



(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)



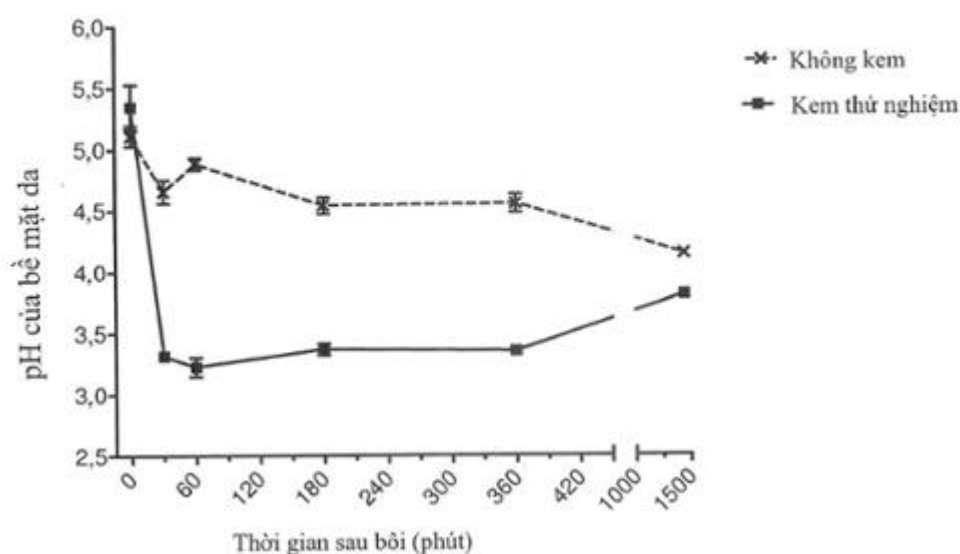
1-0039482

(51)^{2019.01} A61K 31/7032; A61K 31/191; A61K 31/201; A61K 31/365; A61K 31/575; A61K 31/164; A61K 33/30; A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 9/00; A61K 9/06 (13) B

(21) 1-2019-05701 (22) 10/05/2018
(86) PCT/GB2018/051262 10/05/2018 (87) WO/2018/206962 15/11/2018
(30) 1707489.9 10/05/2017 GB
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/05/2020 386
(73) Hyphens Pharma Pte. Ltd. (SG)
16 Tai Seng Street Level 4, 534138 Singapore
(72) Kevin HAMMOND (GB); Adrian DAVIS (GB).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM DỪNG TẠI CHỖ BÊN NGOÀI BỀ MẶT CƠ THỂ

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng tại chỗ chứa axit polyhydroxy, như lactobionat và đặc biệt là kẽm lactobionat và pH thấp so với bề mặt cơ thể bên ngoài như da. Chế phẩm được thiết kế để có hiệu quả cao trong việc mang lại pH thấp và phân phối kẽm lactobionat qua các lớp của da để điều trị có hiệu quả hơn và ngăn ngừa tình trạng da liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết như bệnh chàm và da khô nghiêm trọng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng tại chỗ chứa axit polyhydroxy, như lactobionat và đặc biệt là kẽm lactobionat và pH thấp so với bề mặt cơ thể bên ngoài như da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Màng bảo vệ da bị khiếm khuyết gây ra rất nhiều tình trạng có ảnh hưởng tiêu cực đến da. Ví dụ, bệnh chàm và viêm da là tình trạng da mạn tính do màng bảo vệ da bị khiếm khuyết trong đó da của người bệnh bị khô, đỏ và ngứa. Điều này có thể dẫn đến da bị nứt nẻ, đau và dẫn đến tổn thương dạng chàm, cụ thể là trong bùng phát tình trạng này. Như vậy, bệnh chàm và viêm da có ảnh hưởng đáng kể về tâm lý và xã hội đối với cả người bệnh và gia đình họ.

Ước tính rằng có khoảng 15 - 20% trẻ em trên toàn thế giới mắc phải các tình trạng này và tỷ lệ mắc các tình trạng này vẫn đang gia tăng. Trong khi một số trẻ em không mắc tình trạng da này khi lớn lên, thì vẫn có khoảng 30-40% người tiếp tục mắc phải tình trạng này khi trưởng thành. Do đó, thị trường hiện tại cho các sản phẩm điều trị bệnh chàm và viêm da đạt hơn 2 tỷ bảng mỗi năm và vẫn còn tiếp tục gia tăng. Dù hiện nay không có ước tính quy mô thị trường cho các sản phẩm có khả năng giải quyết tất cả các tình trạng gây ra bởi màng bảo vệ da bị khiếm khuyết, nhưng quy mô được mong đợi là cao hơn nhiều.

Các tình trạng da như bệnh chàm và viêm da là tình trạng đa yếu tố, phức tạp, bao gồm cả yếu tố di truyền và môi trường. Màng bảo vệ da khiếm khuyết liên quan đến sự phá vỡ lớp sừng của da, giảm sự bám dính tế bào của các tế bào ở tế bào trong lớp sừng và làm mỏng lớp sừng do sự chèn ép của tế bào sừng và tăng mất tế bào da (tróc vảy) hoặc xáo trộn lớp phủ axit. Ngoài ra, da bị bệnh làm giảm yếu tố tạo ẩm tự nhiên (natural moisturising factor - NMF), lipid dạng tấm giảm, hoạt tính proteaza da tăng cao bất thường và pH da tăng cao bất thường.

Màng bảo vệ da khiếm khuyết làm mất nhiều nước qua da hơn và cho các yếu tố môi trường xâm nhập vào như chất gây dị ứng, chất gây kích ứng và độc tố có thể khơi mào sự bùng phát các tình trạng da này.

Một loại điều trị hiện có cho các tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết bao gồm kem làm mềm mà có thể tăng cường tạm thời chức năng của màng bảo vệ da bằng cách tạo ra lớp bảo vệ ngăn chặn sự xâm nhập của các chất gây kích ứng, chất gây dị ứng và độc tố và giảm mất nước từ da. Tuy nhiên, các loại kem này không giải quyết sự mất cân bằng sinh hóa ở lớp dưới và cần phải bôi thường xuyên.

Một loại điều trị hiện có cho các tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết bao gồm kem được tính có thể mang lại các lợi ích chống viêm, chống dị ứng và chống ngứa. Tuy nhiên, các loại kem này có thể làm mỏng da, giãn nở mạch máu, làm yếu da và tăng nguy cơ xâm nhiễm. Cuối cùng, làm da dễ bị bùng phát bệnh hơn.

Một loại điều trị khác liên quan đến kem hoặc sữa dưỡng thể chứa axit alpha hydroxy như axit lactic và có pH thấp. Tuy nhiên, các loại này có thể gây cảm giác kích ứng hoặc châm chích khi bôi lên da bị bệnh và điều này dẫn đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân thấp.

Các loại điều trị gần đây liên quan đến kem hoặc sữa dưỡng thể chứa axit polyhydroxy như axit lactobionic có thể được phát triển. Kem hoặc sữa dưỡng thể dựa trên các axit này dường như dịu hơn và thường không gặp vấn đề giống như kích ứng và châm chích. Tuy nhiên, các loại này không đem lại hy vọng về hiệu quả trong điều trị và ngăn ngừa các tình trạng gây ra bởi màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc trong việc thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da khiếm khuyết.

Bệnh nhân thích loại điều trị chăm sóc da mà họ chỉ cần bôi một vài lần một ngày và tốt hơn là chỉ hai lần một ngày, bởi vì điều này thuận tiện hơn so với bôi thường xuyên nhiều lần. Các bệnh nhân khác thích loại điều trị chăm sóc da cảm giác dễ chịu khi sử dụng. Nếu chế phẩm chăm sóc da không dễ chịu hoặc khó sử dụng, ví dụ, do chế phẩm đó đặc và nhờn, hoặc vì chế phẩm đó để lại phần thừa khó coi, hoặc do kích ứng khi sử dụng, thì sau đó bệnh nhân sẽ sử dụng ít thường xuyên hơn. Nếu chế phẩm chăm sóc da dễ chịu hơn khi sử dụng, thì bệnh nhân sẽ tuân thủ điều trị tốt hơn và thu kết quả tốt hơn.

Vẫn còn các nhu cầu tìm ra loại điều trị hiệu quả đối với các tình trạng liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết, như bệnh chàm, viêm da và da khô nghiêm trọng, để có thể điều trị và ngăn ngừa các tình trạng này và thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da, đồng thời dễ chịu khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Như được đề cập ở trên, kem hoặc sữa dưỡng thể để điều trị các tình trạng như bệnh chàm hoặc viêm da chứa axit lactic, và tùy theo nồng độ của axit lactic và pH của axit này, gây kích ứng hoặc cảm giác châm chích khi bôi lên da bị bệnh. Các chế phẩm mới hơn chứa axit polyhydroxy như axit lactobionic ban đầu có vẻ là cải tiến bởi vì các chế phẩm này ít gây kích ứng và giảm cảm giác châm chích. Tuy nhiên, hiệu quả của loại điều trị này dường như cũng bị giảm xuống. Các tác giả sáng chế đưa ra một giả thuyết rằng sự giảm hiệu quả điều trị rõ ràng được ghi nhận đối với chế phẩm chứa axit lactobionic là do phân tử này được phân phối thiếu hiệu quả bởi vì phân tử này lớn hơn axit lactic, đặc điểm của phân tử này làm giảm khả năng thẩm thấu qua da. Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm có khả năng phân phối hiệu quả hơn axit polyhydroxy như axit lactobionic và tạo pH thấp với da. Vẫn chưa rõ liệu việc phân phối của axit lactobionic được tăng lên, nếu có thể đạt được việc tăng phân phối, thì sẽ gây kích ứng và gây châm chích da liên quan đến axit lactic hay không. Sau đây, các tác giả sáng chế đề xuất chế phẩm có khả năng phân phối axit polyhydroxy như axit lactobionic được cải thiện và tạo pH thấp với da mà đáng ngạc nhiên là, không gây kích ứng hoặc châm chích, mà vẫn đạt được hiệu quả phân phối axit tới da có màng bảo vệ da khiếm khuyết mong muốn.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng tại chỗ chứa axit polyhydroxy và tạo pH thấp với bề mặt cơ thể bên ngoài như da, tóc hoặc móng. Chế phẩm theo sáng chế được thiết kế để tăng cường sự lưu thông qua da và đi vào các lớp của lớp sừng chứa axit polyhydroxy và có độ pH thấp, để điều trị và ngăn ngừa một cách hiệu quả các tình trạng da liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết và giúp phục hồi màng bảo vệ da khiếm khuyết, đồng thời không gây kích ứng và dễ chịu khi sử dụng. Do đó, sáng chế đề xuất kem phục hồi màng bảo vệ da.

Các tác giả sáng chế lần đầu tiên đã đề xuất một chế phẩm dùng tại chỗ cho bề mặt cơ thể bên ngoài đem lại tất cả các lợi ích sau đây:

- 1) giảm pH bề mặt da bền vững (lên đến 12 giờ) so với khi không điều trị,
- 2) không chỉ đơn thuần giảm pH ở bề mặt da, mà còn giảm pH ở các lớp sâu hơn của lớp sừng,
- 3) không gây kích ứng và không gây cảm giác châm chích khi sử dụng mặc dù có pH thấp,

- 4) dễ dàng hấp thụ vào da và tạo cảm giác dễ chịu khi sử dụng,
- 5) gây ức chế enzym proteaza của da,
- 6) có hiệu quả kháng khuẩn, và
- 7) ổn định khi lưu trữ.

Trái lại, các chế phẩm chăm sóc da trước sáng chế không đem lại tất cả các lợi ích này và/hoặc có hiệu quả thấp so với một hoặc nhiều khía cạnh này.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng tại chỗ bên ngoài bề mặt cơ thể chứa:

axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp, trong đó axit polyhydroxy được chọn từ nhóm bao gồm axit lactobionic, gluconolacton (axit gluconic), hỗn hợp của axit lactobionic và gluconolacton (axit gluconic), và dẫn xuất của các chất này;

chất tăng cường hệ số phân bố được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, butylen glycol, pentylen glycol, hexylen glycol, 1,5 pentan diol, propylen cacbonat, dipropylen glycol, hexylen glycol, glycol ete, dietylen glycol monoetyl ete, pyrrolidon, N-metyl pyrrolidon và hỗn hợp các chất này;

chất tăng cường hệ số khuếch tán được chọn từ nhóm bao gồm axit béo mạch thẳng từ C12 đến C14 hoặc alcohol bậc một mạch thẳng C14;

và trong đó chế phẩm có pH nằm trong khoảng từ 2,7 đến 5,0.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm như được mô tả ở trên còn chứa ít nhất một ceramit. Chế phẩm còn chứa cholesterol và ít nhất một axit béo. Ceramit, cholesterol và ít nhất một axit béo có thể ở tỷ lệ xấp xỉ 3:1:1.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến việc điều trị, bao gồm việc ngăn ngừa các tình trạng đặc trưng bởi bề mặt cơ thể bên ngoài khiếm khuyết, thường là màng bảo vệ da khiếm khuyết, và thúc đẩy việc phục hồi màng bảo vệ da. Các tình trạng đặc trưng bởi màng bảo vệ da khiếm khuyết và các tình trạng cần thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da, bao gồm các tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da tiếp xúc kích ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, khô da, da nhạy cảm, mụn trứng cá, sẹo mụn trứng cá, khô da, móng và tóc, bệnh da khô, bệnh vẩy cá, tăng sừng hóa lòng bàn tay và bàn chân, bề mặt da, móng và tóc không bằng phẳng và sần sùi, gàu, bệnh Darier, viêm da thần kinh, chứng dày sừng, viêm da do cạo râu, bệnh vẩy nến, mụn cóc, mụn rộp, đồi mồi, tàn nhang, nám, da bị

trầy, da lốm đốm, tăng sừng hóa, da tăng sắc tố, rạn da, móng mỏng và tóc dễ gãy và chẻ móng và tóc, lành vết thương và điều trị vết thương ngoài da, chăm sóc chung cũng như điều trị và ngăn ngừa các bệnh và tình trạng miệng, nướu và niêm mạc âm đạo, thúc đẩy chữa lành vết bỏng, thúc đẩy chữa lành da bị mài mòn hoặc tình trạng bất kỳ mà da bị tổn thương. Sáng chế cũng đề cập đến việc cải thiện bề ngoài của da và/hoặc ngăn ngừa lão hóa da.

Chế phẩm theo sáng chế được dùng tại chỗ lên bề mặt bên ngoài của cơ thể. Bề mặt cơ thể bên ngoài bao gồm da, bao gồm niêm mạc, tóc và móng. Nói chung, bề mặt bên ngoài của cơ thể là da.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa vùng nghiên cứu điều trị trên cánh tay của người tham gia ở ví dụ 3.

Fig. 2 minh họa ảnh hưởng của kem thử nghiệm đối với pH của bề mặt da trong 24 giờ sau một lần bôi. Fig. 2 thể hiện sự thay đổi pH của bề mặt da sau một lần bôi kem thử nghiệm so với đối chứng không được điều trị ở người tham gia có da khỏe mạnh.

Fig. 3 minh họa ảnh hưởng của kem thử nghiệm đối với pH của bề mặt da so với kem Diprobase (kem chỉ làm mềm) và kem Balneum (sản phẩm chứa axit lactic). Fig. 3 thể hiện sự thay đổi pH của bề mặt da sau một lần bôi kem thử nghiệm so với kem Diprobase, kem Balneum và đối chứng không được điều trị (no treatment control - NTC) ở người tham gia có da khỏe mạnh.

Fig. 4 thể hiện sự thay đổi pH của da trong toàn bộ lớp sừng (stratum corneum - SC) 2 giờ sau một lần bôi kem thử nghiệm so với kem Diprobase (kem chỉ làm mềm), kem Balneum (sản phẩm chứa axit) và đối chứng không được điều trị (no treatment control - NTC) ở người tham gia có da khỏe mạnh.

Fig. 5 minh họa ảnh hưởng của một lần bôi kem được nghiên cứu lên pH của bề mặt da trong 12 giờ. Fig. 5 thể hiện sự thay đổi pH của bề mặt da sau một lần bôi kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat và kem thử nghiệm 5% kẽm lactat so với kem Diprobase, dung dịch vệ sinh dạng kem, kem 10% Lactobionat và đối chứng không được điều trị (NTC) ở 2 người tham gia có da khỏe mạnh. Đồ thị a thể hiện dữ liệu thô và đồ thị b thể hiện dữ liệu được điều chỉnh đường cơ sở.

Fig. 6 thể hiện sự thay đổi pH của da trong toàn bộ lớp sừng (stratum corneum -

SC) 2 giờ sau một lần bôi kem thử nghiệm so với kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat so với kem 10% Lactobionat và đối chứng không được điều trị (NTC) ở 2 người tham gia có da khỏe mạnh.

Fig. 7 thể hiện thang đo cường độ được đánh dấu được sử dụng để ghi nhận cảm giác tiêu cực ở ví dụ 4.

Fig. 8 thể hiện đồ thị cảm giác đau cảm nhận được khi bôi kem kẽm lactac 5% có pH 3,2.

Fig. 9 thể hiện giá trị trung bình (a) của pH của bề mặt da và sự thay đổi (b) của pH của bề mặt da, trong 24 giờ sau một lần bôi các kem từ A đến G so với đối chứng không được điều trị (NTC) ở 10.

Fig. 10 thể hiện giá trị trung bình của pH của bề mặt da sau một lần bôi các kem thử nghiệm từ A đến G so với đối chứng không được điều trị (NTC), ở (a) 3 giờ, (b) 6 giờ, (c) 12 giờ, và (d) 24 giờ sau điều trị.

Fig. 11 thể hiện giá trị điện dung trung bình (được đo ở đơn vị điện dung bất kỳ) trước và 3 giờ sau một lần bôi kem thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Lớp sừng là lớp ngoài cùng của biểu bì và bao gồm khoảng từ 15 đến 20 lớp tế bào sừng, các tế bào này là tế bào dẹt không có nhân và bào quan. Các tế bào sừng được giữ với nhau bằng loại protein gọi là corneodesmosom và được bao bởi nền lipid có cấu tạo gồm ceramit, cholesterol và axit béo.

Tróc vảy là quá trình bong tế bào từ bề mặt ngoài của lớp sừng và, ở da khỏe mạnh, quá trình này được cân bằng bằng cách tăng sinh tế bào sừng mà tạo ra lớp sâu hơn lớp đáy ở biểu bì. Các tế bào này di chuyển qua biểu bì đến bề mặt ngoài cùng của da trong hành trình mất khoảng mười bốn ngày.

Lớp sừng có chức năng tạo ra màng bảo vệ để bảo vệ mô nằm dưới nó khỏi xâm nhiễm, mất nước, hóa chất và tác động cơ học. Việc duy trì và cải thiện sự nguyên vẹn của màng bảo vệ da là rất quan trọng trong điều trị và ngăn ngừa các tình trạng da như bệnh chàm và viêm da, mà phát sinh do sự phá vỡ lớp sừng.

Các tế bào sừng bong ra từ bề mặt da do quá trình phân giải protein qua trung gian proteaza đặc thù của da, như enzym chymotryptic lớp sừng (stratum corneum chymotryptic enzyme - SCCE). Các proteaza này bị ức chế bởi chất ức chế proteaza đặc thù của da, như chất ức chế proteaza bạch cầu tiết (secretory leucocyte protease

inhibitor - SLPI). Điều cần thiết là quá trình tróc vảy và phá vỡ phải được điều chỉnh chặt chẽ để ngăn ngừa sự tróc vảy sớm và phá vỡ màng bảo vệ da. Việc phá vỡ hoặc làm mỏng lớp sừng sẽ cho phép chất gây kích ứng và chất gây dị ứng thâm nhập vào, do đó có thể dẫn đến bùng phát bệnh chàm và viêm da.

Sự nguyên vẹn của màng bảo vệ lớp sừng được duy trì bởi sự cân bằng giữa hàm lượng và hoạt tính của proteaza da và chất ức chế proteaza và khả năng bị tổn thương của các protein bám dính, như corneodesmosin ở corneodesmosom, với hoạt động của proteaza. Tình trạng này rất phức tạp vì có một số protein bám dính đặc thù của da, proteaza và chất ức chế proteaza.

Ở da bình thường, việc phá vỡ protein bám dính tế bào ở corneodesmosom trong quá trình tróc vảy được điều chỉnh bởi sự biểu hiện và chức năng cân bằng của proteaza đặc thù của da và chất ức chế proteaza đặc thù của da.

Việc pH của da tăng ngoài khoảng khỏe mạnh (được thảo luận bên dưới) ảnh hưởng đến hoạt tính của proteaza đặc thù của da và chất ức chế proteaza đặc thù của da và có thể làm mất cân bằng của quá trình tróc vảy.

Các cá thể có xu hướng di truyền các tình trạng liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết, ví dụ, bệnh chàm hoặc viêm da, có sự biểu hiện của proteaza đặc thù của da tăng và/hoặc sự biểu hiện của chất ức chế proteaza đặc thù của da giảm. Điều này dẫn tới sự phá vỡ và làm mỏng sớm màng bảo vệ biểu bì làm cho các chất gây kích ứng và chất gây dị ứng thâm nhập vào.

Các tác nhân môi trường cũng đóng một vai trò trong bệnh chàm và viêm da. Mạt bụi nhà và vi khuẩn như staphylococcus aureus tạo ra các proteaza có thể phá vỡ màng bảo vệ da từ bên ngoài.

Xà phòng và chất tẩy rửa khi được dùng để rửa cũng được phát hiện là có thể làm tăng pH của da và gây mất cân bằng quá trình tróc vảy, điều này có thể đoán trước từ ảnh hưởng của pH lên hoạt tính của proteaza.

Các tác giả sáng chế đã phân tích pH của bề mặt da và mối liên hệ với các tình trạng liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết. Mặc dù nhiều người cho rằng pH của bề mặt da là 5,5 (bị ảnh hưởng bởi các chiến dịch quảng cáo nổi tiếng), tuy nhiên thực tế pH của bề mặt da nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0. Các tác giả sáng chế đã xác định trước pH của bề mặt da nằm trong khoảng của các vị trí giải phẫu ở nhóm gồm 20 người khỏe mạnh. pH trung bình ở vùng cổ tay là 4,40, trong khi pH trung bình ở vùng

cẳng tay là 4,66. Các bệnh nhân mắc viêm da cơ địa (atopic dermatitis - AD) và các tình trạng khác liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết có pH của bề mặt da cao, điều này đóng một vai trò trong việc phát sinh tình trạng này. Các tác giả so sánh trước pH của bề mặt da ở cẳng tay giữa cá nhân khỏe mạnh và bệnh nhân mắc AD (20 người khỏe mạnh, 20 bệnh nhân bị nhẹ, 26 bệnh nhân bị vừa phải và 10 bệnh bị AD nghiêm trọng). Ở cẳng tay, da khỏe mạnh có pH là khoảng $4,79 \pm 0,07$, tăng ở bệnh nhân mắc AD nghiêm trọng là $5,23 \pm 0,08$. pH của bề mặt da có tác động lớn đến hoạt tính của proteaza lớp sừng. pH chỉ tăng 0,5 đơn vị dẫn đến việc tăng gấp đôi hoạt tính của proteaza giống chymotrypsin. Hoạt tính của proteaza cao là cơ chế chính làm phá vỡ màng bảo vệ da ở bệnh AD. pH của lớp sừng tác động đến hoạt tính của proteaza đặc thù của da và một số enzym xử lý lipid lớp sừng. pH của bề mặt da và lớp sừng tăng ở các tình trạng như bệnh chàm, da khô, bệnh vẩy cá và các tình trạng màng bảo vệ da liên quan và việc giảm pH sẽ giúp phục hồi màng bảo vệ da và phục hồi tình trạng da bình thường. Dựa trên các phát hiện này, pH của bề mặt da cần để làm bình thường hóa hoạt tính của proteaza ở bệnh nhân AD là ít nhất $\geq 5,0$ và tốt hơn là $\geq 4,5$.

