81. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric với lượng khoảng 0,27% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

82. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

83. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất tạo phức được chọn từ nhóm bao gồm axit xitric, axit glucuronic, natri hexametaphosphat, kẽm hexametaphosphat, axit etylen diamin tetraaxetic, các phosphonat, các muối của chúng, và các hỗn hợp của chúng.

84. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất tạo phức là axit etylen diamin tetraaxetic hoặc muối của nó.

85. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất tạo phức nằm trong khoảng từ 0,01% đến 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

86. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất tạo phức là khoảng 0,1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

87. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzyl, ure imidazolidinyl, ure diazolidinyl, rượu diclobenzyl, cloxylenol, metyl paraben, etyl paraben, propyl

paraben, butyl paraben, phenoxyetanol, axit sorbic, axit benzoic, các muối của chúng, và các hỗn hợp của chúng.

88. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó chất bảo quản là axit benzoic.

89. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất bảo quản là axit benzoic là khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

90. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0,01% đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

91. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng chất bảo quản là khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

92. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó lượng đồng dung môi nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

93. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó đồng dung môi là hỗn hợp của propylen glycol và dietylen glycol monoethyl ete.

94. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 93, trong đó lượng propylen glycol là khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

95. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 93, trong đó lượng dietylen glycol monoethyl ete là khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

96. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, còn chứa tá dược được dùng dùng ngoài da thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất tăng cường thẩm thấu, chất giữ ẩm, chất làm đặc, chất làm quánh, chất tạo cấu trúc nhót, hương liệu, chất tạo màu, và các hỗn hợp của chúng.

97. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 6.

98. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7.

99. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5.

100. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến nhỏ hơn 15 micrômet.

101. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 5 micrômet.

102. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 0,75 micrômet.

103. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 56, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu là khoảng 0,5 micrômet.

104. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối dược dụng của nó với lượng khoảng 0,5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha dầu chứa triglyxerit mạch trung bình có chiều dài mạch cacbon từ sáu đến mười hai nguyên tử cacbon với lượng khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

pha nước với lượng khoảng 65,18% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

chất hoạt động bề mặt, trong đó chất hoạt động bề mặt này là hỗn hợp bao gồm ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF với lượng khoảng 7,20% trọng lượng, steareth-2 với lượng khoảng 1,80% trọng lượng, steareth-20 với lượng khoảng 1,10% trọng lượng, và polysorbat 80 với lượng là 1,5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm;

chất chống oxy hóa với lượng khoảng 0,10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, trong đó chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa;

chất điều chỉnh độ pH với lượng khoảng 0,27% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric;

chất tạo phức với lượng khoảng 0,10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng dược phẩm, trong đó chất tạo phức này là axit dinatri etylen diamin tetraaxetic;

chất bảo quản với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm, trong đó chất bảo quản là axit benzoic; và

đồng dung môi, trong đó đồng dung môi này là hỗn hợp bao gồm propylene glycol với lượng khoảng 10% trọng lượng, và dietylen glycol monoethyl ete với lượng khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu và là hoạt chất duy nhất trong pha dầu;

trong đó pha dầu hầu như không có vaselin và dầu vô cơ;

trong đó nhũ tương là đồng nhất; và

trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 35 micrômet.

105. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 104, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến nhỏ hơn 15 micrômet.

106. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 104, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 5 micrômet.

107. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 104, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 0,75 micrômet.

108. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 104, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu là khoảng 0,5 micrômet.

109. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 1, trong đó được phẩm này chứa:

3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó với lượng khoảng 1,0% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

pha dầu chứa triglyxerit mạch trung bình có chiều dài mạch cacbon từ sáu đến mười hai nguyên tử cacbon với lượng khoảng 10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

pha nước với lượng khoảng 64,68% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

chất hoạt động bề mặt, trong đó chất hoạt động bề mặt này là hỗn hợp bao gồm ít nhất một sáp nhũ hóa không ion NF với lượng khoảng 7,20% trọng lượng, steareth-2 với lượng khoảng 1,80% trọng lượng, steareth-20 với lượng khoảng 1,10% trọng

lượng, và polysorbat 80 với lượng là 1,5% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

chất chống oxy hóa với lượng khoảng 0,10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm, trong đó chất chống oxy hóa là hydroxytoluen được butylat hóa;

chất điều chỉnh độ pH với lượng khoảng 0,27% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm, trong đó chất điều chỉnh độ pH là chất đệm xitrat/axit xitric;

chất tạo phức với lượng khoảng 0,10% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm, trong đó chất tạo phức là dinatri axit etylen diamin tetraaxetic;

chất bảo quản với lượng khoảng 0,25% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm, trong đó chất bảo quản là axit benzoic; và