Khô da/bệnh kerosis và bệnh chàm và viêm da (cơ địa và không do cơ địa) liên quan đến pH của da tăng và do đó có thể áp dụng điều trị làm pH của da thấp hơn/bình thường (Danby (2016) *Curr. Probl. Dermatol.* Vol. 49, pp 47-60). Bệnh chàm tiết bã nhờn cũng liên quan đến pH của bề mặt da tăng (Beare *et al.* (1958) *Dermatology*, Vol. 70). Da nhạy cảm, viêm da do tiếp xúc với chất gây kích ứng và viêm da do tiếp xúc với chất gây dị ứng dẫn tới sự thay đổi dạng chàm do màng bảo vệ da khiếm khuyết; làm giảm pH cải thiện chức năng màng bảo vệ tự nhiên của da, dẫn đến làm giảm hiện tượng chất gây kích ứng thâm nhập vào da (Schmid-Wendtner and Korting (2006) *Skin Pharmacol. Physiol.*, 19(6):296-302). Ngứa nghiêm trọng/ngứa là triệu chứng của da khô, da nhạy cảm, bệnh chàm và viêm da, cũng như các tình trạng da khác.

pH thấp cũng có thể làm xuất hiện và/hoặc tái phát mụn trứng cá ở các cá nhân (Prakash *et al.* (2017) *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 10(7):33-39). Ngoài ra, mụn trứng cá được đặc trưng bởi *P.acnes* bị kẹt ở các nang bã nhờn. Nguyên nhân chính làm hạn chế hiệu quả của chất kháng khuẩn trong điều trị thương tổn mụn trứng cá là do không thể tiếp cận các vi khuẩn này. Do đó, chế phẩm có khả năng tăng cường sự phân phối đến da sẽ hữu dụng trong điều trị mụn trứng cá.

Bất kỳ tình trạng ngoài da nào có màng bảo vệ bị suy yếu về mặt chức năng và hoặc lớp phủ axit bị phá vỡ đều có thể điều trị bằng cách giảm pH của bề mặt da.

Do đó chế phẩm theo sáng chế có pH thấp và được thiết kế để giảm pH của da ở vùng được dùng tại chỗ chế phẩm này. Việc giảm pH có thể đạt được bằng chế phẩm theo sáng chế là việc giảm bền vững pH của bề mặt của da lên đến 12 giờ như được chứng minh ở ví dụ 3 và Fig. 2, 3, 5 và ở ví dụ 7 và Fig. 9 và 10.

Ngoài ra, việc giảm pH không chỉ xảy ra ở bề mặt da mà còn đi qua da, sâu hơn lớp sừng. Các tác dụng này được chứng minh ở ví dụ 3 và Fig. 4 và 6 dưới đây.

Việc giảm pH của da và ở lớp sừng tác động đến hoạt động của proteaza đặc thù của da và của chất ức chế proteaza đặc thù của da, dẫn đến giảm tróc vảy và giúp duy trì sự nguyên vẹn của lớp sừng và phục hồi chức năng của lớp sừng.

pH axit của chế phẩm theo sáng chế có tác dụng kháng khuẩn và kháng vi sinh vật. Điều này có lợi ở các tình trạng liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế chứa ion kẽm (Zn^{2+}). Ion kẽm cũng tạo ra tác dụng kháng vi sinh vật và kháng khuẩn mà có lợi ở các tình trạng liên quan đến màng bảo vệ da khiếm khuyết.

Các thuộc tính có lợi này của chế phẩm theo sáng chế sẽ cải thiện sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Việc bôi chế phẩm bên ngoài bề mặt cơ thể như da không gây kích ứng và cũng không gây cảm giác châm chích như được chứng minh ở ví dụ 4. Chế phẩm theo sáng chế được ghi nhận là dễ chịu khi sử dụng như được chứng minh ở ví dụ 6.

Các axit hydroxy, cả axit alpha hydroxy như axit lactic và axit glycolic, và axit beta hydroxy, như axit salicylic, đã được sử dụng rộng rãi để phục hồi bề ngoài và tình trạng của da bình thường thông qua các tác động lên biểu bì và hạ bì. Phụ thuộc vào nồng độ của axit và pH của chế phẩm, các axit này làm giảm pH của bề mặt da và lớp sừng để gây ảnh hưởng đến cơ chế sinh học như được mô tả ở trên. Ở nồng độ cao hơn, chế phẩm có thể được sử dụng như chất lột da hóa học để gây thương tổn có kiểm soát trên da để thúc đẩy quá trình tái tạo mô. Tuy nhiên, ở nhiều đối tượng, thậm chí ở nồng độ thấp, và còn phụ thuộc vào pH của sản phẩm, việc điều trị tại chỗ với axit alpha hydroxy gây kích ứng hoặc châm chích hoặc không dung nạp tại chỗ làm hạn chế sự tuân thủ phác đồ điều trị và do đó hạn chế tất cả các lợi ích.

Gần đây, việc sử dụng axit polyhydroxy như axit lactobionic đã được mô tả để

cải thiện vẻ ngoài của da và điều trị một số tình trạng da. Ví dụ, xem US 5,547,988 và US 6,335,023. Axit polyhydroxy như axit lactobionic và gluconolacton được mô tả là có hiệu quả cải thiện một loạt các tình trạng da và không có khả năng không dung nạp tại chỗ như được quan sát thấy đối với axit hydroxy.

Nhìn chung, độ đặc hiệu, độ chọn lọc hoạt động được cải thiện để đạt được hiệu quả mong muốn thay vì tác dụng phụ không mong muốn, có thể là do bản chất của cấu trúc phân tử của hoạt chất hoặc có thể là do sự kiểm soát liều được phân phối từ chế phẩm. Ví dụ, việc phân phối retinoit hạt siêu nhỏ dạng bột (microsponge) tại chỗ được kiểm soát, benzyl peroxit và axit lactic được bán trên thị trường với cam kết là cải thiện khả năng dung nạp tại chỗ. Tuy nhiên, các hệ phân phối được kiểm soát này liên quan đến việc hiệu quả giảm do mật độ của đường cong đáp ứng liều hiệu quả và tác dụng phụ.

Axit lactobionic về cơ bản có phân tử lớn hơn axit lactic hoặc axit glycolic. Kích thước phân tử và độ hòa tan lipid tương quan mật thiết với sự thẩm thấu của da và do đó khả năng dung nạp tại chỗ axit polyhydroxy như axit lactobionic được cải thiện có thể là do ảnh hưởng của kích thước phân tử với đối chứng và giảm sự thẩm thấu của da. Phù hợp với điều này, ví dụ, như được quan sát đối với hệ phân phối hạt siêu nhỏ dạng bột, có bằng chứng rằng axit lactobionic có thể giảm hiệu lực điều trị các tình trạng da so với axit hydroxy cũ hơn. Hiệu lực giảm và sự kích ứng giảm của chế phẩm chăm sóc da được mô tả trên đây chứa axit lactobionic, so với chế phẩm chăm sóc da chứa axit lactic được hiệu là do sự giảm phân phối và thẩm thấu axit lactobionic của da. Mặc dù vậy, và lý do chắc chắn nhất là do khả năng dung nạp tại chỗ vượt trội, đặc biệt là khi dùng cho tình trạng và vùng da nhạy cảm, axit lactobionic được sử dụng rộng rãi bởi người tiêu dùng và đóng vai trò chủ đạo trong thị trường mỹ phẩm.

Các tác giả sáng chế cho rằng, bằng cách bôi thuốc tại chỗ được cải tiến khả năng phân phối đối với axit lactobionic, một số mục đích quan trọng của thiết kế có thể được đáp ứng:

- chế độ phân phối tại chỗ của axit lactobionic có thể khả thi, bằng cách:
 - pH của bề mặt da có thể được kiểm soát để thấp hơn pH 4,5 và tùy ý nằm trong khoảng pH từ 3,0 đến 4,0
 - pH trong lớp sừng thấp hơn có thể được kiểm soát để nằm trong khoảng pH từ 4,0 đến 5,0, nhờ đó tối ưu hóa sự kiểm soát của cơ chế sinh học phục hồi màng bảo vệ

○ các kiểm soát này có hiệu quả trong 12 giờ sau khi dùng liều đơn, do đó cho phép dùng hai lần một ngày để cải thiện sự tuân thủ

Chế độ phân phối tại chỗ axit lactobionic này có thể được mong đợi để đạt được hiệu quả phục hồi chức năng của màng bảo vệ da và tình trạng và bề ngoài của da. Như đã được thảo luận ở trên, và phụ thuộc vào cơ chế chọn lọc của axit lactobionic, điều này có thể liên quan hoặc không liên quan đến việc tăng tác dụng phụ tại chỗ. Chúng tôi đã tìm ra rằng chế độ này có hiệu quả rất tốt trong phục hồi chức năng của màng bảo vệ da và tình trạng và bề ngoài của da, nhưng không liên quan đến bất kỳ việc tăng tác dụng phụ nào.

Chế phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm nhũ tương được ổn định bằng chất hoạt động bề mặt. Chế phẩm có thể chứa pha glycol chứa nước và pha dầu.

Chế phẩm theo sáng chế được bào chế để phù hợp dùng tại chỗ bên ngoài bề mặt cơ thể. Bề mặt cơ thể bên ngoài bao gồm da, niêm mạc, tóc và móng. Chế phẩm được dự tính là sẽ được bôi lên da.

Thành phần hoạt tính trong chế phẩm là axit polyhydroxy và muối kẽm của bazo liên hợp của nó. Thành phần hoạt tính có thể ở pha glycol chứa nước của chế phẩm. Axit polyhydroxy có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit lactobionic, gluconolacton/axit gluconic hoặc hỗn hợp gồm axit lactobionic và gluconolacton/axit gluconic và dẫn xuất của các chất này.

Dẫn xuất của axit polyhydroxy có thể là muối của nó, ví dụ muối kẽm, canxi, kali, natri, magie hoặc sắt của nó. Dẫn xuất của axit polyhydroxy có thể là este của nó. Các đặc tính có thể đánh giá được của chế phẩm theo sáng chế được thử nghiệm và chứng minh ở các ví dụ dưới đây. Dẫn xuất của axit lactobionic hoặc gluconolacton/axit gluconic bao gồm phân tử mà nếu nó được bào chế dưới dạng kem 5% theo sáng chế và được bôi lên da khỏe mạnh sẽ gây giảm bền vững pH của bề mặt da mà không gây cảm giác châm chích. Dẫn xuất của axit lactobionic hoặc gluconolacton/axit gluconic bao gồm phân tử mà nếu được bào chế ở dạng kem 5% theo sáng chế, và tùy ý theo bảng 2.2.1 hoặc 2.2.2 dưới đây, và được bôi lên da khỏe mạnh, tùy ý bôi một lần, và tốt hơn là bôi khoảng 100µl lên vùng da khoảng 20cm², sẽ làm giảm pH ít nhất 0,5, 0,7, 1,0 hoặc 1,2 đơn vị trong ít nhất 3, 6, 9 hoặc 12 giờ mà không gây đau hoặc kích ứng, tùy ý được đánh giá bằng thang đo cường độ được đánh dấu (Labelled Magnitude Scale - LMS).

Theo các phương án, axit polyhydroxy là axit lactobionic và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó là kẽm lactobionat. Chế phẩm chứa hỗn hợp kẽm lactobionat và axit lactobionic. Theo các phương án, chế phẩm chứa hỗn hợp kẽm lactobionat và axit lactobionic với tỷ lệ khoảng 1:4.

Kẽm oxit thường được sử dụng làm thành phần để tạo ra muối kẽm. Tuy nhiên, lưu ý rằng các hợp chất chứa kẽm khác có thể được sử dụng làm thành phần bắt đầu. Cũng lưu ý rằng các ion kim loại khác như đồng có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế.

Theo các phương án, chế phẩm theo sáng chế không chứa hoặc sử dụng thành phần kẽm pyrithion mà được sử dụng trong dầu gội đầu trị gàu. Điều này là bởi vì chế phẩm theo sáng chế thuận lợi cho việc dùng tại chỗ lên da.

Lượng kẽm oxit được sử dụng trong sản xuất chế phẩm có thể lớn hơn 0,05% khối lượng/khối lượng. Thành phần kẽm oxit có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 - 0,5% khối lượng/khối lượng, 0,05 - 0,2% khối lượng/khối lượng và tốt hơn là khoảng 0,1% khối lượng/khối lượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa axit polyhydroxy với lượng nằm trong khoảng 2,0 – 10,0% khối lượng/khối lượng (phần trăm khối lượng trên khối lượng) của chế phẩm và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó.

Hàm lượng được thể hiện trong bản mô tả này là % khối lượng/khối lượng của chế phẩm so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó với lượng lớn hơn hoặc bằng 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 hoặc 5,0% khối lượng/khối lượng của chế phẩm. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó với lượng lớn hơn hoặc bằng 9,5, 9,0, 8,5, 8,0 hoặc 7,5% khối lượng/khối lượng của chế phẩm. Hàm lượng của axit polyhydroxy trong chế phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 3,0 đến 6,5, hoặc từ 3,5 đến 6,0, hoặc từ 4,0 đến 5,5 hoặc khoảng 5% khối lượng/khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa nước, và chế phẩm có thể chứa 30 – 45 hoặc 35 - 40% khối lượng/khối lượng nước. Theo các phương án, muối được hòa tan trong nước trong chế phẩm theo sáng chế. Muối có thể chứa anion kim loại, nhóm 1, như natri. Muối có thể chứa cation halogen, như clorua. Muối có thể là natri clorua. Muối

có thể có mặt với lượng 0,1 – 3 hoặc 0,5 – 2,0% trong nước của pha glycol chứa nước. Theo các phương án, nước khử ion 1% natri clorua được sử dụng.

Chế phẩm theo sáng chế chứa chất tăng cường hệ số phân bố. Chất tăng cường hệ số phân bố có thể ở pha glycol chứa nước của chế phẩm. Chất tăng cường hệ số phân bố có thể được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, butylen glycol, pentylen glycol, hexylen glycol, 1,5 pentan diol, propylen cacbonat, dipropylen glycol, hexylen glycol, glycol ete như dietylen glycol monoetyl ete (Transcutol™) và pyrrolidon như N-metyl pyrrolidon và hỗn hợp các chất này. Theo các phương án, chất tăng cường là propylen glycol. Chất tăng cường hệ số phân bố có thể chiếm 15 – 30, 15 – 25, 17 – 23, 18 – 22 hoặc 20% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất làm mềm có thể ở pha dầu của chế phẩm. Một hoặc nhiều chất làm mềm có thể chiếm 10 - 30% khối lượng/khối lượng chế phẩm. Chất làm mềm là hydrocacbon có khối lượng phân tử cao, tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm dầu khoáng, mỡ khoáng, parafin hoặc hỗn hợp các chất này. Chất làm mềm có thể được chọn từ nhóm bao gồm polydexen được hydro hóa, didexen được hydro hóa, polyisobuten được hydro hóa và hỗn hợp các chất này. Theo các phương án, chất làm mềm là polydexen được hydro hóa. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa chất làm mềm với lượng nằm trong khoảng từ 10,0 đến 30,0, từ 10,0 đến 25,0, từ 10,0 đến 20,0, từ 12,0 đến 16,0 hoặc khoảng 14% khối lượng/khối lượng.

Chế phẩm theo sáng chế chứa chất tăng cường hệ số khuếch tán được chọn từ nhóm bao gồm axit béo mạch thẳng từ C12 đến C14 hoặc alcohol bậc một mạch thẳng C14. Chất tăng cường hệ số khuếch tán có thể ở pha dầu của chế phẩm. Chất tăng cường hệ số khuếch tán có thể là 1-tetradexanol hoặc axit myristic. Theo các phương án, chất tăng cường hệ số khuếch tán là 1-tetradexanol. Chất tăng cường hệ số khuếch tán có thể chiếm 1,0 - 2,0 hoặc 1,2 – 1,8 hoặc khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng chế phẩm. Chất tăng cường hệ số khuếch tán thường bão hòa hoặc gần bão hòa.

Chế phẩm theo sáng chế có pH thấp hoặc pH axit. Chế phẩm theo sáng chế có pH nằm trong khoảng từ 2,7 đến 5,0. Chế phẩm có thể có pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5, hoặc nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0, hoặc nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,5 hoặc khoảng 3,2. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa axit khác để điều chỉnh pH của chế phẩm. Axit khác có thể được sử dụng để điều chỉnh pH của chế phẩm là axit xitric.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm có thể chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 12,0, từ 4,0 đến 12,0, từ 6,0 đến 10,0, từ 8,0 đến 9,0, hoặc khoảng 8,5% khối lượng/khối lượng. Chế phẩm có thể chứa chất hoạt động bề mặt bậc một hoặc hệ chất hoạt động bề mặt bậc một. Hệ chất hoạt động bề mặt bậc một có thể bao gồm metyl glucoza sesquistearat (Glucate SS) và PEG-20 metyl glucoza sesquistearat (Glucamate SSE-20). Hệ chất hoạt động bề mặt bậc một khác có thể là glyxerol stearat và PEG-100. Chế phẩm có thể chứa hệ chất hoạt động bề mặt bậc một với lượng nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,5%, từ 2,5 đến 5,0% hoặc từ khoảng 2,84 đến khoảng 4,73%. Chế phẩm có thể còn chứa chất đồng hoạt động bề mặt hoặc chất hoạt động bề mặt bậc hai. Chất đồng hoạt động bề mặt có thể là alcohol từ C16 đến C22. Chế phẩm có thể chứa hệ chất đồng hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,5%, từ 2,5 đến 5,0% hoặc từ khoảng 2,61 đến khoảng 4,35%. Chất hoạt động bề mặt làm ổn định độ nhớt hoặc bề mặt phân chia của pha glycol chứa nước và pha dầu.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hệ phục hồi màng bảo vệ da. Chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều ceramit, cholesterol và axit béo. Theo các phương án, chế phẩm chứa ceramit, cholesterol và axit béo với tỷ lệ khoảng 3:1:1. Theo các phương án, axit béo có thể là axit linoleic.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất ổn định, chất bảo quản, muối hoặc đệm. Pha glycol chứa nước có thể chứa chất ổn định. Chất ổn định bao gồm gồm xanthan hoặc chất ức chế phát triển tinh thể.

Theo các phương án, chế phẩm theo sáng chế được dùng tại chỗ bên ngoài bề mặt cơ thể và chứa

pha glycol chứa nước chứa:

từ 4,0 đến 6,0% khối lượng/khối lượng axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, trong đó axit polyhydroxy được chọn từ nhóm bao gồm axit lactobionic, gluconolacton (axit gluconic), hỗn hợp của axit lactobionic và gluconolacton (axit gluconic), và dẫn xuất của các chất này,

từ 18,0 đến 22,0% chất tăng cường hệ số phân bố được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, butylen glycol, pentylen glycol, hexylen glycol, 1,5 pentan diol, propylen cacbonat, dipropylen glycol, hexylen glycol, glycol ete, dietylen glycol monoetyl ete, pyrrolidon, N-metyl pyrrolidon và hỗn hợp các chất này,

nước,

và pha dầu chứa:

từ 1,0 đến 2,0% chất tăng cường hệ số khuếch tán được chọn từ nhóm bao gồm axit béo mạch thẳng từ C12 đến C14 hoặc alcohol bậc một mạch thẳng C14,

chất làm mềm, và

chất hoạt động bề mặt,

trong đó% khối lượng/khối lượng là của chế phẩm, và trong đó chế phẩm có pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,5. Axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó có thể là axit lactobionic và kẽm lactobionat. Chất tăng cường hệ số phân bố có thể là propylen glycol. Chất tăng cường hệ số khuếch tán có thể là 1-tetradexanol.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất giữ ẩm polyol, ví dụ glyxerol (và trieste của nó), sorbitol, xylitol, maltitol và chất tương tự và dẫn xuất polyme của nó.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu. Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc để thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng do pH của da cao bất thường. Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp làm giảm pH của da.

Chế phẩm theo sáng chế có thể làm giảm pH của bề mặt da. pH của bề mặt da có thể giảm xuống ít nhất 0,5 đơn vị pH, ít nhất 0,7 đơn vị pH, ít nhất 1,0 đơn vị pH hoặc ít nhất 1,2 đơn vị pH. pH của bề mặt da có thể giảm trong ít nhất 3 giờ, ít nhất 6 giờ hoặc ít nhất 12 giờ. Việc giảm pH có thể đạt được sau một lần dùng chế phẩm theo sáng chế. Khoảng từ 80 μ l đến 125 μ l, hoặc khoảng 100 μ l chế phẩm có thể được bôi lên vùng da 4cm x 5cm. Phương pháp thử nghiệm được thể hiện ở ví dụ 7 trong bản mô tả này.

Do đó, chế phẩm theo sáng chế, nếu được bôi một lần khoảng 100 μ l trên vùng da 20cm², đạt được hiệu quả giảm pH của bề mặt da ít nhất 0,5 đơn vị pH trong ít nhất 3 giờ. Chế phẩm theo sáng chế, nếu được bôi một lần khoảng 100 μ l trên vùng da 20cm², đạt được hiệu quả giảm pH của bề mặt da ít nhất 0,7 hoặc 1,0 hoặc 1,2 đơn vị pH trong ít nhất 6 hoặc 9 hoặc 12 giờ. Một lần dùng chế phẩm theo sáng chế, nếu được bôi một

lần khoảng 100µl trên vùng da 20cm², có thể mang lại hiệu quả là pH của bề mặt da được duy trì dưới 4,5 trong 12 giờ hoặc lâu hơn.

Chế phẩm theo sáng chế có thể làm giảm pH của bề mặt da mà không đem lại dấu hiệu kích ứng và/hoặc gây đỏ da.

Dược phẩm có thể chứa chế phẩm theo sáng chế. Theo các phương án, dược phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế để điều trị các tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da.

Các phương án bao gồm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế trong sản xuất dược phẩm để điều trị tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da.

Sáng chế cũng bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da, phương pháp này bao gồm bước dùng tại chỗ chế phẩm theo sáng chế bên ngoài bề mặt cơ thể của đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc tình trạng này hoặc cần phục hồi màng bảo vệ da.

Như được mô tả trong bản mô tả này, tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc tình trạng cần thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da, bao gồm các tình trạng được lựa chọn nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da tiếp xúc kích ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, khô da, da nhạy cảm, mụn trứng cá, sẹo mụn trứng cá, khô da, móng và tóc, bệnh da khô, bệnh vẩy cá, tăng sừng hóa lòng bàn tay và bàn chân, bề mặt da, móng và tóc không bằng phẳng và sần sùi, gàu, bệnh Darier, viêm da thần kinh, chứng dày sừng, viêm da do cạo râu, bệnh vẩy nến, mụn cóc, mụn rộp, đồi mồi, tàn nhang, nám, da bị trầy, da lởm đóm, tăng sừng hóa, da tăng sắc tố, rạn da, móng mỏng và tóc dễ gãy và chẻ móng và tóc, lành vết thương và điều trị vết thương ngoài da, chăm sóc chung cũng như điều trị và ngăn ngừa các bệnh và tình trạng miệng, nướu và niêm mạc âm đạo, thúc đẩy chữa lành vết bỏng, và thúc đẩy chữa lành da bị mài mòn và tình trạng bất kỳ mà da bị tổn thương.

Theo các phương án, tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc tình trạng cần thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da là tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, bệnh chàm không do cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da do tiếp xúc chất gây kích ứng, viêm da do tiếp xúc chất gây dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, mụn trứng cá, da khô và da

nhảy cảm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng được sử dụng để cải thiện bề ngoài của da và/hoặc ngăn ngừa lão hóa da.

Sáng chế còn bao gồm phương pháp giảm pH của bề mặt da, xuống ít nhất 0,5, 0,7, 1,0 hoặc 1,2 đơn vị pH trong ít nhất 3 giờ hoặc lâu hơn, 6 giờ hoặc lâu hơn, 9 giờ hoặc lâu hơn hoặc 12 giờ hoặc lâu hơn bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế lên da. Chế phẩm có thể được dùng tại chỗ lên da. Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng một lần. Một lần dùng có thể là khoảng từ 80 đến 125 μl , tốt hơn là khoảng 100 μl , lên vùng da khoảng 20cm^2 (ví dụ, $4\text{cm} \times 5\text{cm}$). Việc giảm pH của bề mặt da có thể được xác định bằng các máy đo pH có trên thị trường phù hợp để đánh giá pH của bề mặt da.

Sáng chế còn bao gồm chế phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp giảm pH của bề mặt da xuống ít nhất 0,5, 0,7, 1,0 hoặc 1,2 đơn vị pH trong ít nhất 3, 6, 9 hoặc 12 giờ và qua đó điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, bệnh chàm không do cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da do tiếp xúc chất gây kích ứng, viêm da do tiếp xúc chất gây dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, mụn trứng cá, da khô và da nhạy cảm.

Sáng chế bao gồm phương pháp bao gồm bước dùng tại chỗ chế phẩm theo sáng chế để giảm pH của bề mặt da xuống ít nhất 0,5, 0,7, 1,0 hoặc 1,2 đơn vị pH trong ít nhất 3, 6, 9 hoặc 12 giờ và qua đó điều trị hoặc ngăn ngừa mụn trứng cá, da khô hoặc da nhạy cảm.

Chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được thiết kế để dùng tại chỗ lên da hoặc bề mặt cơ thể bên ngoài mắc bệnh ba lần một ngày, ít hơn ba lần một ngày hoặc hai lần một ngày.

Hỗn hợp các thành phần được mô tả trong bản mô tả này đem lại các lợi ích của kem màng bảo vệ da theo sáng chế bao gồm giảm bền vững pH của da (lên đến 12 giờ) so với khi không điều trị, việc giảm pH này đi sâu qua lớp sừng, không gây kích ứng khi dùng mặc dù pH của kem thấp, ví dụ, thấp khoảng từ 3 đến 3,4, chế phẩm ổn định, chế phẩm được hấp thụ dễ dàng và dễ chịu khi sử dụng, chế phẩm giúp ức chế enzym proteaza và đem lại tác dụng kháng khuẩn.

Đặc điểm thiết kế của chế phẩm màng bảo vệ da

Chế phẩm màng bảo vệ da có pH thấp, nằm trong khoảng từ 2,7 đến 5,0, tùy ý từ 3,0 đến 3,5 và ví dụ pH là 3,2. pH thấp thu được bằng cách sử dụng axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ đệm kẽm lactobionat - axit lactobionic, có trong pha duy trì dung dịch glycol chứa nước của kem. Theo các phương án, pH có thể được tạo đệm bằng cách cho vào axit khác.

pH giảm sâu qua lớp sừng

Việc giảm pH sâu hơn ở lớp sừng, nhờ đó hiệu quả của các enzym xử lý lipid có thể được tối ưu hóa, đạt được bằng cách phân phối axit polyhydroxy, ví dụ, axit lactobionic. Axit polyhydroxy, ví dụ, axit lactobionic, từ bề mặt của lớp sừng được phân phối sâu hơn đến lớp sừng bởi quá trình khuếch tán phân tử Fickian. Ba yếu tố mà có thể bị ảnh hưởng bởi chế phẩm tại chỗ, kiểm soát quy trình khuếch tán này là:

- hoạt tính nhiệt động của phân tử, nói cách khác là độ bão hòa trong lớp bề mặt da của nó
- độ hòa tan của phân tử trong lớp sừng
- độ khuếch tán của phân tử qua lớp sừng

Ở kem được bào chế, axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ đệm kẽm lactobionat - axit lactobionic, có trong dung dịch trong pha duy trì dung dịch glycol chứa nước của kem. Sau khi bôi lớp mỏng lên bề mặt da, nước dung môi dễ bay hơi bị mất và axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ, đệm kẽm lactobionat - axit lactobionic, trở nên siêu bão hòa, do đó tăng hoạt tính nhiệt động và khuếch tán của nó.

Ngay sau khi bôi lớp mỏng, chất tăng cường hệ số phân bố, ví dụ, glycol, ví dụ propylen glycol, phân tán vào lớp sừng để tăng độ hòa tan của axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ đệm kẽm lactobionat-axit lactobionic trong lớp sừng. Chất tăng cường hệ số phân bố, ví dụ, propylen glycol, cũng làm tăng độ hòa tan của chất tăng cường hệ số khuếch tán, ví dụ, tetradexanol, trong lớp sừng.

Bởi vì đặc tính hóa học của chất tăng cường hệ số khuếch tán, mà chất này, ví dụ, tetradexanol, được phân bố trong chế phẩm nằm giữa pha glycol chứa nước và pha dầu

của chế phẩm. Nồng độ của chất tăng cường hệ số khuếch tán, ví dụ, tetradexanol, gần ở mức bão hòa. Nhờ chất tăng cường hệ số phân bố, ví dụ, propylen glycol, chất tăng cường hệ số khuếch tán bão hòa, ví dụ, tetradexanol bão hòa, phân tán vào lớp sừng có độ khuếch tán của axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó tăng, ví dụ đệm kẽm lactobionat-axit lactobionic, trong lớp sừng.

Ba yếu tố này hoạt động phối hợp với nhau, điển hình là tăng độ khuếch tán vào lớp sừng lên 40-60 lần.

Giảm bền vững pH của bề mặt da (lên đến 12 giờ) so với khi không điều trị

Thời gian giảm pH được kiểm soát bởi liều axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ, đệm kẽm lactobionat - axit lactobionic, và bởi tốc tỷ lệ khuếch tán vào lớp sừng. Tỷ lệ khuếch tán vào lớp sừng chỉ được kiểm soát bởi ba yếu tố được mô tả. Trong số ba yếu tố này, độ bão hòa của axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, ví dụ, đệm kẽm lactobionat-axit lactobionic và liều bề mặt của chất tăng cường hệ số phân bố, ví dụ, propylen glycol, giảm dần qua 12 giờ để xác định phác đồ liều yêu cầu.

Không gây kích ứng mặc dù pH của kem thấp, ví dụ thấp khoảng 3 đến 3,5

pH của bề mặt và lớp sừng nằm trong khoảng từ 3 đến 3,5 sau khi dùng axit hydroxyl mà không dung nạp tại chỗ. Dù không được chứng minh bằng lý thuyết, chúng tôi giả thuyết rằng việc thiếu sự không dung nạp tại chỗ được thấy ở axit lactobionic có thể là do sự chọn lọc phân tử, do đó làm giảm pH nhưng không gây kích ứng tại chỗ. Giả thuyết này được áp dụng tương tự với gluconolacton (axit gluconic).

Thẩm mỹ và trải nghiệm khi sử dụng

Các yếu tố này thúc đẩy sự tuân thủ của bệnh nhân, và do đó, cuối cùng, là có hiệu quả. Ngoài các tá dược như đã được mô tả chức năng mang lại lợi ích hiệu quả, các tá dược khác cũng có thể mong muốn để đạt được chất lượng chế phẩm tối ưu và các tác dụng khác đảm bảo thẩm mỹ và trải nghiệm thích hợp khi sử dụng.

Chất lượng chế phẩm

Các tá dược này bao gồm chất hoạt động bề mặt glucat-glucamat và tá dược polyme đảm bảo độ ổn định vật lý của kem và chất bảo quản đảm bảo chất lượng vi sinh. Các tá dược này được chọn dựa vào độ phù hợp để sử dụng cho da nhạy cảm.

Thảm mĩ

Pha dầu là hỗn hợp trộn của polydexen được hydro hóa và chất đàn hồi silicon để đảm bảo cảm giác không dính da mềm mại.

Độ ổn định vật lý của chế phẩm

Hệ chất hoạt động bề mặt glucat-glucamat được chọn vì phù hợp cho da nhạy cảm, một thuộc tính thiết yếu của chế phẩm. Axit lactobionic tương tác với chất hoạt động bề mặt glucamat phân cực để tăng độ hòa tan trong pha glycol chứa nước, do đó làm mất ổn định pha dầu phân tán. Ngoài ra, natri clorua được sử dụng để “loại muối” glucamat để tăng sự có mặt của nó ở mặt phân cách dầu-glycol.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Bảng sau đây thể hiện chỉ số của chế phẩm theo sáng chế và chỉ số của thành phần dự kiến.

Chức năng	Mô tả	Thành phần	Ví dụ bởi INCI/tên khác	Khoảng % khối lượng/khối lượng
Hoạt tính	Hoạt tính	Axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó	Axit lactobionic - kẽm lactobionat	2-10%
Pha glycol chứa nước	Pha nước	Nước	1% natri clorua (tùy ý) nước	lên tới 100%

	Pha glycol	Chất tăng cường hệ số phân bố	Propylen glycol	15-30%
	Pha glycol chứa nước có thể tùy ý còn chứa một hoặc nhiều chất ổn định, chất đệm hoặc chất bảo quản			
Pha dầu	Chất làm mềm	Chất làm mềm		10-30%
			•	
	Chất tăng cường hệ số khuếch tán	Chất tăng cường hệ số khuếch tán	1-tetradexanol	1,0-2,0%
	Hệ phục hồi màng bảo vệ tùy ý	Ceramit	Hydroxypropyl bispalmitamit MEA	(Nếu có mặt khoảng 0,30)
		Cholesterol	Cholesterol	(Nếu có mặt khoảng 0,10)
		Axit béo	Axit linoleic	(Nếu có mặt khoảng 0,10)
Pha dầu	Chất hoạt động bề mặt	Chất hoạt động bề mặt HLB thấp bậc một	Metyl Glucoza Sesquistearat	2,84-4,73% Hệ chất hoạt động bề mặt bậc một
		Chất hoạt động bề mặt HLB cao bậc một	PEG-20 Metyl Glucoza Sesquistearat	
		Chất đồng hoạt động bề mặt	Glyxeryl stearat	2,61-4,35
		Tổng cộng		100

Ví dụ 2

Sản xuất chế phẩm theo sáng chế

A. Kem phục hồi màng bảo vệ da ví dụ sau đây chứa các thành phần được liệt kê dưới đây. Quy trình sản xuất được đề xuất thể hiện cách tạo ra kem phục hồi màng bảo vệ da

Bảng thành phần

Chức năng	Mô tả chi tiết	Thành phần	INCI/ tên khác	Bối quy trình	% khối lượng/ khối lượng	Khoảng giới hạn thành phần
Hoạt tính	Hoạt tính	Kẽm oxit	Kẽm oxit	V1	0,10	2-10%
		Lactobionic axit	Axit lactobionic	V1	4,92	
Pha glycol chứa nước	Pha nước	Natri clorua 1% trong nước khử ion	Natri clorua nước	V1	38,32	
	Pha glycol	Propylen glycol	Propylen glycol	V2	20,00	15-30%
	Glycol chứa nước Chất ổn định pha	Cacbopol	Polyme chéo polyacrylat-1	V1 + V2	3,00	
		Gôm xantan	Gôm xantan	V2	0,20	
		PVP K25	Polyvinyl-pyrrolidon K25	V1	1,00	
	Chất đệm	25% xitric A	Axit xitric	V1 + V2	1,20	
	Chất bảo quản	Phenoxyetan ol /etyl hexylglyxeri n	Phenoxyetanol Etylhexylglyxeri n	V2	0,50	

Pha dầu	Chất làm mềm	ST-Chất đàn hồi 10	Xyclopentasiloxan Polyme chéo domethicon	V3	6,00	
		Homopolyme dextrin	Polydextrin được hydro hóa	V3	14,00	
	Chất tăng cường hệ số khuếch tán	Myristyl alcohol	Myristyl alcohol (1-tetradexanol)	V3	1,50	1-2,0%
	Hệ phục hồi màng bảo vệ (tùy ý)	Ceramit PC-104	Hydroxypropyl bispalmitamit MEA	V3	[0,30]	
		Cholesterol	Cholesterol	V3	(0,10)	
		Axit béo	Axit linoleic	V3	(0,10)	
Pha dầu	Chất hoạt động bề mặt	HLB thấp bậc một chất hoạt động bề mặt	Metyl Glucoza Sesquisteat	V3	1,26	Hệ chất hoạt động bề mặt bậc một
		HLB cao bậc một chất hoạt động bề mặt	PEG-20 Metyl Glucoza Sesquisteat	V3	2,52	
		Chất đồng hoạt động bề mặt	Glyxeryl stearat	V3	3,48	
Pha dầu	Thẩm mỹ	Chất tinh sạch dòng khô	Octenylsuccinat tinh bột nhôm	V3	2,00	
		Tổng cộng			100,00	

Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất là quy trình sản xuất kem thông thường, trong đó “pha dầu” được làm nóng được thêm nhỏ giọt vào “pha nước” dưới quá trình nhũ hóa rôto-stato. Sau khi thêm xong là giai đoạn ngắn của quá trình nhũ hóa dịch chuyển cao (1-2 phút ở tỷ lệ 100-200g). Sau đó, thêm chất làm đông lạnh cacbome và chất điều chỉnh pH và khuấy trộn hệ này ở 200rpm, trong 1-2 phút rồi ở 60 rpm cho đến khi kem đông lạnh

xuống dưới 30°C. Pha nước được chia thành hai hỗn hợp trộn sẵn sao cho sử dụng ba bình.

Ở tỷ lệ 100-200g, V1 là cốc 250-400ml, V2 là cốc 25-50ml và V3 là cốc 50-100ml.

Quy trình tỷ lệ 100g

Cốc 250ml V1 Zn(LBA)2 in situ

Cân kẽm oxit

Cân axit lactobionic (để tạo kẽm lactobionat cộng với axit lactobionic tự do)

Cân 1% NaCl trong nước DI

- khuấy để tạo muối Zn (có thể làm nóng nhẹ nhưng quá trình nhanh)

Cân PVP

- khuấy để tạo dung dịch sạch

Cốc 50ml V2 Gel và dung môi chứa nước

Cân propylen glycol

Cân phenoxyetanol/etylhexylglycerin,

Cân gôm xantan

- phân tán xantan bằng thìa, sau đó nhanh chóng
- Thêm V2 vào V1 và khuấy

Cốc 250ml V3 Dầu và chất hoạt động bề mặt

Cân polydexten được hydro hóa

Cân Metyl Glucoza Sesquisteat

Cân PEG-20 Metyl Glucoza Sesquisteat

Cân glyxeryl stearat

Cân ST-Chất đàn hồi-10

Cân chất tinh sạch dòng khô

Cân C₁₄ alcohol, 1-tetradexanol

Cân Ceramit

Cân Cholesterol

Cân axit linoleic

Trộn bằng thìa để phân tán chất rắn

Làm nóng V1 và V2 đến 70°C-75°C (ở nhiệt độ cao, kem không chảy trong quá trình nhũ hóa).

Thêm nhỏ giọt V3 vào (V1+V2) dưới quá trình nhũ hóa rôto-stato thấp trong 3-6 phút (tỷ lệ 100-200g).

Trộn dịch chuyển tối đa với dầu lỗ vuông Silverson trong 1-2 phút (tỷ lệ 100-200g).

Cân Cacbome Aqua CC

Cân chất điều chỉnh pH axit xitric 25%

Khuấy cánh ở 200rpm để phân tán, sau đó ở 60 rpm cho đến khi nhiệt độ giảm xuống 30°C.

Đo pH, đo độ nhớt (ở +12-24 giờ), gói.

Sau đây, sáng chế đề xuất một loại kem phục hồi màng bảo vệ da ví dụ khác chứa các thành phần được liệt kê dưới đây. Quy trình sản xuất được đề xuất thể hiện cách tạo ra kem phục hồi màng bảo vệ da.

Thành phần	Số CAS	Nhà cung cấp có thể	% khối lượng/ khối lượng 100g
Kẽm oxit	1314-13-2	GCE Laborarotires	0,10
Axit lactobionic	96-82-2	Xi An Kerui Biochemical Co., Ltd	4,92
Natri clorua 1% trong nước DI	7440-23-5	Bất kỳ - không giới hạn	39,30
Metyl Glucoza Sesquistearat (Glucate SS)	68936-95-8	Lubrizol	1,26
PEG-20 Metyl Glucoza Sesquistearat (Glucamat SSE-20)	68389-70-8	Lubrizol	2,52
Myristyl alcohol	112-72-1	Kokyo Alcohol Kogyu	1,00
Polydexen được hydro hóa	68037-01-4	Nisshin Oillio	20,00
Behenyl Alcohol	661-19-8	Theo hiện tại	3,00

Propylen glycol	57-55-6	Bất kỳ - không giới hạn	20,00
PVP (K30)	9003-39-8	BASF, Ashlands, Star-Tech	1,00
Phenoxyetanol & Etylhexylglycerin (hỗn hợp riêng)	122-99-6 70445-33-9	Bất kỳ - không giới hạn	0,50
Gôm xantan	11138-66-2	CP Kelco	0,20
Polyme chéo polyacrylat-1 (Polyme Cacbopol Aqua CC)		Lubrizol	3,00
Octenylsuccinat tinh bột nhôm (PC đông khô)	9087-61-0	Akzo Nobel	2,00
Axit xitric 25%	77-92-9	Bất kỳ - không giới hạn	1,20
Tổng cộng			100,00

Quy trình sản xuất

Ở tỷ lệ 100g, V1 là cốc 250ml, V2 là cốc 25ml và V3 là cốc 50ml.

Quy trình tỷ lệ 100g:

Cốc 250ml V1 Zn(LBA)2 in situ

Cân ZnO

Cân LBA (chia phần để tạo Zn lactobionat + axit lactobionic tự do)

Cân 1% NaCl trong nước DI

- khuấy để tạo muối Zn (có thể làm nóng nhẹ nhưng quá trình nhanh)

Cân PVP

- khuấy để tạo dung dịch sạch

Cốc 25ml V2 Gel và dung môi chứa nước

Cân propylen glycol

Cân phenoxyetanol/etylhexylglycerin,

Cân gôm xantan

- phân tán xantan bằng thìa, sau đó nhanh chóng
- Thêm V2 vào V1 và khuấy

Cốc 50ml V3 Dầu và chất hoạt động bề mặt

Cân polydextran được hydro hóa

Cân Glucat SS

Cân Glucamat SSE-20

Cân C14 alcohol (Myristyl Alcohol)

Cân C22 alcohol (Behenyl Alcohol)

Cân PC dòng khô

Trộn bằng thìa để phân tán chất rắn

Làm nóng V3 đến 60°C và để trong 5 phút để đảm bảo nóng chảy C22 alcohol

Làm nóng cả V1+V2 và V3 đến 70°C-75°C

Thêm nhỏ giọt V3 vào (V1+V2) dưới quá trình nhũ hóa rôto-stato thấp (dịch chuyển thấp, để trộn) trong 6 phút (tỷ lệ 100g).; nhiệt độ~ 56°C

Trộn dịch chuyển tối đa với đầu lỗ vuông Silverson trong 3 phút (tỷ lệ 100-200g).; nhiệt độ~ 59°C

Cân Cacbome Aqua CC

Cân chất điều chỉnh pH axit xitric 25%

Khuấy cánh ở 150rpm trong 2 phút để phân tán, sau đó ở 60 rpm cho đến khi nhiệt độ giảm xuống 30°C.

Đo pH, đo độ nhớt (ở +12-24 giờ), gói.

Thiết bị xử lý được sử dụng

Đầu lỗ vuông chuyển dịch cao Silverson trên bộ thiết bị Silverson tiêu chuẩn

Ví dụ 3

Đánh giá hiệu quả chức năng của kem kẽm lactobionat lên pH của bề mặt da

Tóm tắt

Mục đích: Thiết lập hiệu quả của chế phẩm phục hồi màng bảo vệ da mới theo sáng chế, được đề cập trong bản mô tả này như chế phẩm kem làm mềm da chứa kẽm lactobionat, lên pH của bề mặt da.

Phương pháp: Thử nghiệm bôi mở một lần được thiết kế để đo pH của da theo thời gian lặp đi lặp lại có và không có lấy băng để đánh giá sự thay đổi pH ở các lớp sâu hơn của lớp sừng.

Phát hiện chính: (1) Kem thử nghiệm kẽm lactobionat theo sáng chế thể hiện sự vượt trội (giảm pH nhiều hơn, kéo dài lâu hơn và tác động sâu hơn trong lớp sừng) về

hiệu quả chức năng lên pH của da so với sản phẩm được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm (kem Diprobase và kem trị Balneum). (2) Kem thử nghiệm kẽm lactobionat chứa 5% lactobionat trong hệ phân phối vượt trội theo sáng chế đạt được hiệu quả giảm pH của da nhiều hơn, tác động sâu hơn và nhanh hơn, so với kem 10% lactobionat hiện được bán trên thị trường mà không có chất tăng cường hệ số khuếch tán và không có hệ phân phối được tối ưu hóa theo sáng chế.

1. Giới thiệu

Bệnh nhân mắc viêm da cơ địa (atopic dermatitis - AD) có pH của bề mặt da cao. Sự thay đổi pH này liên quan đến sự suy giảm chức năng của màng bảo vệ da và tương quan với sự nghiêm trọng của AD. Ở da loài gặm nhấm, việc điều chỉnh pH SC cải thiện tình trạng của màng bảo vệ da, và ngăn chặn sự xuất hiện của AD ở loài gặm nhấm. Do đó, sự phục hồi và duy trì pH của bề mặt da bình thường được mong muốn là cải thiện chức năng của màng bảo vệ da ở người và ngăn chặn sự tái phát AD.

Mục đích của nghiên cứu sơ bộ này là thiết lập hiệu quả của chế phẩm kem làm mềm mới chứa 5% kẽm lactobionat lên pH của bề mặt da.

1.1. Mục tiêu

1. Để xác định hiệu quả chức năng của một lần bôi kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat mới lên pH của bề mặt da trong 24 giờ.

2. Để so sánh hiệu quả của kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat lên pH của da so với các kem làm mềm hiện được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm.

3. Để so sánh hiệu quả của kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat lên pH của da so với các kem lactobionat hiện được bán trên thị trường và kem 5% kẽm lactat tương đương.