đồng dung môi, trong đó đồng dung môi này là hỗn hợp bao gồm propylen glycol với lượng khoảng 10% trọng lượng, và dietylen glycol monoetyl ete với lượng khoảng 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng được phẩm;

trong đó 3,5-dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilben hoặc muối được dụng của nó được hòa tan trong pha dầu và là hoạt chất duy nhất trong pha dầu;

trong đó pha dầu hầu như không có vaselin và dầu vô cơ;

trong đó nhũ tương là đồng nhất; và

trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 35 micrômet.

110. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 109, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến nhỏ hơn 15 micrômet.

111. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 109, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 5 micrômet.

112. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 109, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu nằm trong khoảng từ 0,1 micrômet đến 0,75 micrômet.

113. Dược phẩm dạng nhũ tương dầu trong nước dùng khu trú theo điểm 109, trong đó cỡ giọt trung bình của pha dầu là khoảng 0,5 micrômet.

FIG. 1

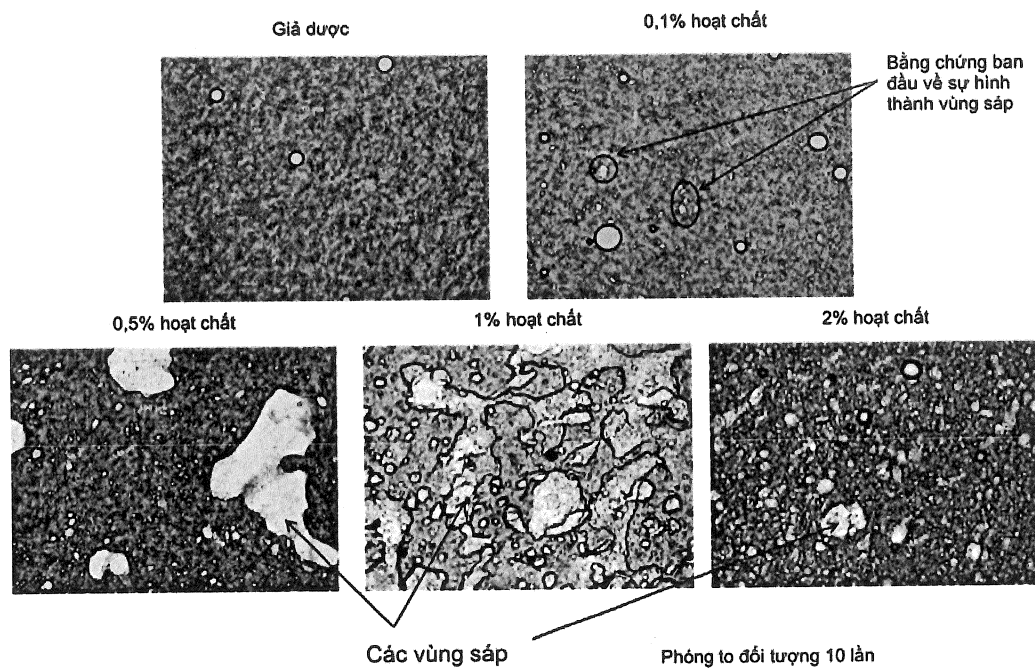


FIG. 2

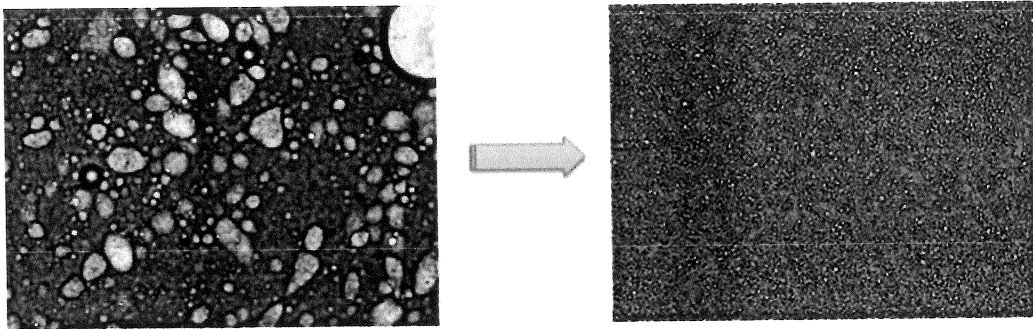
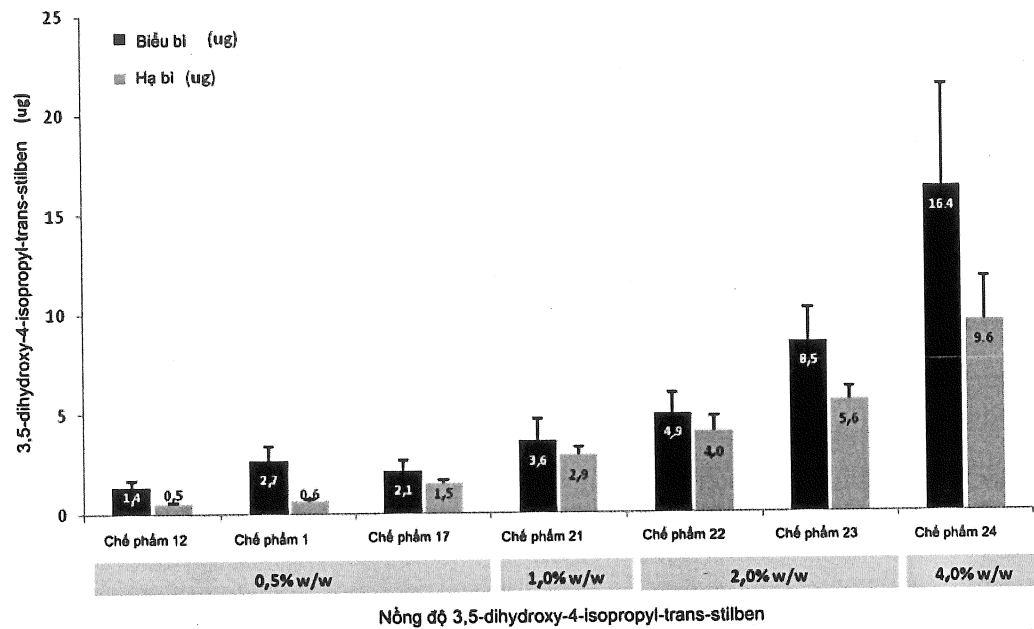