2. Nguyên liệu và phương pháp

2.1. Nguyên liệu thử nghiệm

2.2.1. Nguyên liệu thử nghiệm cho thử nghiệm sơ bộ 1: Lô 1 - ngày 7 tháng 11 năm 2016

Kem 5% kẽm lactobionat

Đặc điểm			1 (Dạng thử nghiệm)	2 (Dạng chuẩn)			Nhận xét
Chức năng / Nguyên liệu	bởi quy trình	% khối lượng/khối lượng 100g	% khối lượng/khối lượng 100g thực tế #1 07/11/16	% khối lượng/khối lượng 100g thực tế #2 07/11/16			
Hoạt tính							
ZnO	V1	0,10	0,1008	0,1007			V1 là cốc 250ml
LBA (1)	V1	0,92	4,93	4,91			
LBA (2)	V1	4,00					
NaCl 1% trong Nước DI	V1	38,32	38,08	38,34			
Chất hoạt động bề mặt/ Chất gel							
(Glucat SS)	V3	1,26	1,2586	1,2637			V3 là cốc 50ml
Glucamat SSE-20	V3	2,52	2,5099	2,5802			
Glyxeryl stearat SD	V3	3,48	3,4805	3,4956			
Pha dầu	V3		Malc	Malc			

ST-E	V3	6,00	6,0670	6,0691			
Polydexen được hydro hóa	V3	14,00	14,0032	14,0055			
Chất tăng cường Dc 1- tetradexan	V3	1,50	1,5052	1,5076			1- tetradexan
Chất tăng cường Dc MA	V3	-	-	-			Myrystic axit
Ceramit	V3	-	-	-			
Cholesterol	V3	-	-	-			
Axit linoleic	V3	-	-	-			
Pha đồng dung môi							
Propylen glycol	V2	20,00	20,0122	20,0034			V2 là cốc 25ml
PVP K25	V2	-	-	-			
Chất bảo quản							
Phe/etyl hexylglyxerin	V2	0,50	0,4958	0,5053			
Keltrol CG SFT	V2	0,20	0,2007	0,2028			
CACC	V1 + V2	4,00	4,098	4,002			
Chất tinh sạch dòng khô	V3	2,00	2,0049	2,0052			
25% xitric A	V1	1,20	1,501	1,198			

	+						
	V2						
tổng cộng (XL)		100,00					
khoảng pH							
pH thực tế			3,057	3,21	3,22	3,21	
Độ nhớt #4 @ 6rpm			@ 6rpm 61	@ 6rpm 40	@ 6rpm 75	@ 6rp m 75	Lấy ngay sau khi bình phục.

2.2.2. Nguyên liệu thử nghiệm cho thử nghiệm sơ bộ 2: Lô 2 - ngày 21 tháng 3 năm 2017

Kem 5% kềm lactobionat

Chức năng / Nguyên liệu	bởi quy trình	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn 21/03/17 200g	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn 21/03/17 200g thực tế			Nhận xét Sản xuất 21/03/17 17,00
Hoạt tính						
ZnO	V1	0,2	0,2008			V1 là cốc 400ml
LBA (1)	V1	1,84	9,86			
LBA (2)	V1	8				
NaCl 1% trong Nước DI	V1	76,64	76,49			
Chất hoạt động bề mặt/ Chất gel						

(Glucat SS)	V3	2,52	2,51			V3 là cốc 100ml
Glucamat SSE-20	V3	5,04	5,04			
Glyxeryl stearat SD	V3	6,96	6,96			
Pha dầu	V3					
ST-E	V3	12	12,06			
Polydexen được hydro hóa	V3	28	28,05			
Chất tăng cường Dc 1-tetradexan	V3	3	2,99			
Ceramit	V3	-	-			
Cholesterol	V3	-	-			
Axit linoleic	V3	-	-			
Pha đồng dung môi						
Propylen glycol	V2	40	40,02			V2 là cốc 50ml
PVP K25	V1	2	2,0042			
Chất bảo quản						
Phe/etyl hexylglycerin	V2	1	1,01			
Keltrol CG SFT	V2	0,4	0,4022			
CACC	V1 + V2	6	6,04			
Chất tinh sạch dòng khô	V3	4	4,01			
25% xitric A	V1 + V2	2,4	2,52			
tổng cộng (XL)		200,00	200,17			
pH (axit xitric +25%)			3,122			Đo 22/03/17

#1,1			3,134			10,00
#1,2			3,133			
#1,3						
độ nhớt cánh khuấy #4 @ 1,5rpm						

Kem 5% kẽm lactat

Chức năng / Nguyên liệu	bởi quy trình	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn	% khối lượng/khối lượng tiêu chuẩn	Nhận xét
Hoạt tính							Sản xuất 21/03/17 17,00
ZnO	V1	0,10	0,334	0,334	0,668	0,6677	V1 là cốc 400ml
LBA (1) hoặc LA (1)	V1	0,92	0,822	0,822	1,644		Hipure 90
LBA (2) hoặc LA (2)	V1	4,00	4,444	4,444	8,888	10,54	10,532 tổng cộng
NaCl 1% trong Nước DI	V1	38,32	37,74	37,34	74,68	74,70	
Chất hoạt động bề mặt/ Chất gel							
(Glucat SS)	V3	1,26	1,26	1,26	2,52	2,54	V3 là cốc

										100ml	
Glucamat SSE-20	V3		2,52	2,52		2,52		5,04		5,05	
Glyxeryl stearat SD	V3		3,48	3,48		3,48		6,96		6,96	
Pha dầu	V3										
ST-E	V3		6,00	6,00		6,00		12		11,98	
Polydexen được hydro hóa	V3		14,00	14,00		14,00		28		28,01	
Chất tăng cường Dc 1-tetradexan	V3		1,50	1,50		1,50		3		3,00	
Ceramit	V3		-	-		-		-			
Cholesterol	V3		-	-		-		-			
Axit linoleic	V3		-	-		-		-			
Pha đồng dung môi											
Propylen glycol	V2		20,00	20,00		20,00		40,00		40,02	V2 là cốc 50ml
PVP K25	V1		1,00	1,00		1,00		2,00		2,0017	
Chất bảo quản											
Phe/etyl hexylglyxerin	V2		0,50	0,50		0,50		1,00		1,00	

Keltrol CG SFT	V2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,40	0,4004	
CACC	V1 + V2	3,00	3,00	3,00	3,00	6,00	6,05	
Chất tinh sạch dòng khô	V3	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,00	
25% xitric A	V1 + V2	1,20	1,20	1,20	-	-		
Nhỏ giọt 18% KOH	V1 + V2				1,60	3,20	3,20	
tổng cộng (XL)		100	100	100	100	200,00	200,12	
pH (+KOH) #1.1 #1.2 #1.3							3,274 3,280 3,271	Đo 22/03/17 10,00
độ nhớt cánh khuấy #4 @ 1,5rpm							nd	

2.2. Thiết kế thử nghiệm

Thử nghiệm bôi mở một lần được thực hiện như đã được mô tả trước đó (Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T *et al.* The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2016; 29: 135-47). Trong ví dụ này, có tới bốn vị trí điều trị trên mỗi cánh tay ở mỗi người tham gia, tạo ra tổng cộng tám vị trí thử nghiệm (Fig. 1). Mỗi vị trí thử nghiệm được đo là 5-7 cm x 4 cm. Sau khi xác định đường cơ sở của pH của bề mặt da, 1/2 đơn vị đầu ngón tay của kem làm mềm/ chế phẩm thử nghiệm được bôi lên vị trí thử nghiệm thích hợp. Kem được nhẹ nhàng trải đều trên các vị trí thử nghiệm bằng ngón tay đeo găng (găng tay đã được thay đổi giữa lần điều trị). Sau khi điều trị, các phép đo được lặp lại theo các khoảng thời gian. Có 2 trong tổng số những người tham gia có da khỏe mạnh.

Để đánh giá ảnh hưởng lên pH của các lớp dưới của bề mặt da, việc lấy băng được thực hiện để loại bỏ các lớp tế bào sừng và làm bộc lộ các lớp sâu hơn của lớp sừng tại các thời điểm thiết lập sau một lần bôi kem thử nghiệm. Tất cả các vị trí thử nghiệm đều được lau bằng giấy khô trước khi lấy băng để loại bỏ các phần thừa bất kỳ. Việc đo pH được lặp lại sau mỗi lần lấy băng riêng biệt. Việc lấy băng được thực hiện tại các vị trí riêng biệt với các vị trí được sử dụng cho các phép đo tiến trình thời gian.

2.3. Phân tích thống kê

Tất cả các biểu đồ được làm bằng Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Không tiến hành phân tích thống kê, bởi vì các kết quả là dữ liệu sơ bộ thu được từ 2 người tham gia. Tất cả giá trị được thể hiện ở dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM).

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Mục tiêu 1: Hiệu quả chức năng của kem làm mềm kẽm lactobionat mới lên pH của bề mặt da

Kem làm mềm phục hồi màng bảo vệ da mới (kem thử nghiệm, kem #2) chứa 5% kẽm lactobionat và chất tăng cường hệ số khuếch tán, 1-tetradexan, được sản xuất với mục đích là giảm pH của bề mặt da xuống trong khoảng từ 3,0 đến 3,5 đơn vị để hỗ trợ quá trình sinh lý của da tốt ưu. Fig. 2 minh họa ảnh hưởng của kem thử nghiệm

đối với pH của bề mặt da trong 24 giờ sau một lần bôi. Kem thử nghiệm làm giảm đáng kể pH của bề mặt da xuống dưới 3,5 đơn vị, so với vị trí đối chứng không được điều trị có pH trên 4,5 đơn vị, trong hơn 6 giờ. Ảnh hưởng lên pH của bề mặt da bị giảm đi sau 24 giờ và không rõ hiệu quả này kéo dài bao lâu sau 6 giờ pH của bề mặt da giảm xuống.

3.2. Mục tiêu 2: Hiệu quả của kem thử nghiệm kẽm lactobionat lên pH của da so với các kem làm mềm hiện được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm.

Thử nghiệm một lần bôi khác được thực hiện để đánh giá hiệu quả của kem thử nghiệm lên pH của bề mặt nằm trong khoảng từ 6 đến 24 giờ sau khi bôi, và đưa ra so sánh với một số kem làm mềm khác hiện được bán trên thị trường để điều trị các tình trạng chàm.

Fig. 3 minh họa ảnh hưởng của kem thử nghiệm đối với pH của bề mặt da so với kem Diprobase và kem Balneum. Kem Diprobase, chất làm mềm hút ẩm đơn giản, là một trong những chất được sử dụng rộng rãi nhất để điều trị tại chỗ bệnh chàm. Kem Balneum chứa 5% ure, axit lactic và lactat và đã cho thấy hiệu quả giảm đáng kể pH của bề mặt da so với các loại sản phẩm hiện được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm (Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T *et al.* như trên). Diprobase được mong đợi duy trì pH của bề mặt da ở mức tương đối cao, trên pH 5,0. Mặt khác, kem Balneum làm giảm pH của bề mặt da xuống dưới khoảng pH 4,5 và duy trì pH của bề mặt da dưới 5,0 trong thời gian thử nghiệm. Kem thử nghiệm kẽm lactobionat làm giảm pH của bề mặt da nhiều nhất (xuống tới pH 3,5) trong khoảng thời gian dài nhất.

Để xác định hiệu quả của kem thử nghiệm lên pH dưới bề mặt da (qua lớp sừng), tiến hành lấy băng 2 giờ sau khi bôi (Fig. 4).

Trong trường hợp không điều trị, pH đo được vẫn khá ổn định ở khoảng 4,5 đơn vị sau khi loại bỏ các dải băng 1-8 (mỗi lần loại bỏ khoảng từ 0 đến 3 lớp tế bào) để tiếp cận các lớp sâu hơn của lớp sừng. Ở vị trí được bôi Diprobase, pH giảm mạnh sau khi lấy dải băng thứ nhất. Bởi vì dải băng thứ nhất được mong đợi là loại bỏ phần lớn các phân kem thừa trên bề mặt, cho nên điều này cho thấy rằng hiệu quả làm tăng độ pH bề mặt da của Diprobase bị hạn chế ở bề mặt da. Việc bôi kem Balneum liên quan đến việc giảm nhẹ pH sâu hơn vào lớp sừng. Tuy nhiên, cho đến giờ, sự giảm pH bề mặt da lớn nhất đã được quan sát thấy ở kem thử nghiệm, chứng minh khả năng thay đổi pH lớp sừng dưới bề mặt của chế phẩm. pH giảm nhiều nhất ở bề mặt và được

bình thường hóa đều trên 7 dải băng.

Cùng với kem phục hồi màng bảo vệ da 5% kẽm lactobionat mới theo sáng chế, hệ phân phối mới của kem này cũng thể hiện khả năng thay đổi pH lớp sừng (cả ở trên và dưới bề mặt) rất có triển vọng ở phạm vi lớn hơn và trong khoảng thời gian dài hơn so với kem làm mềm được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm.

3.3. Mục tiêu 3: Hiệu quả của kem thử nghiệm kẽm lactobionat lên pH của da so với các sản phẩm tại chỗ lactobionat hiện được bán trên thị trường và kem kẽm lactat tương đương.

Trong các thử nghiệm tiếp theo, hiệu quả chức năng của kem thử nghiệm 5% kẽm lactobionat lên pH của da được so sánh với hai sản phẩm lactobionat hiện có (không bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm) và kem thử nghiệm được bào chế 5% kẽm lactat thay vì kẽm lactobionat. Kem Diprobace được đưa vào làm kem tại chỗ tham chiếu quy định cho bệnh chàm. Có rất ít sản phẩm lactobionat hiện có và vì vậy một trong các sản phẩm này là kem có 10% lactobionat và không có chất tăng cường hệ số khuếch tán (“10% Lactobionate Cream”) và sản phẩm còn lại là sản phẩm rửa, đối ngược với sản phẩm tại chỗ (“Intimate Creamy Wash”). Sau khi bôi, tất cả sản phẩm được dễ dàng hấp thụ vào da, ngoại trừ kem tại chỗ 10% lactobionat được bán trên thị trường để lại phần kem thừa màu trắng dạng vảy khó chịu trên bề mặt. Kem thử nghiệm kẽm lactat gây ra cảm giác châm chích ngay khi hoặc chậm hơn sau khi bôi. Cảm giác đau/châm chích xảy ra ở mỗi lần đo pH tiếp theo (bao gồm bước cho đầu dò kính ướt tiếp xúc với bề mặt da). Không ghi nhận cảm giác khác đối với tất cả các sản phẩm khác ở điều kiện của thử nghiệm.

Fig. 5 minh họa ảnh hưởng của một lần bôi kem được nghiên cứu lên pH của bề mặt da trong 12 giờ. Giống như thử nghiệm trước, kem Diprobace không có hiệu quả đáng kể lên pH của bề mặt da. Dung dịch vệ sinh dạng kem, chứa lượng chưa biết lactobionat làm giảm pH của bề mặt da khoảng 0,5 đơn vị trong khoảng thời gian từ 6 đến 8 giờ. Kem tại chỗ 10% lactobionat có hiệu quả rõ rệt hơn, làm giảm pH của bề mặt xuống khoảng 1,5 đơn vị trong 2 giờ sau khi bôi, và duy trì pH của bề mặt được giảm xuống trong thời gian thử nghiệm. Các kem thử nghiệm này làm giảm pH của bề mặt da nhiều nhất, xuống khoảng 2 pH đơn vị, không phụ thuộc vào các kem này được bào chế với lactat hay lactobionat. Ngoài ra, độ pH thấp hơn được duy trì trong thời gian 12 giờ thử nghiệm. Điều thú vị là các loại kem thử nghiệm chỉ chứa một nửa hàm

lượng axit so với các kem 10% lactobionat được bán trên thị trường (5% so với 10% kem tại chỗi lactobionat được bán trên thị trường), nhưng vẫn làm giảm pH của bề mặt da nhiều hơn. Điều này cho thấy rằng hệ phân phối được cải thiện của kem thử nghiệm, chứa chất tăng cường hệ số khuếch tán ngoài chất tăng cường thẩm thấu, làm tăng đáng kể hiệu quả chức năng lên pH của bề mặt da.

Việc thay thế lactobionat với lactat đường như không làm thay đổi hiệu quả chức năng của kem thử nghiệm lên pH của bề mặt da. Dựa trên sự khác biệt rõ rệt về cảm giác da, kem lactac làm tăng cảm giác châm chích/nóng rát khi bôi, kem lactobionat được đưa ra để thử nghiệm thêm để so sánh với kem 10% lactobionat được bán trên thị trường.

Hiệu quả của kem thử nghiệm lactobionat so với kem 10% lactobionat được bán trên thị trường lên pH trong cả lớp sừng được đánh giá bằng cách lấy băng ở 2 giờ sau khi bôi. Tại thời điểm 2 giờ sau khi bôi, tất cả các vị trí được điều trị đều thể hiện sự giảm đáng kể pH của bề mặt (Fig. 6). Cả hai loại kem đều tác động vào các lớp sâu hơn của lớp sừng, kem kẽm lactobionat thử nghiệm thể hiện hiệu quả sâu nhất. Sự thật rằng kem thử nghiệm 5% lactobionat làm giảm pH sâu hơn tốt hơn so với kem 10% lactobionat, mặc dù nó có hàm lượng lactobionat thấp hơn, điều này cho thấy rằng chế phẩm thử nghiệm có hiệu quả chức năng đối với pH của da.

4. Kết luận

- Kem thử nghiệm kẽm lactobionat có hệ phân phối mới thể hiện khả năng giảm pH của bề mặt da xuống khoảng từ 3,0 đến 3,5 đơn vị, và duy trì pH của bề mặt da thấp trong nhiều hơn 12 giờ sau khi bôi.
- Kem thử nghiệm kẽm lactobionat thể hiện sự vượt trội (giảm pH nhiều hơn, kéo dài lâu hơn và tác động sâu hơn trong lớp sừng) về hiệu quả chức năng lên pH của da so với sản phẩm được bán trên thị trường để điều trị bệnh chàm (kem Diprobace và kem trị Balneum).
- Kem thử nghiệm kẽm lactobionat chứa 5% lactobionat làm giảm pH của da nhiều hơn, tác động sâu hơn nhanh hơn, so với kem 10% lactobionat được bán trên thị trường, điều này cho thấy rằng kem này có hệ phân phối vượt trội.
- Kem thử nghiệm mới có tác dụng tương tự lên pH của bề mặt da không phụ thuộc vào việc chế phẩm sử dụng axit lactic hay axit lactobionic, tuy nhiên loại chế

phẩm có axit lactic có liên quan đến cảm giác nóng rát/châm chích khó chịu khi bôi và loại lactobionat thì không.

Ví dụ 4

So sánh cảm giác kích ứng/đau cảm nhận được khi bôi kem chứa axit lactic và axit lactobionat

Thí nghiệm này thử nghiệm chế phẩm theo sáng chế, kem màng bảo vệ da ví dụ chứa lactobionat, đối với cảm giác kích ứng hoặc đau cảm nhận được khi bôi tại chỗ. Với mục đích so sánh, chế phẩm tương tự được chuẩn bị không chứa lactobionat mà được thay bằng lactat và kem này được thử nghiệm đối với cảm giác kích ứng hoặc đau cảm nhận được khi dùng tại chỗ.

Giới thiệu

Kem và chất làm mềm kết hợp axit lactic hiện được sử dụng để giữ ẩm cho da và trong một số trường hợp để điều trị viêm da cơ địa. Tuy nhiên, kem axit lactic được ghi nhận là đem lại các tác dụng tiêu cực, cụ thể khi được dùng cho da bị tổn thương, gây ra cảm giác ‘kích ứng’ sau khi bôi. Một bác sĩ da liễu hàng đầu đã kể rằng trẻ em mắc bệnh chàm gọi kem chứa lactat được kê đơn là “kem châm chích”.

Đã có một số tranh luận về mức độ kích ứng do các loại kem có chứa lactat là kết quả của độ pH axit thấp hoặc chính từ phân tử lactat. Ảnh hưởng của chế phẩm lên tình trạng nghiêm trọng cũng tăng lên. Ví dụ, có phải kích ứng cảm nhận được rõ hơn đối với các chế phẩm có hiệu quả tốt hơn trong việc tăng sự thẩm thấu của da?

Bất kỳ tác dụng tiêu cực nào liên quan đến kem và chất làm mềm dùng cho các tình trạng tại chỗ rõ ràng là không mong muốn, và chúng có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả lâm sàng thông qua việc giảm sự tuân thủ của bệnh nhân. Bởi vì kem chứa lactat đã được chứng minh là mang lại lợi ích trong điều trị da khô và viêm da cơ địa, cho nên rõ ràng là sẽ có hiệu quả mang lại các lợi ích này, trừ việc không có cảm giác không mong muốn.

Nghiên cứu này nghiên cứu cảm giác đau cảm nhận được đối với hai loại kem chỉ khác ở thành phần trị liệu được chọn, cụ thể là kem lactat và kem lactobionat.

Nguyên liệu và phương pháp

Các loại kem tại chỗ được cung cấp bởi Limeway Consultancy Ltd. Công thức

bào chế cơ bản của tất cả các sản phẩm về cơ bản đều giống nhau (xem các bảng trong mục 2.2.2 ở trên). Hai loại kem là:

- Kẽm lactat 5% khối lượng/khối lượng pH 3,2, và
- Kẽm lactobionat 5% khối lượng/khối lượng, pH 3,2

Đối tượng được sử dụng trong thử nghiệm là nam, 58 tuổi, không có tiền sử có tác dụng phụ với bất kỳ sản phẩm tại chỗ nào.

Để kiểm tra sự kích ứng, cẳng tay gần với vùng gập lại được chọn trên cả hai cánh tay của đối tượng. Ấn mẫu nhựa kết hợp với lỗ có đường kính 20 mm vào da và sau đó dán 20 dải băng liên tiếp lên vùng da bị lộ ra (Sellotape Original Golden). Mục đích của bước này là làm tổn thương da bằng cách giảm màng bảo vệ lớp sừng và tạo tình trạng gần giống với tình trạng của bệnh chàm cơ địa.

Sau khi lấy băng, dừng một khoảng thời gian là ba giờ để cảm giác do việc lấy băng giảm xuống.

Bôi kem thoải mái bằng ngón trỏ lên các vùng thử nghiệm trên cả hai cánh tay của đối tượng sao cho vẫn còn kem thừa sau khi bôi. Bề ngoài của cả hai loại kem đều giống nhau và đối tượng không biết kem chứa loại muối kẽm nào, tức là nghiên cứu là nghiên cứu mù.

Sau khi bôi sản phẩm, đối tượng ghi lại bất kỳ cảm giác tiêu cực nào cảm nhận được bằng cách sử dụng thang đo cường độ được đánh dấu (LMS) có lợi thế so với thang đo đường cơ bản kết hợp các ký hiệu ngữ nghĩa. (Fig. 7)

Việc chấm điểm được thực hiện tại các khoảng thời gian: Khi bôi, 1 phút, 2 phút, 5 phút, 15 phút, 1 giờ, 3 giờ và 6 giờ.

Trong thời gian thử nghiệm, đối tượng ngồi yên và vùng thử nghiệm vẫn được bộc lộ ở nhiệt độ phòng là khoảng 20 độ C. Đối tượng được phép đọc giấy tờ nhưng không được phép tiếp xúc cơ học với các vùng thử nghiệm.

Kết quả

Kem kẽm lactat 5% pH 3,2:

Ban đầu đối tượng chỉ cảm thấy mát nhẹ, có thể là do sự bay hơi của nước và các chất dễ bay hơi từ chế phẩm, tức là, nhiệt độ âm i của tác dụng bay hơi. Tuy nhiên, sau đó đối tượng bắt đầu cảm thấy kích ứng và nóng rát rồi dần trở nên châm chích về bản chất giống với cây tầm ma. Cảm giác này dần dần giảm xuống thành cảm giác kích

ứng nóng rất nhẹ kéo dài với cường độ giảm dần cho đến khi gần như không thể phát hiện được tại thời điểm ba giờ.

Sơ lược trải nghiệm cảm giác đau được thể hiện ở Fig. 8. Ở đỉnh điểm, cơn đau được ghi nhận là thỉnh thoảng có châm chích rõ rệt, không đau nghiêm trọng nhưng rõ rệt. Sau đỉnh cảm giác cảm nhận được, cảm giác chủ yếu còn lại là khó chịu thay vì suy giảm nhưng rất dai dẳng. Các kết quả có thể xảy ra khi bôi kem này cho trẻ bị bệnh chàm trước khi đi ngủ là rõ ràng.

Kem kẽm lactat 5% pH 3,2:

Giống như kem kẽm lactat, cảm giác ban đầu cảm nhận được là mát nhẹ. Tuy nhiên, ngoài ra không có cảm giác đau hay kích ứng nào.

Thảo luận

Cả hai loại kem được sử dụng trong nghiên cứu này đều được bào chế ở pH giống nhau và cả hai đều thể hiện hiệu quả giống nhau lên pH của da khi được bôi tại chỗ. Chế phẩm cơ bản được sử dụng trong nghiên cứu này cũng thể hiện hiệu quả tăng cường thẩm thấu của cả kẽm lactat và kẽm lactobionat.

Thật đáng ngạc nhiên, mặc dù có những điểm tương đồng như vậy, kẽm lactat 5% đem lại cảm giác châm chích/nóng rát trong một số thời gian sau khi bôi lên da bị tổn thương, trong khi kẽm lactobionat không tạo ra bất kỳ cảm giác tiêu cực nào sau khi bôi. Rõ ràng về mặt khuyến khích sự tuân thủ của bệnh nhân, kem có chứa kẽm lactobionat thể hiện sự cải thiện đáng kể so với kem kẽm lactat về mặt tránh cảm giác tiêu cực.

Kết luận

- Ở chế phẩm được thiết kế để phân phối hiệu quả vào da, kem kẽm lactobionat 5% pH 3,2 không tạo ra bất kỳ cảm giác đau hoặc bỏng rát nào sau khi bôi lên da tổn thương được lấy băng.
- Ở chế phẩm tương tự, kẽm lactat 5% pH 3,2 đem lại cảm giác châm chích/nóng rát trong nhiều hơn một giờ sau khi bôi lên da tổn thương được lấy băng.
- Nghiên cứu này cho thấy rằng kẽm lactobionat thể hiện tác dụng trị liệu tốt hơn đáng kể so với kẽm lactat về mặt tránh cảm giác tiêu cực và ảnh hưởng đến sự tuân thủ của bệnh nhân.

Ví dụ 5

Thử nghiệm độ bền và độ ổn định vật lý của các chế phẩm ví dụ theo sáng chế.

Đến cuối quá trình bào chế, chế phẩm được đề xuất đề xuất để phát triển thêm (mẫu #1) và bốn biến thể của mẫu này (mẫu #2-#5), trong đó hàm lượng tá dược quan trọng được thay đổi, được cho qua thử nghiệm độ ổn định vật lý đóng băng-tan băng ba chu kỳ. Quy trình độ ổn định sơ lược được thể hiện dưới đây. Thử nghiệm đóng băng-tan băng ba chu kỳ là thử nghiệm tiêu chuẩn để đảm bảo độ ổn định vật lý của sản phẩm ngoài da tại chỗ.

Các chế phẩm trước đó, dữ liệu không được thể hiện, cho thấy sự ổn định vật lý kém, được giả thuyết là do sự hòa tan của HLB Glucamat SSE-20 cao bằng axit lactobionic từ mặt phân cách nhũ tương vào pha glycol chứa nước liên tục. Ở cả năm mẫu thử nghiệm được nghiên cứu ở đây, tỷ lệ của Glucamat SSE-20:Glucat SS tăng lên 2:1 và NaCl được thêm vào để “khử muối” Glucamate SSE-20. Thú vị là, không thể tìm thấy ví dụ về hệ phân tán của axit lactobionic nào với cả Glucamat SSE-20 và Glucat SS trong các tài liệu. Một số sản phẩm axit lactobionic, ví dụ, kem 10% axit lactobionic *Face Essentials* chỉ chứa Glucat SS (INCI Methyl Glucose Sesquistearate).

Ngày 1 15:00 giờ	Ngày 2 15:00 giờ	Ngày 3 15:00 giờ	Ngày 4 15:00 giờ	Ngày 5 15:00 giờ	Ngày 6 15:00 giờ	Ngày 7 15:00 giờ	Ngày 8 15:00 giờ	Ngày 9 15:00 giờ	Ngày 10 15:00 giờ	Ngày 11 15:00 giờ	Ngày 12 15:00 giờ
Bắt đầu Đóng băng	RT	45C	RT Cuối cùng	Bắt đầu Đóng băng	RT	45C	RT Cuối cùng	Bắt đầu Đóng băng	RT	45C	RT Cuối cùng
C1	C1	C1	C1	C2	C2	C2	C2	C3	C3	C3	C3
Ngày 24/11 /16	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5

Hai ví dụ về mỗi trong số năm chế phẩm được nghiên cứu qua quy trình đóng băng-tan băng ba chu kỳ và mẫu đối chứng khác của mỗi chế phẩm được để ở nhiệt độ 20°C. Sự xuất hiện ban đầu và cuối cùng, pH và độ nhớt được ghi nhận, như được

thể hiện dưới đây.

Độ nhớt ở đánh giá cuối cùng vào ngày #12 (cánh khuấy lưu tốc kế #4 1,5 rpm).

Mẫu	Tình trạng	V#1	V#2	V#3	Trung bình n=3	V ban đầu	pH	Nhận xét
#1.1	45 FThaw	45,0	45,0	45,0	45,00	nt	3,172	
#1.2	45 FThaw	45,0	46,0	49,0	46,67	40,33	3,184	3,175
#1.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	47,5	47,5	53,0	49,33	nt	3,188	
#2.1	45 FThaw	45,0	43,5	43,5	44,00	nt	3,120	
#2.2	45 FThaw	48,0	45,5	49,0	47,50	33,33	3,117	3,144
#2.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	44,0	41,0	41,5	42,17	nt	3,123	
#3.1	45 FThaw	35,0	36,0	32,0	34,33	nt	3,086	
#3.2	45 FThaw	41,50	40,5	39,5	40,50	31,83	3,084	3,127
#3.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	38,0	38,0	37,0	37,67	nt	3,088	
#4.1	45 FThaw	42,0	45,5	42,5	43,33	nt	3,166	
#4.2	45 FThaw	41,0	42,0	40,5	41,17	44,33	3,166	3,198
#4.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	51,0	49,0	53,0	51,00	nt	3,172	
#5.1	45 FThaw	46,0	45,0	49,0	46,67	nt	3,191	

#5.2	45 FThaw	49,0	49,50	48,0	48,83	58,50	3,191	3,209
#5.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	63,5	57,0	64,0	61,50	nt	3,194	

Tại cuối nghiên cứu, một số thay đổi về độ nhớt được ghi nhận trong giai đoạn đông băng-tan băng và mẫu 20°C trong đó hàm lượng chất hoạt động về mặt tăng lên khoảng 12,5% và 25% (mẫu #4 và #5).

Lưu trữ ở 45°C, chỉ dưới điểm nóng chảy của sáp glyxeryl stearat, gây ra, như mong đợi, một số thay đổi về bề ngoài-kết cấu với độ dày mỏng rõ rệt của mẫu #2 và #3. Sự thay đổi đáng kể về độ nhớt hoặc pH được quan sát thấy đối với mẫu #1, được lựa chọn để nghiên cứu thêm.

Mẫu	Tình trạng	Nhận xét 09/12/16
#1.1	45 FThaw	Không đông đặc, kết cấu hạt rất nhẹ
#1.2	45 FThaw	Không đông đặc, kết cấu hạt rất nhẹ
#1.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	Kem kết cấu mềm mịn màu trắng
#2.1	45 FThaw	Không đông đặc, hơi đặc so với RT, kết cấu hạt rất nhẹ
#2.2	45 FThaw	Không đông đặc, hơi dày so với RT, kết cấu hạt rất nhẹ
#2.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	Kem kết cấu mềm mịn màu trắng
#3.1	45 FThaw	Không đông đặc, hơi đặc so với RT, kết cấu hạt rất nhẹ
#3.2	45 FThaw	Không đông đặc, hơi đặc so với RT, kết cấu hạt rất nhẹ
#3.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	Kem kết cấu mềm mịn màu trắng
#4.1	45 FThaw	Không đông đặc, dày hơn RT, kết cấu hạt rất

		nhẹ
#4.2	45 FThaw	Không đông đặc, dày hơn RT, kết cấu hạt rất nhẹ
#4.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	Kem kết cấu mềm mịn màu trắng
#5.1	45 FThaw	Không đông đặc, dày như RT, kết cấu như RT
#5.2	45 FThaw	Không đông đặc, dày như RT, kết cấu như RT
#5.3	Nhiệt độ phòng thí nghiệm	Kem kết cấu mịn hơi mềm màu trắng

Mẫu lô thực tế: Chế phẩm được thử nghiệm

Chức năng / Nguyên liệu	bởi quy trình	% khối lượng/khối lượng 100g tiêu chuẩn DHFN #1.1 thay đổi	% khối lượng/khối lượng 100g tiêu chuẩn DHFN #1.2 thay đổi	% khối lượng/khối lượng 100g tiêu chuẩn DHFN #1.3 thay đổi	% khối lượng/khối lượng 100g tiêu chuẩn DHFN #1.4 thay đổi	% khối lượng/khối lượng 100g tiêu chuẩn DHFN #1.5 thay đổi	Nhận xét
Hoạt tính							
ZnO	V1	0,10 0,1012	0,10 0,1008	0,10 0,1014	0,10 0,1013	0,10 0,1012	V1 là cốc 250ml
LBA (1)	V1	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	
LBA (2)	V1	4,00 4,92	4,00 4,92	4,00 4,93	4,00 4,93	4,00492	
NaCl 1% trong Nước DI	V1	38,32 38,35	40,82 40,82	43,32 43,32	37,41 37,43	36,50 36,53	
Chất hoạt động bề mặt/ Chất gel							
(Glucat SS)	V3	1,26 1,2640	1,26 1,2605	1,26 1,2663	1,42 1,4182	1,57 1,5779	V3 là cốc 50ml
Glucamat SSE-20	V3	2,52 2,5191	2,52 2,5373	2,52 2,5213	2,83 2,8869	3,16 3,1708	
Glyxeryl stearat SD	V3	3,48 3,4788	3,48 3,4788	3,48 3,4722	3,92 3,9200	4,35 4,3545	

Pha dầu	V3						
ST-E	V3	6,00 6,1381	6,00 6,586	6,00 6,0998	6,00 6,0769	6,00 6,083	
Polydexen được hydro hóa	V3	14,00 14,0104	14,00 14,0228	14,00 14,0231	14,00 14,0265	14,00 14,0226	
Chất tăng cường Dc Malc	V3	1,50 1,5172	1,50 1,5000	1,50 1,5064	1,50 1,5067	1,50 1,5013	
Ceromit	V3	-	-	-	-	-	
Cholesterol	V3	-	-	-	-	-	
Axit linoleic	V3	-	-	-	-	-	
Pha đồng dung môi							
Propylen glycol	V2	20,00 20,0424	17,50 17,5028	15,00 15,0090	20,00 20,0092	20,00 20,0072	V2 là cốc 25ml
PVP K25	V1	1,00 1,0009	1,00 1,0015	1,00 1,0024	1,00 1,0003	1,00 1,0016	
Chất bảo quản							
Phe/etyl hexylglycerin	V2	0,50 0,5132	0,50 0,5158	0,50 0,4929	0,50 0,5153	0,50 0,5000	
Keltrol CG SFT	V2	0,20 0,2013	0,20 0,2004	0,20 0,2082	0,20 0,2018	0,20 0,2025	
CACC	V1 + V2	3,00 3,164	3,00 2,98	3,00 3,071	3,00 3,012	3,00 3,045	
Chất tinh sạch dòng khô	V3	2,00 2,0047	2,00 2,0584	2,00 2,0715	2,00 2,0011	2,00 2,0031	
25% xitric A	V1 + V2	1,20 1,186	1,20 1,222	1,20 1,233	1,20 1,212	1,20 1,216	
tổng cộng (XL)		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
pH thực tế		3,175	3,144	3,127	3,198	3,209	
độ nhớt #4 @ 1,5rpm		40 43 38	33 32,5 34,5	28 35 32,5	42 45 46	59 59 57,5	Tất cả các mẫu #x.2

Bề ngoài		40,33	33,33	31,83	44,33	58,50	
----------	--	-------	-------	-------	-------	-------	--

Ví dụ 6

Thử nghiệm của người dùng về các đặc tính cảm nhận được của chế phẩm theo sáng chế

Ví dụ này đề xuất nghiên cứu so sánh cảm nhận của người dùng giữa kem màng bảo vệ da theo sáng chế và kem chứa nước BP thường được sử dụng.

Giới thiệu

Kem da và chất làm mềm được dùng cho da khô nghiêm trọng và các tình trạng như chàm thường được xem là khá khó chịu khi dùng. Các thông tin như dính, nhờn, quá đặc, v.v., là khá phổ biến cho các loại kem này. Mặc dù, về mặt lâm sàng, các kem này có lợi ích trị liệu tiềm năng, nhưng các lợi ích này chỉ có thể có được nếu các kem này được sử dụng một cách hiệu quả, tức là có sự tuân thủ tốt. Các sản phẩm này gây khó chịu khi sử dụng, việc tuân thủ đầy đủ chắc chắn sẽ ít xảy ra hơn.

Nhằm mục đích dùng trong điều trị da khô nghiêm trọng, bệnh chàm và các tình trạng liên quan, chúng tôi đã phát triển kem kềm lactobionat được thiết kế để mang lại hiệu quả không chỉ cải thiện mà còn tốt hơn nhiều so với hầu hết các loại kem và chất làm mềm hiện được bán trên thị trường.

Nghiên cứu được trình bày ở đây là nghiên cứu ngắn gọn liên quan cụ thể đến việc thu thập dữ liệu về các đặc tính trong khi sử dụng và sau khi sử dụng của kem kềm lactobionat và so sánh với các đặc tính cảm nhận được của kem làm mềm được sử dụng rộng rãi trên thị trường 'Aqueous Cream BP' thường được sử dụng làm tiêu chuẩn trong các nghiên cứu lâm sàng về bệnh chàm.

Mục tiêu chính của nghiên cứu này là:

- Để hiểu rõ hơn về các cảm giác mà người tiêu dùng cảm nhận được trong khi sử dụng sản phẩm kềm lactobionat.
- Để so sánh các cảm giác cảm nhận được với kem làm mềm tiêu chuẩn được bán trên thị trường Aqueous Cream BP.
- Để thiết lập hai hoặc nhiều sản phẩm thử nghiệm, về tổng thể được ưu tiên nhất.

Quy trình nghiên cứu

“Quy trình nghiên cứu” đầy đủ đã được chuẩn bị cho nghiên cứu điều tra này, được biên soạn theo tinh thần GCP (thực tiễn lâm sàng tốt) mặc dù đây thực chất là một nghiên cứu về nhận thức của người dùng mỹ phẩm. (“Quy trình nghiên cứu” đầy đủ ở tệp)

Đối tượng nghiên cứu: Ba tình nguyện viên tham gia nghiên cứu cơ bản này.

Giới tính	Độ tuổi	Loại da tự ghi nhận
Nữ	36-55	Kết hợp
Nữ	18-25	Kết hợp
Nam	26-35	Kết hợp

Không ai trong các đối tượng từng bị tác dụng phụ trước đó khi dùng sản phẩm thuốc hoặc sản phẩm chăm sóc sức khỏe tại chỗ.

Sản phẩm thử nghiệm: Hai sản phẩm được sử dụng trong nghiên cứu này

- Kem kềm lactobionat 5% ex Limeway Consultancy Limited
- Kem chứa nước BP ex Tesco Pharmacy.

Phương pháp nghiên cứu:

Đây là nghiên cứu được giám sát trong phạm vi người giám sát chỉ dẫn cho các tình nguyện viên và sau đó giới thiệu các sản phẩm thử nghiệm. Các đối tượng không nhận biết được các sản phẩm, họ chỉ biết đó là kem chăm sóc da.

Đầu tiên, từng đối tượng được giải thích tóm lược về bản chất của nghiên cứu và văn bản đồng ý tham gia. Không đối tượng nào quan tâm đến các sản phẩm hoặc kết quả nghiên cứu.

Các đối tượng được cho biết rằng họ sẽ được dùng hai loại kem tại chỗ khác nhau, cả hai loại đều có mục đích dùng cho da khô hoặc tình trạng như bệnh chàm. Về nguyên tắc, các kem này có thể được bôi lên da thuộc phần cơ thể bất kỳ, nhưng trong nghiên cứu này họ có thể được bôi sản phẩm lên vùng cẳng tay lòng bàn tay. Sau khi sử dụng kem, họ sẽ được hỏi một loạt câu hỏi đơn giản về cách họ cảm nhận về các loại kem này. Sau đó, đối tượng sau đó được đưa cho một bảng câu hỏi (Phụ lục 1) và được phép nghiên cứu các câu hỏi ít nhất 24 giờ trước khi thử nghiệm.

Vào ngày thử nghiệm, đối tượng được yêu cầu bộc lộ vùng cánh tay lòng bàn tay của họ và được đưa cho kem thử nghiệm với lượng khoảng hai hạt đậu lên thìa nhựa

đặt với các loại kem được dán nhãn là C và H. Sau đó, họ được yêu cầu lấy bất kỳ loại kem nào mà họ muốn sử dụng đầu tiên bằng ngón trỏ và sau đó xoa sản phẩm lên cẳng tay lòng bàn tay đối diện của họ. Sau khi thử một loại kem, họ chuyển sang loại kem thứ hai lặp lại quy trình trên cánh tay còn lại. Ngay sau khi thử nghiệm cả hai loại kem, họ hoàn thành bộ câu hỏi.

Kết quả

Kết quả của nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1. Dữ liệu chỉ liên quan đến “cảm nhận” của người dùng trong phạm vi sở thích và không thích cá nhân của họ. Không trường hợp tác dụng phụ nào được ghi nhận.

Kem chứa nước BP:

Các đặc tính chính cảm nhận được đối với kem này có thể được tóm tắt như sau:

- Giữ ẩm tốt
- Hơi khó xoa lên da
- Khó hoặc rất khó hấp thụ bởi da
- Phần thừa trên da là một ít nhờn
- Da cảm giác một chút khoan khoái hoặc khá khoan khoái
- Sản phẩm để lại cảm giác khó chịu khi sử dụng
- Về tổng thể, độ hài lòng được đánh giá làm kém

Bảng 1

Đặc tính cảm nhận được của kem kềm lactobionat và kem chứa nước BP

	Sản phẩm C Kem chứa nước BP	Sản phẩm H Kềm lactobionat
Giữ ẩm		
Đối tượng 1 (nữ, 36-55 tuổi)	Tốt	Rất tốt
Đối tượng 2 (nữ, 18-25 tuổi)	Tốt	Rất tốt
Đối tượng 3 (nam, 26-35 tuổi)	Tốt	Tốt

Kết cấu-Độ dày		
Đối tượng 1	Không/cũng không	Không/cũng không
Đối tượng 2	quá đặc	Không/cũng không
Đối tượng 3	Quá dày	Không/cũng không
Bôi lên da		
Đối tượng 1	Khá khó	Rất dễ
Đối tượng 2	Khá khó	Rất dễ
Đối tượng 3	Khá khó	Rất dễ
Hấp thụ bởi da		
Đối tượng 1	Hơi khó	Rất dễ
Đối tượng 2	Hơi khó	Rất dễ
Đối tượng 3	Rất khó	Rất dễ
Phản thừa trên da		
Đối tượng 1	Hơi nhờn	Không thừa
Đối tượng 2	Hơi nhờn	Không thừa
Đối tượng 3	Hơi nhờn	Không thừa
Cảm giác để lại		
Đối tượng 1	Khá khoan khoái	Khá khoan khoái
Đối tượng 2	Khá khoan khoái	Rất khoan khoái
Đối tượng 3	Hơi khoan khoái	Khá khoan khoái
Cảm giác khi sử dụng		
Đối tượng 1	Khá khó chịu	Rất hài lòng
Đối tượng 2	Khá khó chịu	Rất khó chịu
Đối tượng 3	Khá khó chịu	Khá hài lòng
Độ hài lòng tổng thể		

Đối tượng 1	Kém	Rất tốt
Đối tượng 2	Vừa phải	Rất tốt
Đối tượng 3	Kém	Tốt
Sản phẩm được ưa thích		
Đối tượng 1		X
Đối tượng 2		X
Đối tượng 3		X

Kem kem lactobionat:

Các đặc tính chính cảm nhận được đối với kem này có thể được tóm tắt như sau:

- Giữ ẩm tốt hoặc rất tốt
- Không quá đặc cũng không quá nhão
- Rất dễ xoa lên da
- Rất dễ hấp thụ bởi da
- Không để lại phần thừa nhờn trên da
- Da cảm giác khá khoan khoái hoặc rất khoan khoái
- Sản phẩm khá dễ chịu hoặc rất dễ chịu khi sử dụng
- Độ hài lòng tổng thể của sản phẩm cảm nhận được tốt hoặc rất tốt

Đối tượng nhận xét:

Trường hợp các đối tượng chọn để lại nhận xét như sau.

Đối tượng 1: Sản phẩm C - không thích - khó xoa lên da

Sản phẩm H - (không nhận xét)

Đối tượng 2: Sản phẩm C - không thích - hơi đặc

Sản phẩm H - thích - cảm giác mịn

Đối tượng 3: Sản phẩm C - không thích - thời gian hấp thụ lâu, khá giống kem chống nắng.

Sản phẩm H - thích - được hấp thụ rất nhanh.

Tất cả nhận xét và phản hồi về sản phẩm kem chứa nước BP có xu hướng tiêu cực. Đối với kem kem lactobionat thì ngược lại, tất cả các nhận xét và phản hồi đều là tích cực.

Sở thích chung:

Mặc dù, nghiên cứu này không có mục đích chính là 'thử nghiệm độ ưa thích', nhưng các đối tượng đều nhất trí là thích sử dụng kem kềm lactobionat hơn kem chứa nước BP.

Thảo luận và kết luận

Đối với một số đối tượng liên quan, nghiên cứu này có mục đích chính là xác định các đặc tính cảm nhận được nhiều nhất và xác định “cảm giác tiêu cực lớn” bất kỳ. Nghiên cứu này xác nhận nhiều phản hồi không chính thức rằng kem kềm lactobionat đem lại nhiều cảm giác tích cực và dễ chịu khi sử dụng. Kem chứa nước BP thường được sử dụng được so sánh được ưa thích kém hơn nhiều. Từ góc độ bệnh nhân, kem kềm lactobionat sẽ được mong đợi là cải thiện sự tuân thủ.