FIG. 3



w/w: trọng lượng/trọng lượng

FIG. 4

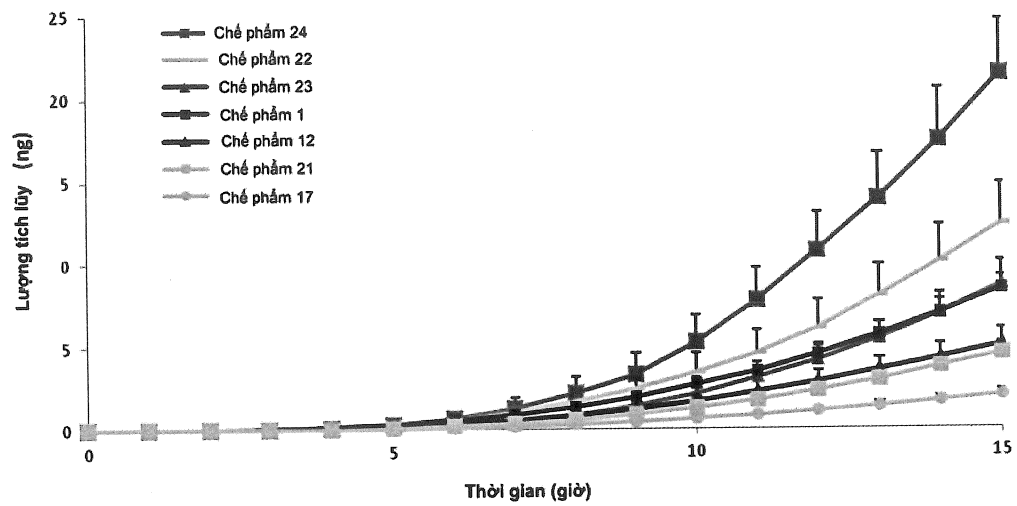


FIG. 5

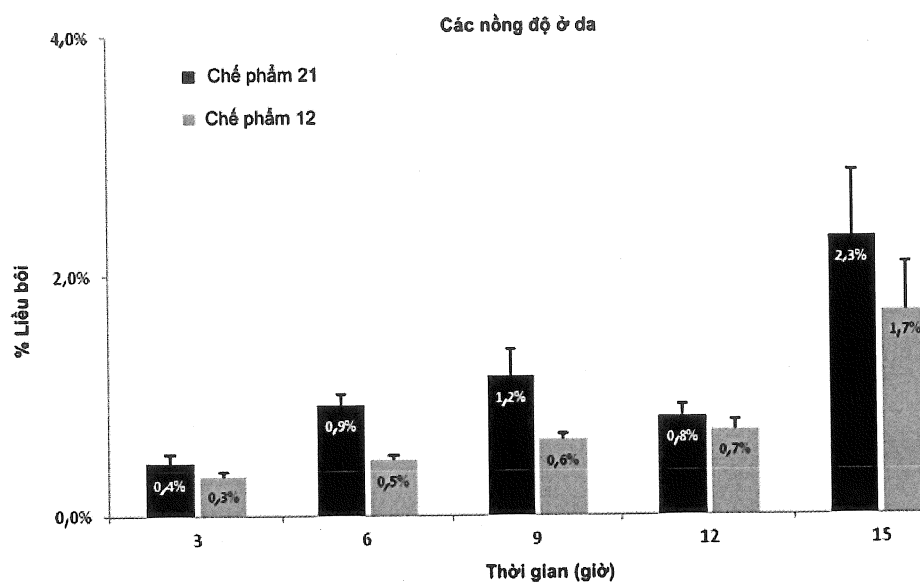


FIG. 6