Tổng thể:

- Kem kềm lactobionat đem lại nhiều cảm giác tích cực và không có cảm giác tiêu cực. Cụ thể, da được phát hiện là thẩm thấu rất tốt, dễ hấp thụ và không để lại phần thừa nhờn.
- Quan trọng, kem kềm lactobionat được coi là dễ chịu khi sử dụng, và được ưa thích hơn so với sản phẩm như kem chứa nước BP.

Ví dụ 6 - Phụ lục 1: Bộ câu hỏi nghiên cứu người dùng

Bộ câu hỏi - Phần 1A Kem H và C

Vui lòng hoàn thành bảng câu hỏi và đưa lại cho người giám sát

Vui lòng khoanh tròn số thể hiện câu trả lời cho mỗi câu hỏi phản ánh đúng nhất ý kiến của bạn

Vui lòng trả lời câu hỏi 1 đến 3 trước khi sử dụng (các) sản phẩm

khi bạn đã dùng thử sản phẩm

Mã sản phẩm

1. Vui lòng khoanh tròn số nhóm tuổi của bạn.

4. Có điều bạn đặc biệt thích ở sản phẩm này?

18-25 tuổi

1

.....

26-35 tuổi

2

.....

36-55 tuổi

3

56+ tuổi

4

.....

5. Có điều gì bạn đặc biệt không thích ở sản phẩm này?

2. Vui lòng chỉ ra loại da của bạn.

.....

Khô

1

.....

Bình thường

2

.....

Dầu

3

Nhạy cảm

4

Kết hợp

5

6. Bạn đánh giá như thế nào về độ hiệu quả của sản phẩm trong việc giữ ẩm cho da của bạn?

3. Bạn sử dụng sản phẩm chăm sóc da cho da khô, nứt hoặc viêm?

Rất tốt..... 1

Tốt..... 2

Có..... 1

Kém..... 3

Không..... 2

Rất kém..... 4

Vui lòng trả lời các câu hỏi còn lại sau

7. Bạn đánh giá kết cấu của sản phẩm như thế nào?

- quá đặc.....1
 Hơi quá đặc.....2
 Không quá đặc cũng không quá nhão..... 3
 Hơi quá nhão..... 4
 Quá nhão..... 5

8. Mức độ dễ bôi kem lên da của bạn như thế nào?

- Rất dễ..... 1
 Khá dễ..... 2
 Khá khó..... 3
 Rất khó..... 4

9. Da của bạn hấp thụ kem tốt như thế nào?

- Rất dễ..... 1
 Khá dễ..... 2
 Hơi khó.....3
 Rất khó..... 4

10. Kem có để lại phần nhừa nào trên da của bạn?

- Phần thừa rất nhờn..... 1
 Phần thừa hơi nhờn..... 2
 Không thừa..... 3

11. Bạn mô tả cảm giác mà kem để lại như thế nào?

- Rất khoan khoái1
 Khá khoan khoái.....2

- Hơi ít khoan khoái.....3
 Rất ít khoan khoái.....4

12. Cảm giác của kem này khi sử dụng

- Rất dễ chịu.....1
 Khá dễ chịu.....2
 Khá khó chịu..... 3
 Rất khó chịu.....4

13. Bạn có cảm giác kích ứng da với kem này không?

- Có..... 1
 Không.....2

14. Nếu bạn cảm nhận được bất kỳ vấn đề nào, bạn có thể mô tả chúng?

-

15. Cân nhắc mọi thứ rồi đưa ra ý kiến chung của bạn về độ dễ chịu khi sử dụng loại kem này.

- Rất tốt..... 1
 Tốt..... 2
 Vừa phải..... 3
 Kém.....4
 Rất kém.....5

Bộ câu hỏi - Phần 1B Kem H và C
 Mã sản phẩm.....

4. Có điều bạn đặc biệt thích ở sản phẩm này về sản phẩm này?

.....
.....
.....

5. Có điều gì bạn đặc biệt không thích ở sản phẩm này?

.....
.....
.....

6. Bạn đánh giá như thế nào về độ hiệu quả của sản phẩm trong việc giữ ẩm cho da của bạn?

Rất tốt..... 1
Tốt.....2
Kém.....3
Rất kém.....4

7. Bạn đánh giá kết cấu của sản phẩm như thế nào?

Quá đặc.....1
Hơi quá đặc.....2
Không quá đặc cũng không quá nhão.3
Hơi quá nhão.....4
Quá nhão.....5

8. Mức độ dễ bôi kem lên da của bạn như thế nào?

Rất dễ dàng.....1
Khá dễ dàng.....2
Khá khó.....3

Rất khó..... 4

9. Da của bạn hấp thụ kem tốt như thế nào?

Rất dễ dàng..... 1
Khá dễ dàng..... 2
Hơi khó..... 3
Hơi quá khó..... 4

10. Kem có để lại phần nhờn nào trên da của bạn?

Phần thừa rất nhờn..... 1
Phần thừa hơi nhờn..... 2
Không thừa.....3

11. Bạn mô tả cảm giác kem để lại như thế nào?

Rất khoan khoái.....1
Khá khoan khoái.....2
Hơi ít khoan khoái.....3
Rất ít khoan khoái.....4

12. Cảm giác khi sử dụng kem này?

Rất dễ chịu.....1
Khá dễ chịu.....2
Khá khó chịu..... 3
Rất khó chịu..... 4

13. Bạn có cảm giác kích ứng da với kem này không?

Có.....1
Không.....2

14. Nếu bạn cảm nhận được bất kỳ vấn đề nào, bạn có thể mô tả chúng?

.....

15. Cân nhắc mọi thứ rồi đưa ra ý kiến chung của bạn về độ dễ chịu khi sử dụng loại kem này.

Rất tốt..... 1
 Tốt.....2
 Vừa phải.....3
 Kém..... 4
 Rất kém..... 5

Vui lòng trả lời câu hỏi cuối cùng sau khi bạn đã thử cả hai loại kem

17. Nhìn chung, bạn thích sử dụng loại nào trong hai loại này hàng ngày?

Sản phẩm C.....1

Sản phẩm H.....

Bảng sau đây (bảng 2) thể hiện tóm tắt các lợi ích kết hợp độc nhất của chế phẩm phục hồi màng bảo vệ da theo sáng chế. Lưu ý rằng chế phẩm phục hồi màng bảo vệ da theo sáng chế mang lại tất cả các lợi ích lý tưởng đồng thời loại bỏ được các hạn chế ở các chế phẩm chăm sóc da trước đó.

Bảng 2

Tất cả các hiệu quả đáng kể mong muốn - Lý tưởng	Chế phẩm chăm sóc da trước đó	Chế phẩm phục hồi màng bảo vệ da theo sáng chế
Khuyến khích tuân thủ - Dễ chịu khi sử dụng - Dễ hấp thụ - Không để lại phần thừa khó chịu	Không (Kem màng bảo vệ và chất làm mềm nói chung, ví dụ, kem chứa nước BP và kem 10% lactobionat được bán trên thị trường)	Có
Phân phối trị liệu hiệu quả và tác dụng - tác động nhanh - giảm pH thấp bền vững (12 giờ) - ức chế proteaza bền vững (12 giờ) - lý tưởng dùng hai liều một ngày	Không (Kỹ thuật bào chế còn tồn tại, ví dụ 10% lactobionat được bán trên thị trường)	Có
Không có cảm giác khó chịu: Khi sử dụng và sau sử dụng - Đau - Ngứa - Nóng rát, v.v.	Không (Có vấn đề với lactat để mang lại các lợi ích trị liệu so sánh)	Có

Hoạt tính kháng khuẩn ngăn cản xâm nhiễm	Không	Có
---	-------	----

Ví dụ 7

So sánh hiệu quả thay đổi pH của bề mặt da của kem thử nghiệm kem lactobionat mới theo sáng chế với chất làm mềm hiện được bán trên thị trường ở Châu Âu và Châu Á cho da khô, dễ bị bệnh chàm

Tóm tắt

Mục đích: Để xác định liệu kem làm mềm mới được thiết kế để hỗ trợ pH axit tự nhiên của da (sự can thiệp) có thể làm giảm pH của bề mặt da ở người mắc viêm da cơ địa và so sánh hiệu quả lên pH với các loại kem làm mềm tham chiếu hiện được bán trên thị trường ở Châu Âu và Châu Á cho da khô, dễ bị bệnh chàm.

Phương pháp: Thử nghiệm bôi mở một lần, trong đó tám vị trí điều trị, bốn trên cánh tay ở mỗi người tham gia, được điều trị với kem thử nghiệm, 1 đối chứng không được điều trị, và 6 kem tham chiếu. Sau khi xác định đường cơ sở của pH của bề mặt da, bôi 1 đơn vị đầu ngón tay các kem thử nghiệm/tham chiếu lên các vị trí điều trị thích hợp được lựa chọn ngẫu nhiên. Sau khi điều trị, tiến hành xác định pH của bề mặt da ở các khoảng thời gian (3, 6, 12 và 24 giờ sau khi bôi sản phẩm).

Phát hiện chính: Kem thử nghiệm làm giảm đáng kể pH của bề mặt da trong khoảng 0,7 đến 1,2 đơn vị trong ít nhất 12 giờ sau một lần bôi so với vị trí đối chứng không được điều trị. So sánh với các kem làm mềm tham chiếu được bán trên thị trường để giảm nhẹ triệu chứng da khô ở bệnh nhân bị viêm da cơ địa, kem thử nghiệm là sản phẩm duy nhất có khả năng duy trì việc giảm pH quá 0,5 đơn vị trong hơn 3 giờ.

Kết luận: Chỉ có kem làm mềm mới hỗ trợ pH của bề mặt axit tự nhiên của da bằng cách duy trì pH của bề mặt da ở bệnh nhân viêm da cơ địa dưới pH 4,5 trong hơn 12 giờ.

Mục đích và đối tượng

Để xác định xem kem làm mềm mới được thiết kế để hỗ trợ pH axit tự nhiên của da có thể củng cố màng bảo vệ da hay không.

Câu hỏi nghiên cứu: Việc bôi tại chỗ kem thử nghiệm có làm giảm pH của bề

mặt da hay không và nếu có pH giảm đáng kể sau khi bôi trong bao lâu?

Giả thuyết: Kem thử nghiệm làm giảm đáng kể pH của bề mặt da sau một lần bôi.

Mục tiêu: Để xác định hiệu quả của kem thử nghiệm lên pH của bề mặt da và so sánh hiệu quả của các loại kem làm mềm.

Nguyên liệu và phương pháp

Người tham gia

Một nhóm gồm 10 tình nguyện viên mắc viêm da cơ địa (AD) được lựa chọn vào. Việc lựa chọn tình nguyện viên không hạn chế nam và nữ, tình nguyện viên được lựa chọn trên cơ sở người đến trước được phục vụ trước, giả sử rằng họ đáp ứng các tiêu chí được chỉ định. Tiêu chí lựa chọn bao gồm có tiền sử tự ghi nhận là mắc AD được xác định bằng tiêu chí chẩn đoán của ủy ban điều tra UK và đủ 18 tuổi trở lên. Tiêu chí loại trừ bao gồm: hiện đang trải qua, hoặc yêu cầu, điều trị bằng thuốc hoạt tính cho AD; dị ứng/quá mẫn đã biết đối với bất kỳ tá dược của các chế phẩm thử nghiệm; sử dụng các sản phẩm bôi ngoài da (như xịt nhuộm da, kem làm mềm, v.v.) và/hoặc chất tẩy rửa/điều trị mài mòn da (tẩy tế bào chết, tẩy trắng, v.v.) trên các vị trí thử nghiệm trong 1 tuần trước và trong suốt nghiên cứu (không bao gồm các sản phẩm thử nghiệm); viêm da, mụn trứng cá, râm nắng, tăng sắc tố, nhiều vết chàm, hình xăm, vết thân hoặc lông dày đặc trên cơ thể trong các vùng thử nghiệm; tình trạng mà theo ý kiến của người điều tra mâu thuẫn với việc tham gia nghiên cứu; sử dụng bất kỳ loại thuốc nào có thể ảnh hưởng đến mục đích thử nghiệm (ví dụ: corticosteroid, thuốc ức chế canxineurin, methotrexat) 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị nghiên cứu và trong suốt nghiên cứu; hiện tại đang tham gia nghiên cứu lâm sàng can thiệp. Giấy đồng ý tham gia được thu lại từ mỗi người tham gia. Tất cả người tham gia nhận được thù lao phù hợp với sự tham gia của họ. Ủy ban đạo đức nghiên cứu trường đại học Sheffield (University of Sheffield Research Ethics Committee - UREC) phê chuẩn nghiên cứu, với số tham chiếu dự án là 017681.

Thiết kế thử nghiệm

Mỗi cánh tay (mặt lòng bàn tay) được chia thành 4 vị trí thử nghiệm (4x5 cm). Mỗi vị trí thử nghiệm được bôi một lần 100µl mỗi loại kem thử nghiệm, kem

Aquamax, kem Cetraben, kem Aqueous, kem Atopiclair, kem Basic Aqua, chất giữ ẩm cơ thể phục hồi da Cetaphil (Cetaphil Restoraderm Body Moisturizer) hoặc không điều trị (xem bảng thành phần). Chỉ định vị trí ngẫu nhiên được dùng để giảm thiểu các ảnh hưởng phụ thuộc vị trí sử dụng danh sách ngẫu nhiên ở www.randomisation.com. Dấu hiệu nhận diện sản phẩm được dấu đối với người điều tra và người tham gia bằng cách quy cho mỗi sản phẩm một mã chữ từ A đến G. Các đặc tính lý sinh của các vị trí thử nghiệm được xác định trước và tại thời điểm thiết lập sau khi bôi. Người tham gia được yêu cầu không rửa các vị trí thử nghiệm cho đến khi hoàn thành nghiên cứu.

Tên	Mã	Nhà sản xuất	Thành phần
Kem thử nghiệm	C	Hyphens Pharma	nước, polydextran được hydro hóa, propylen glycol, axit lactobionic, behenyl alcohol, polyme chéo polyacrylat-1, peg-20 methyl glucoza sesquisteatrat, octenylsuccinat tinh bột nhôm, methyl glucoza sesquisteatrat, myristyl alcohol, pvp, phenoxyetanol, natri clorua, axit xitric, gôm xantan, kẽm oxit, ethylhexylglycerin
Kem Aquamax	E	Intapharm Laboratories	nước tinh khiết, parafin mềm trắng, cetostearyl alcohol, parafin lỏng, polysorbat 60, phenoxyetanol
Kem Cetraben	F	Thornton & Ross Ltd	parafin mềm trắng, parafin lỏng nhẹ, sáp nhũ tương hóa bp, cetyl stearyl alcohol bp, glycerin, butylparaben, methylparaben (e218), ethylparaben (e214), propylparaben (e216), phenoxyethanol bp, axit xitric, nước tinh khiết.
Kem Aqueous	A	Numark	thuốc mỡ nhũ tương hóa 30% khối lượng/khối lượng (thành phần là cetostearyl alcohol, natri lauryl sulphat, parafin lỏng và parafin mềm trắng), phenoxyetanol và nước tinh khiết.

Kem Atopiclair	B	Menarini	nước, etylhexyl palmitat, bơ <i>butyrospermum parkii</i> , pentylen glycol, arachidyl alcohol, behenyl alcohol, arachidyl glucosit, butylen glycol, glyxeryl stearat, axit glycyrrhetinic, capryloyl glyxin, bisabol, tocopheryl axetat, peg-100 stearat, cacbome, etylhexylglyxerin, pirocton olamin, natri hydroxit, allantoin, dmdm hydantoin, natri hyaluronat, chiết xuất hạt <i>vitis vinifera</i> , dinatri edta, ascorbyl tetraisopalmitat, propyl gallat, telmestein
Kem Basic Aqua	D	ICM Pharma	nước tinh khiết, parafin mềm trắng, cetostearyl alcohol, cetareth-20, parafin lỏng, phenoxyetanol
Chất giữ ẩm cơ thể phục hồi da Cetaphil	G	Galderma	nước, glyxerin, caprylic/capric triglyxerit, dầu hạt <i>helianthus annus</i> , pentylen glycol, bơ <i>butyrospermum parkii</i> , xyclopentasiloxan, cetearyl alcohol, sorbitol, behenyl alcohol, glyxeryl stearat, allantoin, arginin, caprylyl glycol, cetareth-20, cetyl alcohol, axit xitric, dimethiconol, dinatri edta, dinatri etylen dicocamit peg-15 disulfat, glyxeryl stearat xitrat, hydroxypalmitoyl sphinganin, niaxinamit, panthenol, natri hyaluronat, natri pca, natri polyacrylat, tocopheryl axetat

Kem thử nghiệm C chứa:

5% khối lượng/khối lượng axit lactobionic và kẽm lactobionat,

20% khối lượng/khối lượng propylen glycol, và

1% khối lượng/khối lượng tetradexanol,

Và có pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,5.

Xác định đặc tính lý sinh

pH của bề mặt da được đo bằng máy đo pH của bề mặt da PH905 (CK electronic GmbH, Cologne, Germany). Tất cả các đánh giá được thực hiện ở phòng được duy trì nhiệt độ ở $21 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm 38-50% theo hướng dẫn được công bố.²⁵ Tất cả các vị trí thử nghiệm được làm thích nghi ở điều kiện phòng trong 20 phút trước mỗi lần đánh giá.

Chăm điểm trực quan về độ khô và đỏ da

2 người chăm điểm có kinh nghiệm chăm điểm một cách độc lập độ khô và đỏ trực quan bằng cách sử dụng điểm số da khô tổng thể (ODS - overall dry skin score) cho độ khô trong đó 0 không khô và 4 là khô (da có nhiều vảy lớn, sần sùi, đỏ da, thay đổi dạng chàm và nứt nẻ) và thang điểm 4 cho độ đỏ từ 0 (không đỏ) đến 3 (ban đỏ mạnh - ban đỏ rõ rệt). Việc chăm điểm được tiến hành trước khi bôi sản phẩm và 24 giờ sau khi bôi sản phẩm.

Chăm điểm cảm giác về châm chích và nóng rát

Người tham gia được yêu cầu chăm điểm cảm giác nóng rát/châm chích ngay lập tức và chăm điểm lại 24 giờ sau khi bôi sản phẩm sử dụng thang điểm 4 từ 0 (không nóng rát hoặc châm chích) đến 3 (cảm giác nóng rát nghiêm trọng và/hoặc châm chích).

Phân tích thống kê

Tất cả dữ liệu được phân tích bằng Prism 7 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Ngưỡng có nghĩa là $p < 0,05$. Các kết quả được thể hiện ở dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM). Dữ liệu liên quan đến kết quả chính (thay đổi pH của bề mặt da từ đường cơ sở) được xem xét về độ chuẩn và được chuyển đổi khi cần thiết trước khi kiểm tra có nghĩa tại mỗi thời điểm bằng cách sử dụng phân tích phương sai một chiều lặp lại phép đo (ANOVA). Sự khác biệt có nghĩa giữa các cặp thử điều trị thử nghiệm được xác định bằng thử nghiệm sau Dunnett. Nghiên cứu có khả năng phát hiện (80%) sự khác biệt về pH của bề mặt da là 0,5 đơn vị (kích cỡ mẫu ≤ 7). Điểm trực quan và cảm giác được tổng kết mà không phân tích thống kê thêm.

Kết quả

Tổng cộng 11 tình nguyện viên đồng ý tham gia nghiên cứu, 10 trong số đó đáp

ứng các tiêu chí lựa chọn và loại trừ. 1 người tham gia còn lại không đáp ứng tiêu chí chẩn đoán của ủy ban điều tra UK và do đó được phân vào loại không đáp ứng sàng lọc.

Các đặc tính nhân khẩu học của 10 người tham gia được thể hiện ở bảng. Tất cả 10 người tham gia đều đáp ứng định nghĩa của ủy ban điều tra UK về mắc viêm da cơ địa nhưng hiện tại không điều trị bằng thuốc hoạt tính (tức là, chất chống viêm). Theo quy trình, người tham gia không được sử dụng các sản phẩm làm mềm trên các vị trí thử nghiệm trong 1 tuần trước lần nghiên cứu đầu tiên và không được rửa các vị trí thử nghiệm từ 12 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm cho đến khi thực hiện các phép đo cuối cùng.

Nhân khẩu học	Người tham gia được bao gồm (n=10)
Tuổi	32±10 (trong khoảng 21 – 51)
Giới tính:	
Nam	3
Nữ	7
Sắc tộc	
Người da trắng - Anh	8
Người da trắng - nước khác	1
Người lai - lai của sắc tộc bất kỳ	1
Loại da Fitzpatrick	2 (khoảng 2 – 4)
Viêm da cơ địa:	10/10 (100%)
Tiền sử có nếp nhăn da	9/10 (90%)
Tiền sử cá nhân bị hen suyễn hoặc cảm mạo	4/10 (40%)
Tiền sử khô da thường trong năm trước	10/10 (100%)
Bệnh chàm nếp gấp nhìn thấy được	10/10 (100%)
Khởi đầu lúc dưới 2 tuổi	8/10 (80%)

Tất cả 10 người tham gia đều hoàn thành nghiên cứu theo quy trình (không lệch quy trình). Theo danh sách ngẫu nhiên, 7 sản phẩm điều tra nghiên cứu mỗi loại được bôi lên vùng thử nghiệm 4x5 cm riêng biệt trên cánh tay hướng lòng bàn tay để tránh

ảnh hưởng phụ thuộc vị trí. Do số lượng các vị trí điều trị lớn (8) trong một nhóm người tham gia tương đối nhỏ (10), nên không thể cân bằng số lần mỗi loại điều trị được bôi tại mỗi vị trí thử nghiệm. Do đó, dựa vào dữ liệu trước đó chứng minh sự khác biệt ở pH của bề mặt da xảy ra ở mặt dưới của cẳng tay, dữ liệu tiếp theo được thể hiện dưới dạng thay đổi so với các phép đo đường cơ sở.

Không tác dụng phụ nào xảy ra trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Hiệu quả của một lần bôi sản phẩm điều tra nghiên cứu lên pH của bề mặt da (kết quả chính) được tóm tắt ở Fig. 9 và Fig. 10 và bảng dưới đây.

Thông số	pH của bề mặt da do điều trị							
	A	B	C	D	E	F	G	NTC
Đường cơ sở:								
Giá trị trung bình	4,68	4,69	4,95	4,99	4,89	4,62	4,81	5,05
SD	0,59	0,52	0,66	0,63	0,67	0,58	0,64	0,83
Tối thiểu	3,73	3,99	4,22	4,18	4,15	3,88	4,03	4,21
Tối đa	5,83	5,74	6,40	6,25	6,46	5,82	6,12	7,06
T=3:								
Giá trị trung bình	5,01	5,17	3,74	4,95	4,71	4,42	5,23	5,07
SD	0,47	0,32	0,12	0,49	0,37	0,46	0,34	0,80
Tối thiểu	4,39	4,63	3,47	4,30	4,22	3,59	4,77	4,22
Tối đa	5,81	5,63	3,90	5,81	5,42	5,11	5,72	6,90
T=6:								
Giá trị trung bình	4,76	4,93	4,01	4,91	4,75	4,40	5,17	4,93

bình								
SD	0,38	0,32	0,15	0,52	0,49	0,47	0,47	0,73
Tối thiểu	3,90	4,22	3,79	4,15	4,14	3,80	4,44	4,02
Tối đa	5,17	5,36	4,29	5,72	5,72	5,23	5,74	6,37
T=12:								
Giá trị trung bình	4,82	4,86	4,27	4,98	4,74	4,51	5,09	4,93
SD	0,43	0,39	0,24	0,58	0,53	0,41	0,52	0,64
Tối thiểu	4,07	4,32	4,05	4,24	4,12	3,92	4,22	4,21
Tối đa	5,34	5,43	4,90	5,86	5,64	5,19	5,81	6,14
T=24:								
Giá trị trung bình	4,59	4,76	4,64	4,86	4,72	4,50	4,73	4,82
SD	0,43	0,37	0,34	0,42	0,41	0,42	0,49	0,52
Tối thiểu	3,90	4,23	4,17	4,26	4,22	3,94	4,02	4,16
Tối đa	5,22	5,43	5,32	5,55	5,47	5,29	5,55	5,79

Tám tình trạng điều trị được phát hiện là mang lại sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của pH của bề mặt da khi được đánh giá sử dụng ANOVA một chiều lặp lại phép đo tại mỗi thời điểm (dữ liệu chuyển đổi log thành phương sai chuẩn hóa và phân bố).

Như có thể thấy ở Fig. 9, sản phẩm C có các thay đổi lớn nhất về pH của bề mặt da, giảm được trung bình khoảng $-1,22 \pm 0,22$ đơn vị sau 3 giờ, $-0,94 \pm 0,19$ sau 6 giờ và $-0,68 \pm 0,17$ sau 12 và $-0,32 \pm 0,12$ sau 24 giờ so với các phép đo đường cơ sở. Việc giảm pH của bề mặt da do sản phẩm C mang lại khác biệt đáng kể với đối chứng không được điều trị 3, 6 và 12 giờ sau khi bôi (thử nghiệm sau Dunnet). Chỉ có một sản phẩm khác làm giảm pH của bề mặt da đáng kể (so với đối chứng không được điều trị) là sản phẩm F, giảm pH bề mặt xuống chỉ $-0,20 \pm 0,07$ đơn vị 3 giờ sau khi bôi. Ở tất cả các

thời điểm, sự thay đổi pH của bề mặt da do sản phẩm F mang lại là có thể so sánh với đối chứng không được điều trị (NTC). Ba sản phẩm, A, B và G, làm tăng pH của bề mặt da trong một khoảng thời gian ngắn so với các phép đo đường cơ sở, tăng tương ứng $0,33 \pm 0,09$, $0,49 \pm 0,12$ và $0,42 \pm 0,12$. Trong số các sản phẩm này, A đã được ghi nhận là làm tăng pH của bề mặt da với natri lauryl sulphat được cho là do tác động kiềm hóa của sản phẩm này. So sánh với đối chứng không được điều trị, việc tăng pH của bề mặt da là đáng kể tại thời điểm 3 giờ đối với A, B và C, tại thời điểm 6 giờ chỉ đối với C, tại thời điểm 12 giờ đối với B và G và tại thời điểm 24 giờ sau điều trị đối với B. Sản phẩm D và E không gây ra tác động lên pH của bề mặt da, so với đối chứng không được điều trị trong suốt thí nghiệm. Thử ví là, cả D và E đều được bào chế lại từ A không có natri lauryl sulphat còn hỗ trợ vai trò của chất hoạt động bề mặt trong việc giải trừ việc tăng pH của bề mặt da do sản phẩm A mang lại.

Liên quan đến tình trạng khô da nhìn thấy được, chỉ có 2 vùng thử nghiệm trong tổng thể, 1 ở người tham gia 02 và 1 ở người tham gia 04 có tình trạng khô da ở đường cơ sở (xem bảng). Việc điều trị giúp giải quyết tình trạng khô da ở người tham gia 02 bôi sản phẩm F, nhưng không giải quyết tình trạng này cho người tham gia 04 bôi sản phẩm D tại vị trí được đề cập. Chỉ một vị trí ở một người tham gia (người tham gia 02) bôi sản phẩm A có sự tăng độ khô (0,5 đơn vị). Do không có đánh giá về độ khô trước đó tại các vị trí thử nghiệm, nên không thể đánh giá khả năng giữ ẩm của các sản phẩm. Đây không phải là kết quả ngoài mong đợi, bởi vì cánh tay không phải là vị trí thường bị khô.

Xét về khả năng dung nạp sản phẩm, không ghi nhận hiện tượng nóng rát hoặc châm chích tại vị trí bôi ngay sau khi bôi hoặc 24 giờ sau khi bôi đối với các điều kiện điều trị bất kỳ (bảng 6). Cũng không quan sát sự thay đổi đáng kể về độ đỏ của da (bảng 7), qua đó có thể đưa ra giả thuyết rằng tất cả 7 sản phẩm được thử nghiệm đều được dung nạp ở bệnh nhân AD sau một lần bôi ở các điều kiện được thử nghiệm.

Thông số	Độ khô của da nhìn thấy được do điều trị							
	A	B	C	D	E	F	G	NTC
Đường cơ sở:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0

Tối đa	0	0	0	1	0	0,5	0	0
T=24:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối đa	0,5	0	0	1	0	0	0	0
Sự thay đổi so với đường cơ sở:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối thiểu	0	0	0	0	0	-0,5	0	0
Tối đa	0,5	0	0	0	0	0	0	0
Không tăng	1	0	0	0	0	0	0	0
Không giảm	0	0	0	0	0	1	0	0

Thông số	Cảm giác nóng rất và châm chích do điều trị							
	A	B	C	D	E	F	G	NTC
Đường cơ sở:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối đa	0	0	0	0	0	0	0	0
T=24:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối đa	0	0	0	0	0	0	0	0

Thông số	Điều trị							
	A	B	C	D	E	F	G	NTC
Đường cơ sở:								
Trung bình	0	0	0,125	0,25	0,125	0	0	0,125
Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối đa	0,75	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	0,5	0,5
T=24:								
Trung bình	0	0	0	0	0	0	0	0

Tối thiểu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tối đa	0,25	0	0	0,5	0	0,5	0	0
Sự thay đổi so với đường cơ sở:								
Trung bình	0	0	-0,125	0	-0,125	0	0	-0,125
Tối thiểu	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
Tối đa	0	0	0	0	0	0,5	0	0
Không tăng	0	0	0	0	0	1	0	0
Không giảm	4	4	5	4	5	4	4	5

Kết luận

Kem thử nghiệm làm giảm đáng kể pH của bề mặt da trong khoảng 0,7 đến 1,2 đơn vị trong ít nhất 12 giờ sau một lần bôi so với vị trí đối chứng không được điều trị. Kết quả là pH của bề mặt da được duy trì dưới pH 4,5 trong hơn 12 giờ. So sánh với các kem làm mềm tham chiếu được bán trên thị trường để giảm nhẹ triệu chứng da khô ở bệnh nhân AD, kem thử nghiệm là sản phẩm duy nhất có khả năng duy trì việc giảm pH quá 0,5 đơn vị trong hơn 3 giờ. Khả năng giữ ẩm cho da của sản phẩm thử nghiệm không thể được đánh giá do không có đánh giá về độ khô của da. Tất cả sản phẩm thử nghiệm đều được dung nạp, không có dấu hiệu nóng rát, châm chích hoặc đỏ.

Ví dụ 8

Hiệu quả của sáng chế lên quá trình hydrat hóa của da ở bệnh nhân mắc viêm da cơ địa

Mục đích

Để xác định liệu sáng chế có thể làm tăng quá trình hydrat hóa của da sau một lần bôi ở bệnh nhân mắc viêm da cơ địa dễ bị khô da.

Phương pháp

Một nhóm 10 người tình nguyện mắc viêm da cơ địa, theo tiêu chí chẩn đoán của ủy ban điều tra UK, được lựa chọn. Văn bản đồng ý tham gia được thu lại từ tất cả các người tham gia và thiết kế nghiên cứu được chấp thuận bởi Ủy ban đạo đức nghiên cứu trường đại học Sheffield (University of Sheffield Research Ethics Committee - UREC). Mỗi người tham gia được bôi một lần (100 µl) sáng chế/kem thử nghiệm lên

vùng da 20 cm². Quá trình hydrat hóa được xác định bằng máy đo độ ẩm (phương pháp điện dung) trước và 3 giờ sau khi bôi.

Kết quả

Một lần bôi kem thử nghiệm về sự thay đổi điện dung là $3,9 \pm 1,8$ (đơn vị điện dung bất kỳ), chứng minh khả năng tăng lượng nước/hydrat hóa của da của sản phẩm (xem Fig. 11).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng tại chỗ bên ngoài bề mặt cơ thể chứa:

axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp, trong đó axit polyhydroxy được chọn từ nhóm bao gồm axit lactobionic, gluconolacton, hỗn hợp của axit lactobionic và gluconolacton và dẫn xuất của các chất này,

chất tăng cường hệ số phân bố được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, butylen glycol, pentylen glycol, hexylen glycol, 1,5 pentan diol, và hỗn hợp các chất này, trong đó chất tăng cường hệ số phân bố chiếm 15 – 30% khối lượng/khối lượng chế phẩm,

chất tăng cường hệ số khuếch tán được chọn từ nhóm bao gồm axit béo mạch thẳng từ C12 đến C14 hoặc alcohol bậc một mạch thẳng C14, trong đó hệ số khuếch tán chiếm 1,0 – 2,0% khối lượng/khối lượng chế phẩm,

và trong đó chế phẩm có pH nằm trong khoảng từ 2,7 đến 5,0.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất tăng cường hệ số phân bố chiếm 15 – 25, 17 – 23, 18 – 22 hoặc khoảng 20% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất tăng cường hệ số phân bố là propylen glycol.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất tăng cường hệ số khuếch tán chiếm 1,2 – 1,8 hoặc khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất tăng cường hệ số khuếch tán là 1-tetradexanol.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó chiếm 2,0 – 10,0% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó là lớn hơn hoặc bằng 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 hoặc 5,0% khối lượng/khối lượng chế phẩm, hoặc trong đó axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 9,5, 9,0, 8,5, 8,0 hoặc 7,5% khối lượng/khối lượng chế phẩm.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó axit polyhydroxy chiếm khoảng từ 3,0 đến 6,5 hoặc từ 3,5 đến 6,0, hoặc từ 4,0 đến 5,5 hoặc khoảng 5% khối lượng/khối lượng chế phẩm.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó axit polyhydroxy là axit lactobionic.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó muối kẽm được sử dụng trong chế phẩm được tạo thành từ kẽm oxit (ZnO).
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này chứa từ 10,0 – 30,0, 10,0 đến 25,0, 10,0 đến 20,0, từ 12,0 đến 16,0 hoặc khoảng 14% khối lượng/khối lượng chất làm mềm.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chất làm mềm là hydrocacbon có khối lượng phân tử cao, tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm dầu khoáng, mỡ khoáng, parafin hoặc hỗn hợp các chất này.
13. Chế phẩm theo điểm 11 hoặc 12, trong đó chất làm mềm được chọn từ nhóm bao gồm polydexen được hydro hóa, didexen được hydro hóa, polyisobuten được hydro hóa và hỗn hợp các chất này, tùy ý chất làm mềm là polydexen được hydro hóa.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5 hoặc nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 hoặc nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,5 hoặc khoảng 3,2.
15. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó chế phẩm này chứa axit khác để thay đổi pH của chế phẩm, tùy ý trong đó axit khác là axit xitric.
16. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó chế phẩm chứa 3,0 – 12,0, 4,0 – 12,0, 6,0 – 10,0, 8,0 – 9,0 hoặc khoảng 8,5% khối lượng/khối lượng chất hoạt động bề mặt.
17. Chế phẩm theo điểm 16, trong đó chất hoạt động bề mặt là hệ chất hoạt động bề mặt chứa chất nhũ hóa Glucat SS (metyl glucoza sesquistearat) và chất nhũ hóa Glucamat SSE-20 (PEG-20 metyl glucoza sesquistearat), tùy ý còn chứa glyxeryl stearat.
18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, còn chứa ceramit.

19. Chế phẩm theo điểm 18, còn chứa cholesterol và ít nhất một axit béo.
20. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó ceramit, cholesterol và ít nhất một axit béo có tỷ lệ xấp xỉ 3:1:1.
21. Chế phẩm theo điểm 20, trong đó chế phẩm này chứa ceramit, cholesterol và axit linoleic với tỷ lệ xấp xỉ 3:1:1.
22. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, còn chứa một hoặc nhiều chất ổn định, chất bảo quản hoặc muối.
23. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, còn chứa một hoặc nhiều tá dược, chất mang, chất pha loãng hoặc chất dẫn được dụng.
24. Chế phẩm dùng tại chỗ bên ngoài bề mặt cơ thể chứa:

pha glycol chứa nước chứa:

từ 4,0 đến 6,0% khối lượng/khối lượng axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên hợp của nó, trong đó axit polyhydroxy được chọn từ nhóm bao gồm axit lactobionic, gluconolacton (axit gluconic), hỗn hợp của axit lactobionic và gluconolacton (axit gluconic), và dẫn xuất của các chất này,

từ 18,0 đến 22,0% chất tăng cường hệ số phân bố được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol, butylen glycol, pentylen glycol, hexylen glycol, 1,5 pentan diol, và hỗn hợp các chất này,

nước,

và pha dầu chứa:

từ 1,0 đến 2,0% chất tăng cường hệ số khuếch tán được chọn từ nhóm bao gồm axit béo mạch thẳng từ C12 đến C14 hoặc alcohol bậc một mạch thẳng C14,

chất làm mềm, và

chất hoạt động bề mặt,

trong đó % khối lượng/khối lượng là của chế phẩm, và trong đó chế phẩm có pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,5.

25. Chế phẩm theo điểm 24, trong đó axit polyhydroxy và muối kẽm của bazơ liên

hợp của nó là axit lactobionic và kẽm lactobionat.

26. Chế phẩm theo điểm 24, trong đó chất tăng cường hệ số phân bố là propylen glycol.

27. Chế phẩm theo điểm 24, trong đó chất tăng cường hệ số khuếch tán là 1-tetradexanol.

28. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa pha glycol chứa nước và pha dầu.

29. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một lần bôi chế phẩm lên da, tùy ý với lượng khoảng 100 μ l trên 20 cm^2 da, làm giảm pH của bề mặt da ít nhất 0,5 pH đơn vị trong ít nhất 3 giờ.

30. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, để điều trị tình trạng do màng bảo vệ da khiếm khuyết hoặc thúc đẩy phục hồi màng bảo vệ da.

31. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29 để điều trị tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da tiếp xúc kích ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, khô da, da nhạy cảm, mụn trứng cá, sẹo mụn trứng cá, khô da, móng và tóc, bệnh da khô, bệnh vẩy cá, tăng sừng hóa lòng bàn tay và bàn chân, bề mặt da, móng và tóc không bằng phẳng và sần sùi, gàu, bệnh Darier, viêm da thần kinh, chứng dày sừng, viêm da do cạo râu, bệnh vẩy nến, mụn cóc, mụn rộp, đồi mồi, tàn nhang, nám, da bị trầy, da lốm đốm, tăng sừng hóa, da tăng sắc tố, rạn da, móng mỏng và tóc dễ gãy và chẻ móng và tóc, lành vết thương và điều trị vết thương ngoài da, chăm sóc chung cũng như điều trị và ngăn ngừa các bệnh và tình trạng miệng, nướu và niêm mạc âm đạo, thúc đẩy chữa lành vết bỏng, và thúc đẩy chữa lành da bị mài mòn hoặc tình trạng bất kỳ mà da bị tổn thương.

32. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29 để điều trị tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh chàm, bệnh chàm cơ địa, viêm da, viêm da cơ địa, bệnh chàm không do cơ địa, viêm da không do cơ địa, bệnh chàm tiết bã nhờn, viêm da do tiếp xúc chất gây kích ứng, viêm da do tiếp xúc chất gây dị ứng, bệnh chàm khô, ngứa, mụn trứng cá, da khô và da nhạy cảm.