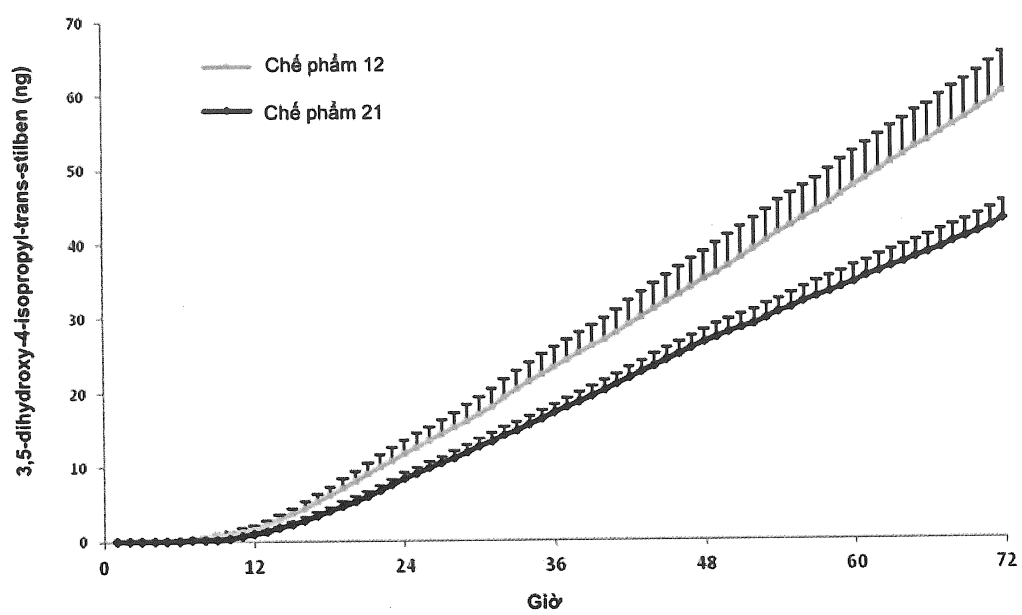


FIG. 7

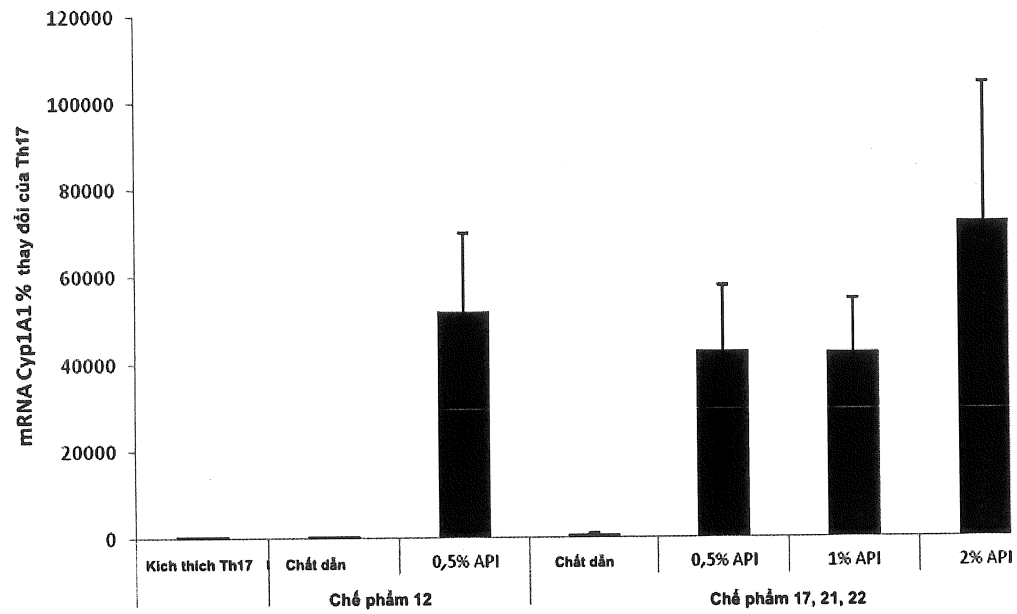


FIG. 8

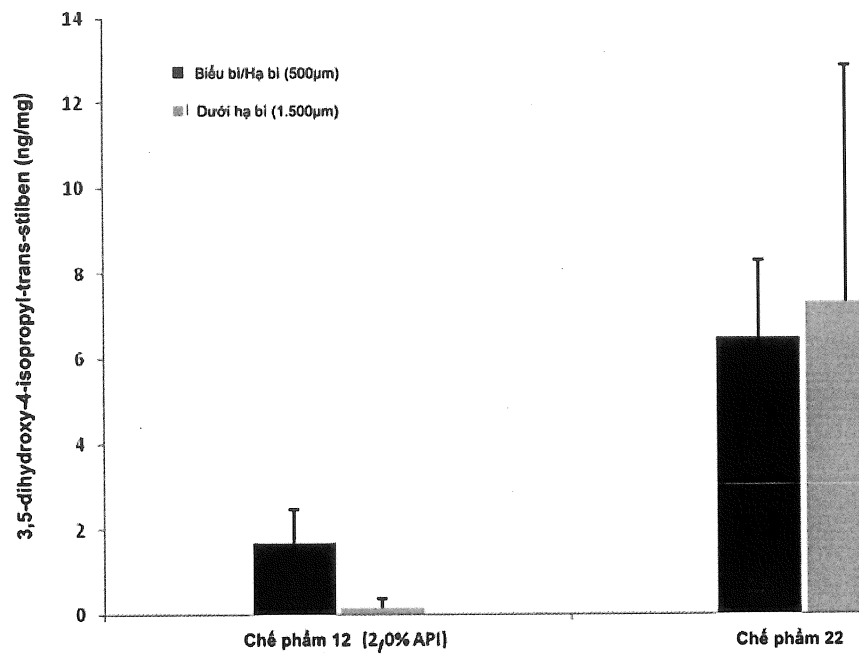


FIG. 9