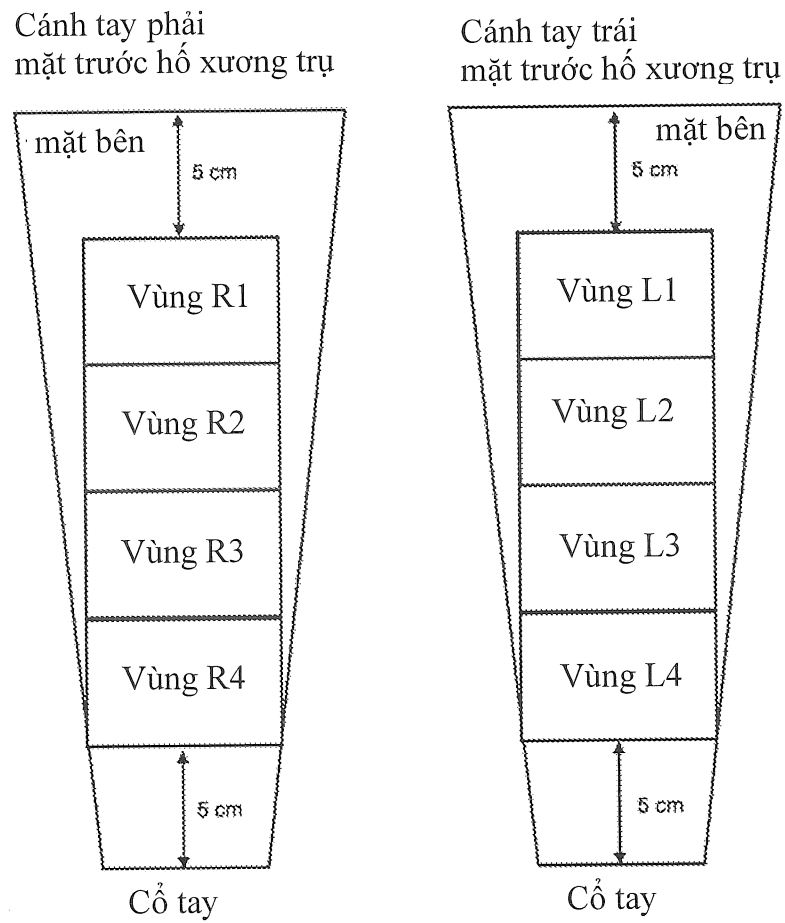


Fig. 1

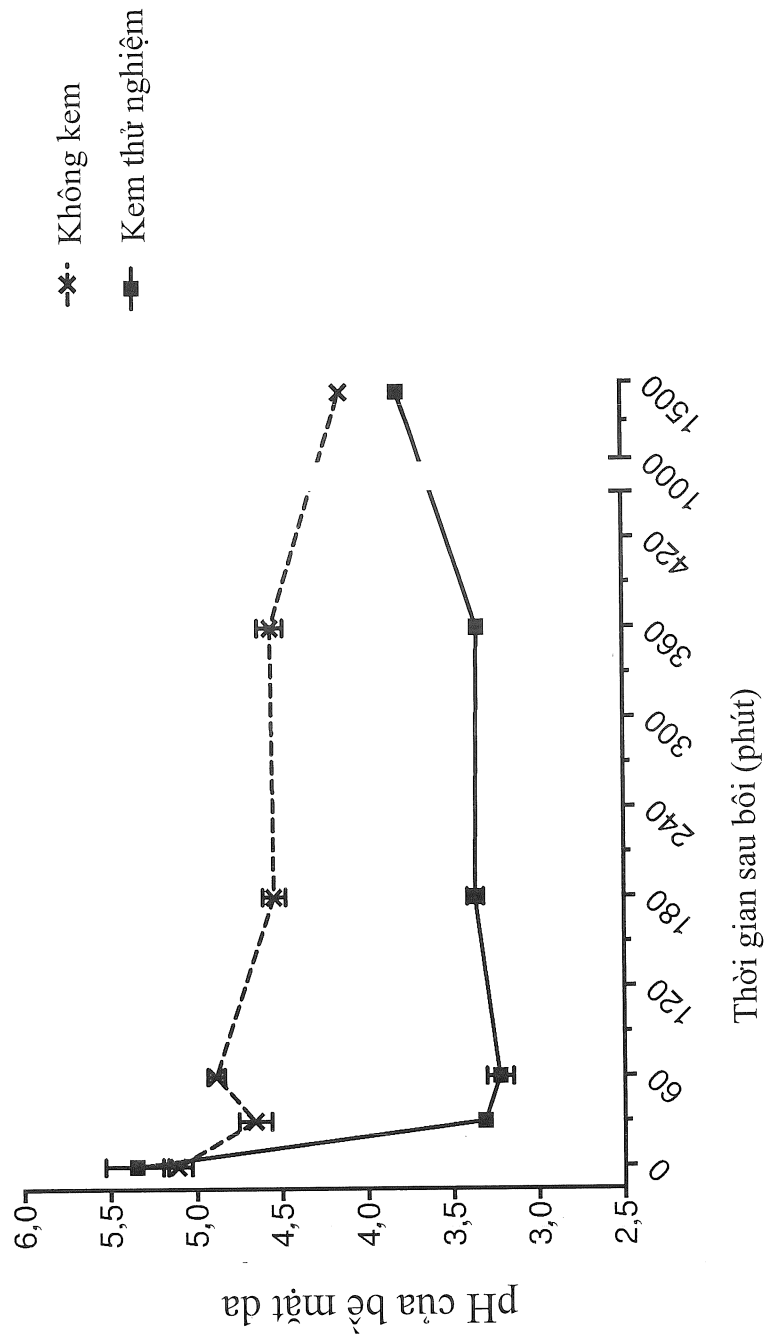


Fig. 2

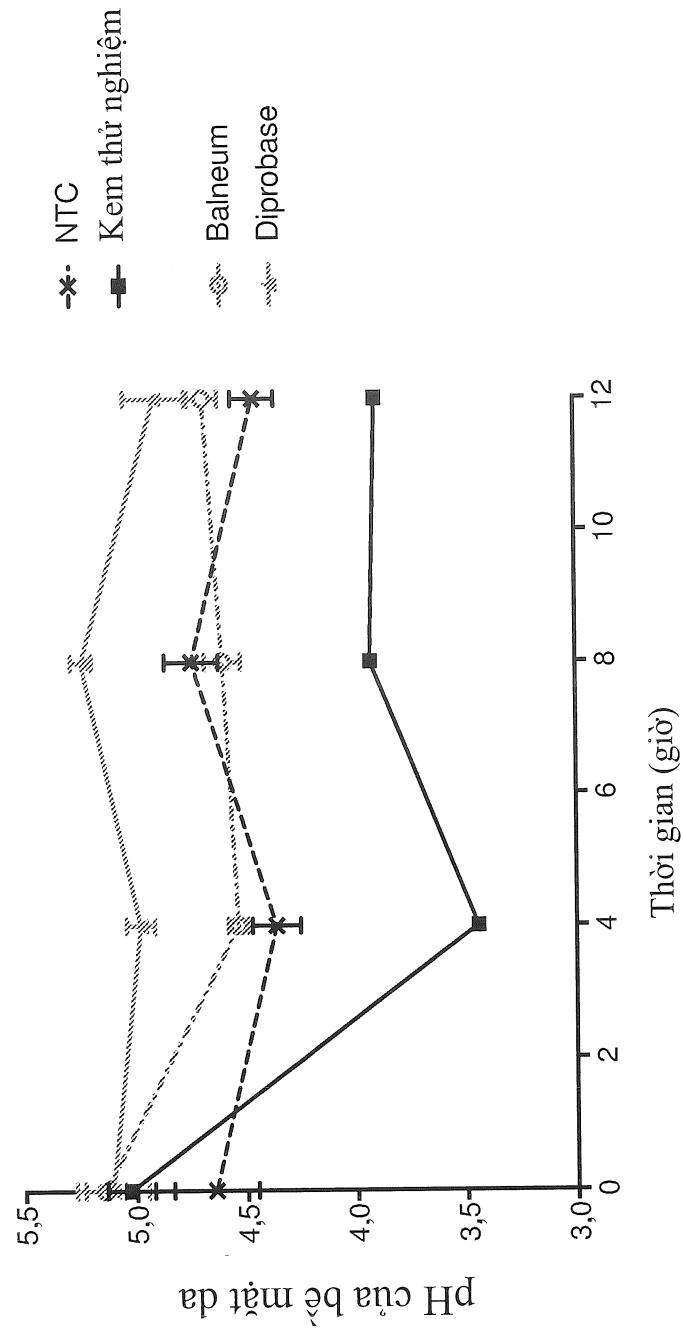


Fig. 3

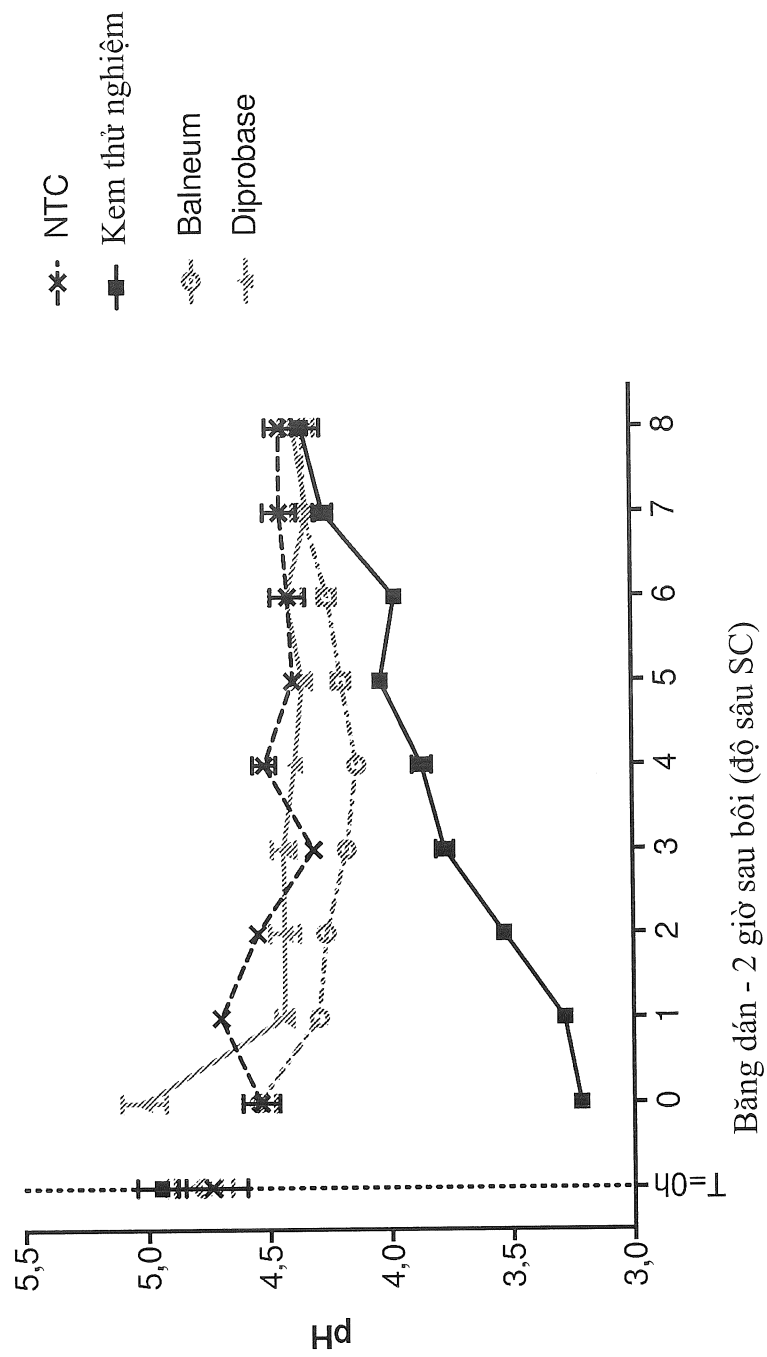


Fig. 4

5/10

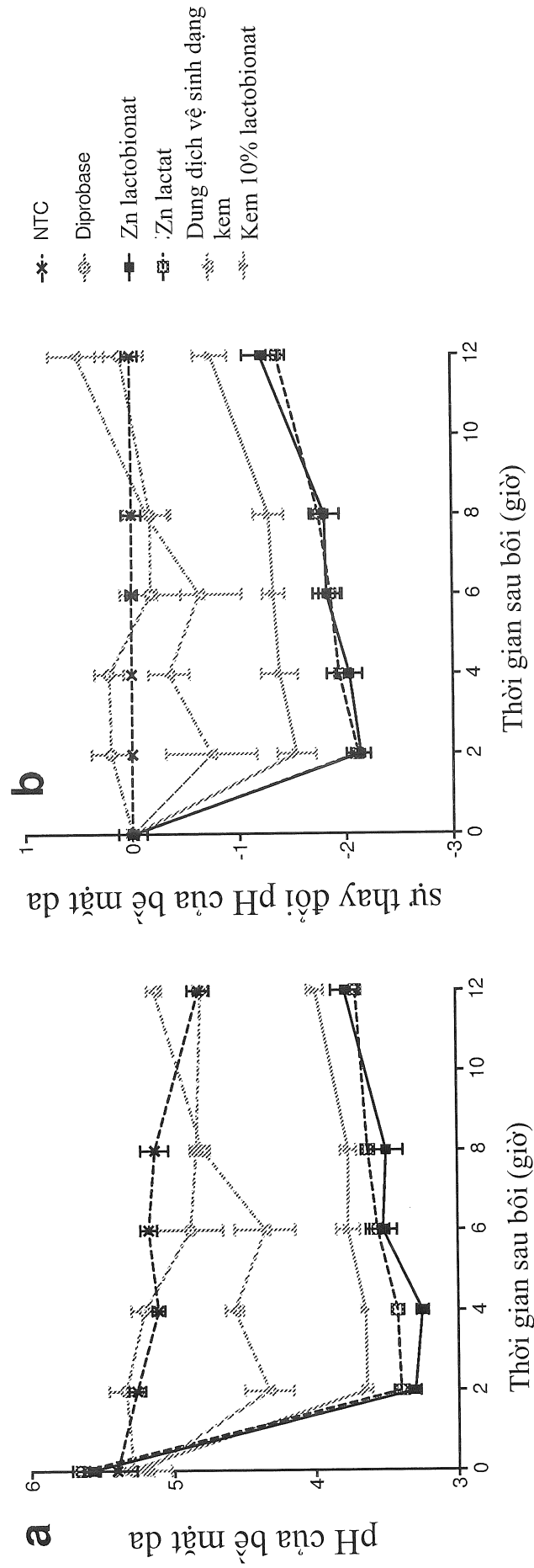


Fig. 5

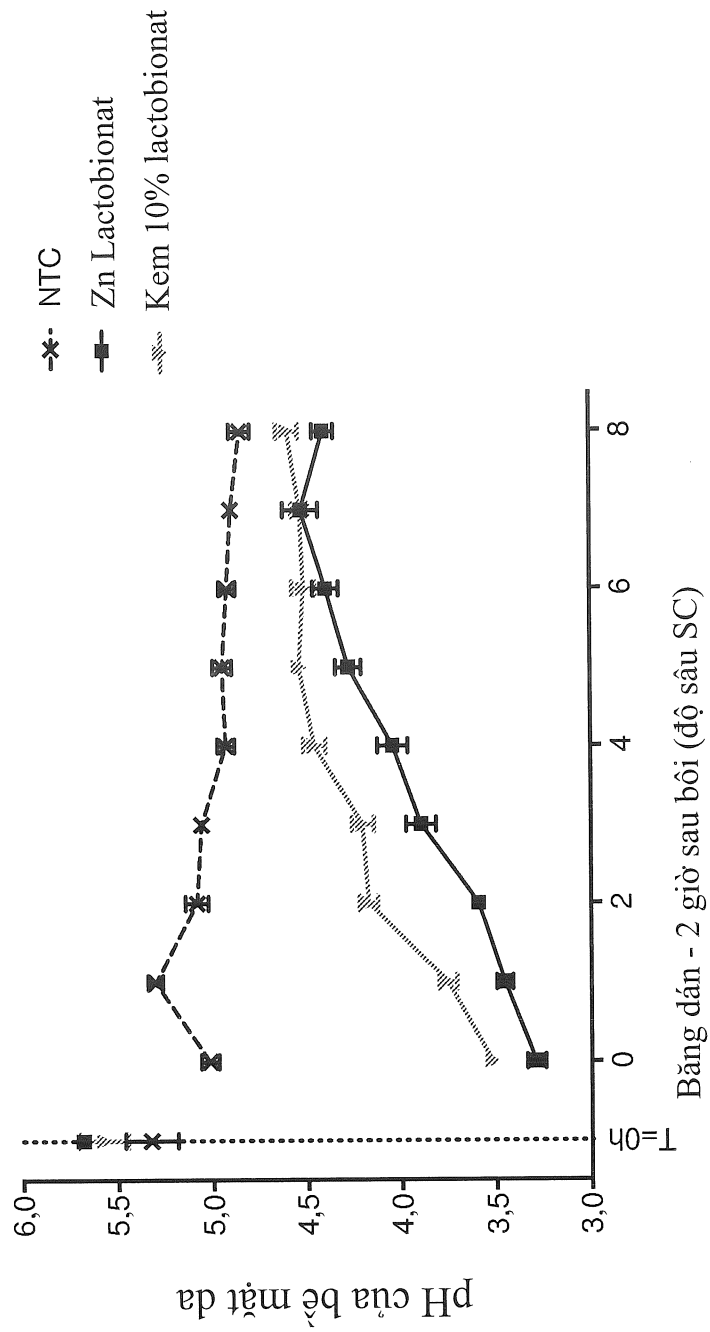


Fig. 6

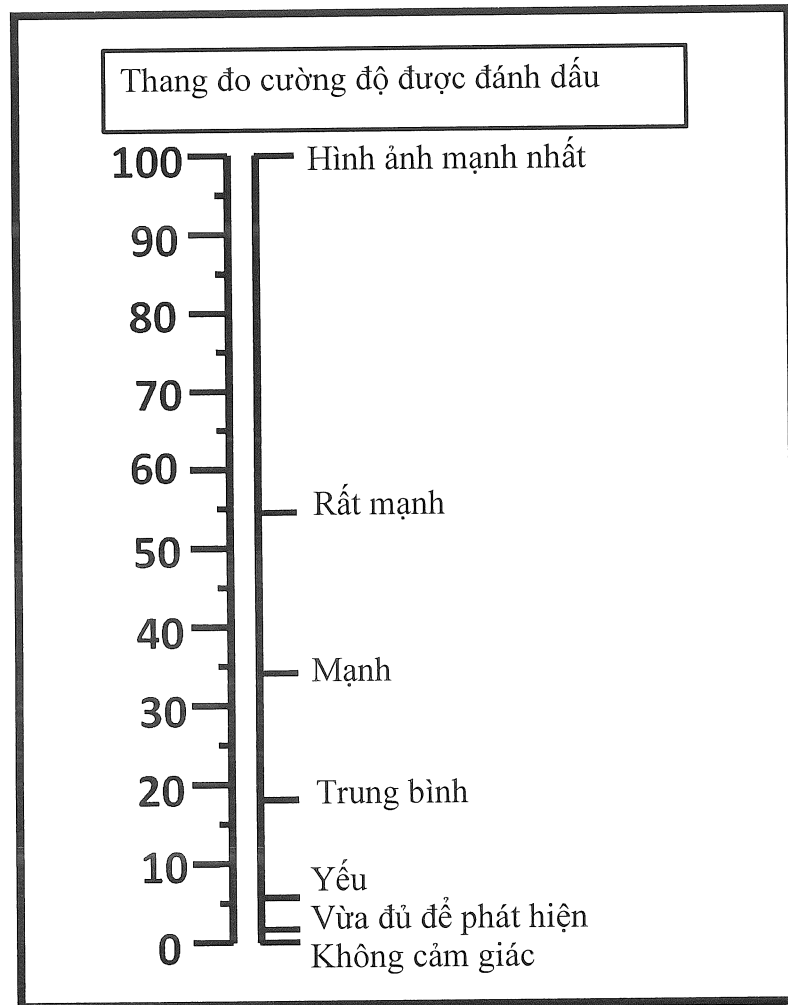


Fig. 7

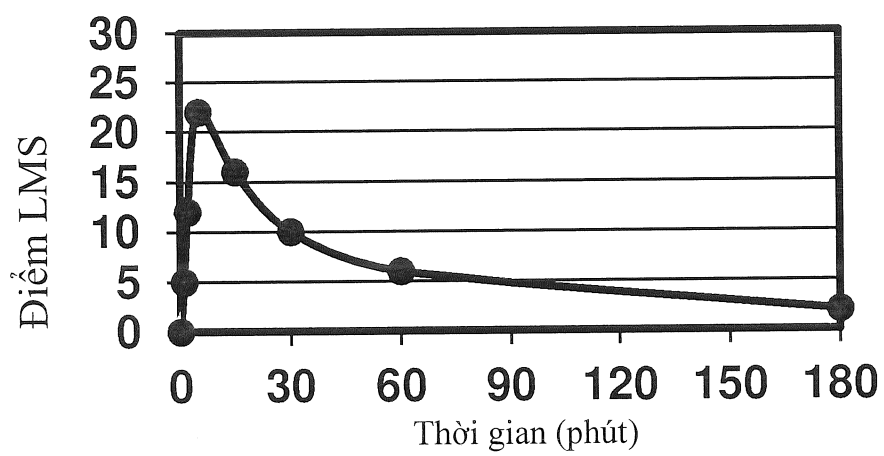


Fig. 8

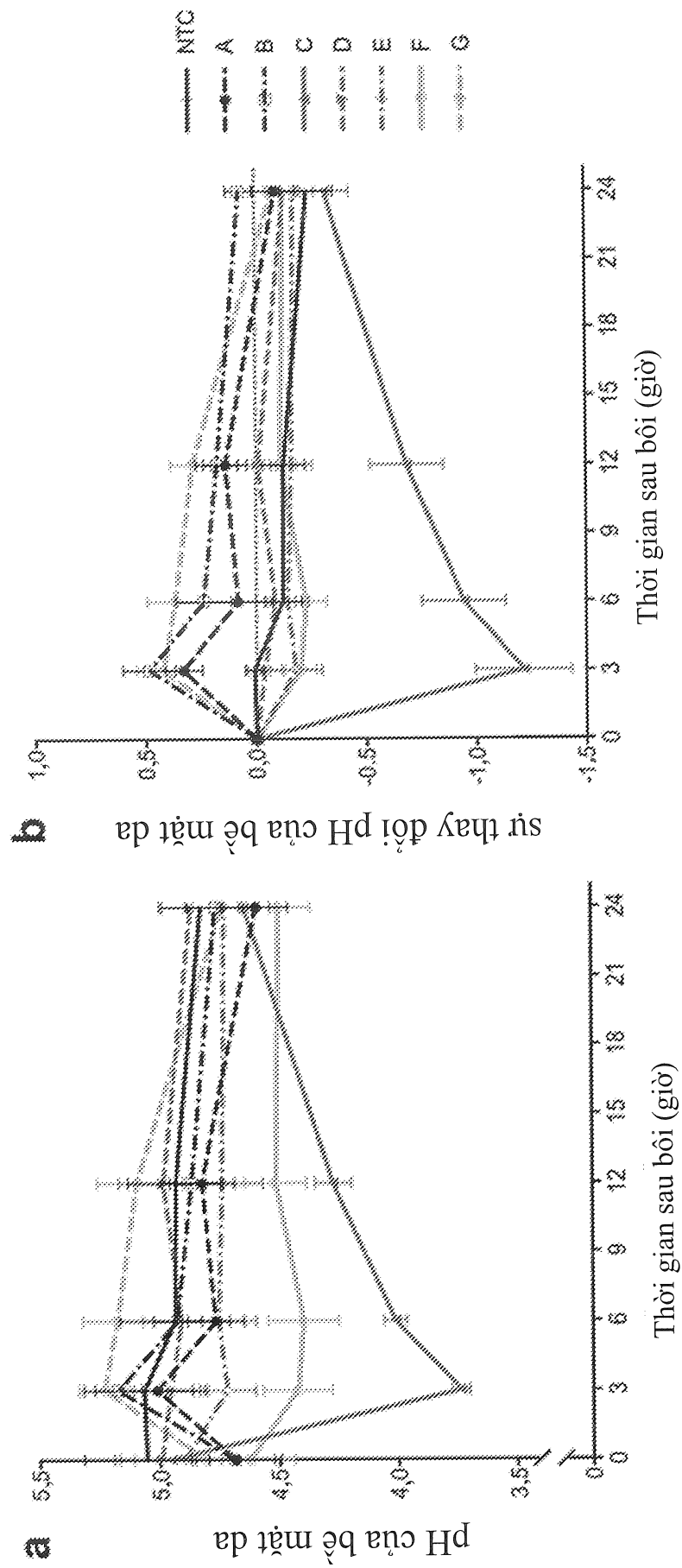


Fig. 9

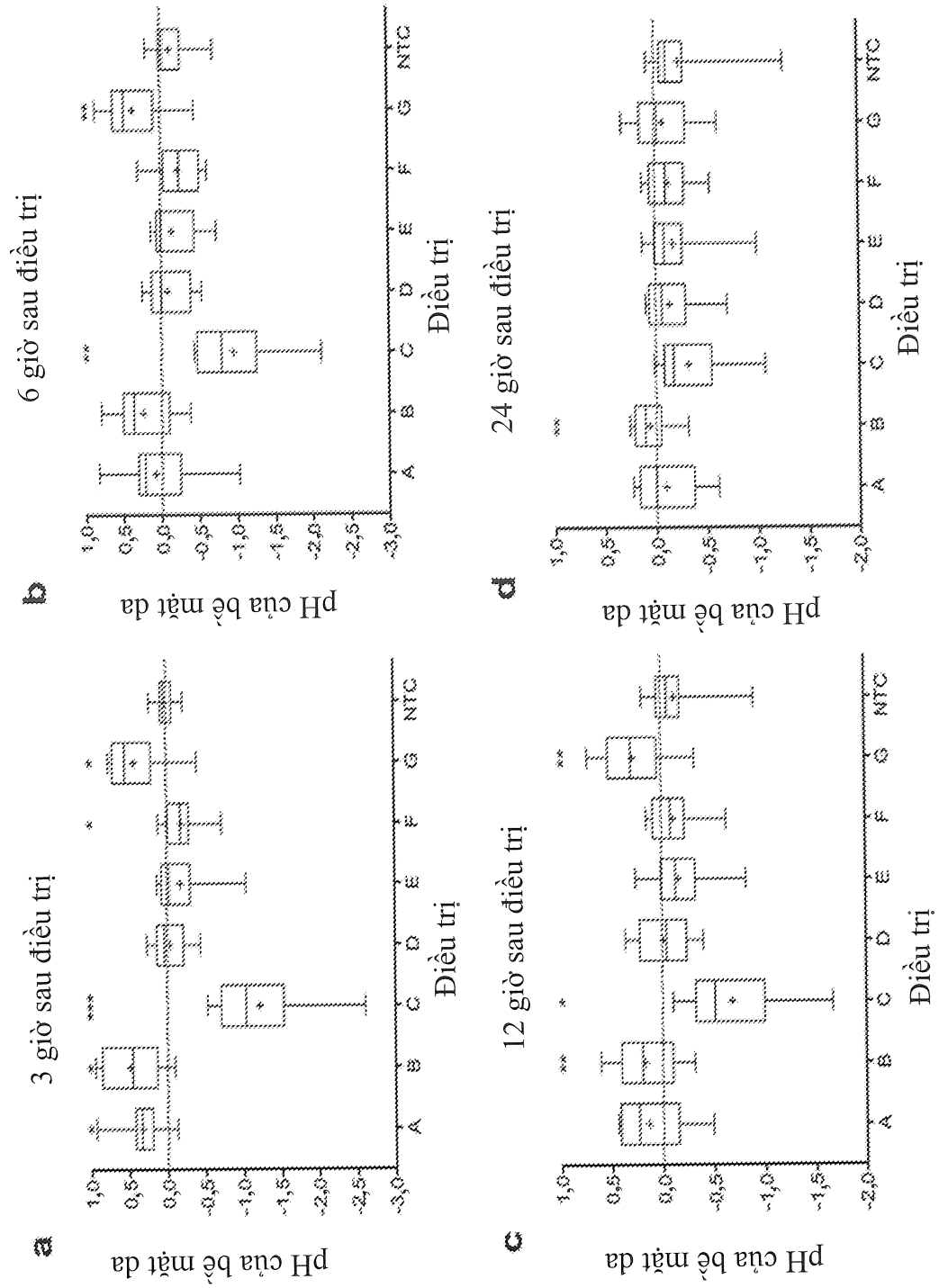


Fig. 10

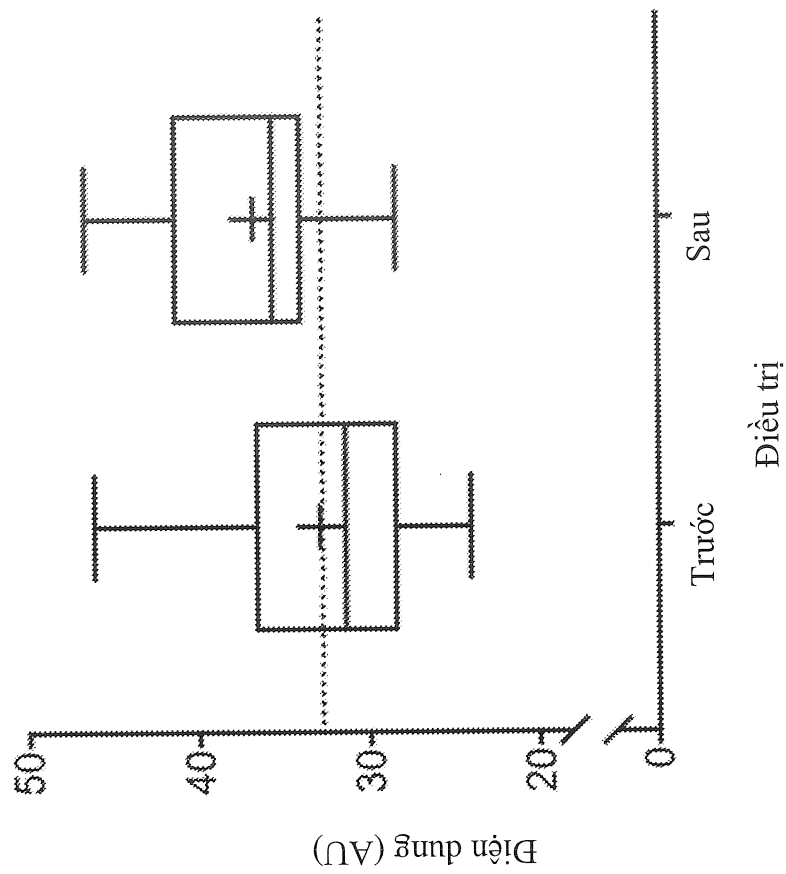


Fig. 11