



(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)



1-0050148

(51)^{2020.01} A61K 8/37; A61K 8/49; A61Q 7/00; (13) B
A61K 9/00; A61P 17/14; A61K 31/506;
A61K 8/64

(21) 1-2022-00452

(22) 03/08/2020

(86) PCT/US2020/044771 03/08/2020

(87) WO2021/026084 11/02/2021

(30) 62/883,809 07/08/2019 US; 62/895,869 04/09/2019 US; 63/100,611 23/03/2020 US

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/04/2022 409A

(73) ANEIRA PHARMA, INC. (US)

4660 La Jolla Village Drive, Suite 100 & 200, San Diego, California 92122, United States of America

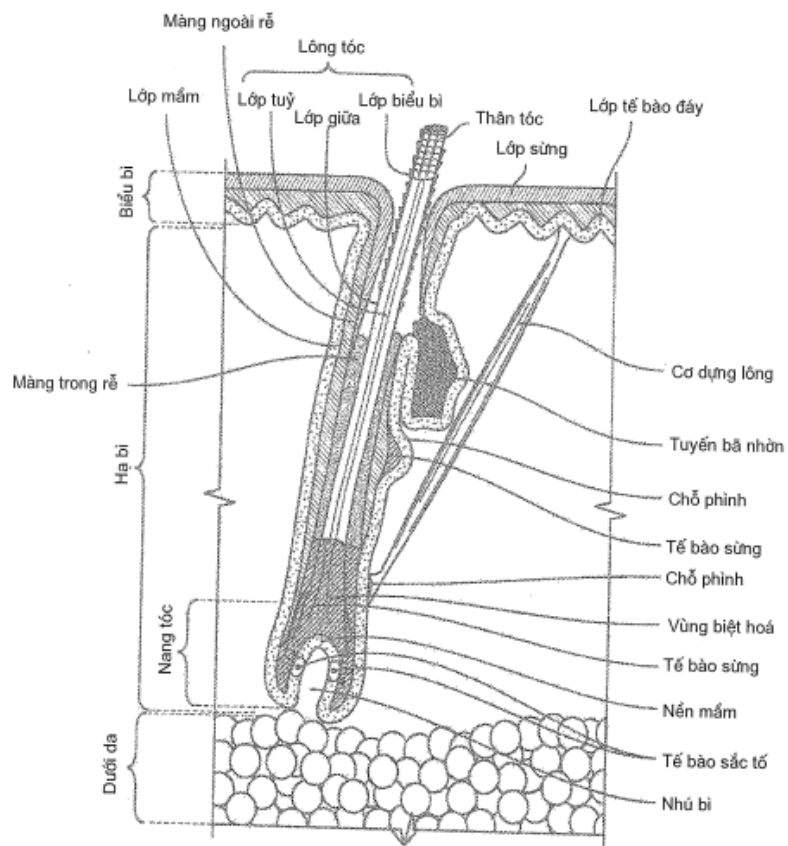
(72) John Edward WURST (US).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẾ PHẨM DẪ DỪNG TRONG VIỆC ĐIỀU TRỊ RỤNG TÓC CHỨA
LATANOPROST VÀ MINOXIDIL

(21) 1-2022-00452

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc, trong đó chế phẩm chứa các hoạt chất bao gồm latanoprost và minoxidil.



Hình 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất việc sử dụng riêng một số chất tương tự prostaglandin nhất định và kết hợp với các hợp chất khác như xyclosporin, để ngăn ngừa rụng tóc và/hoặc mọc tóc. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm chứa các chất tương tự prostaglandin và xyclosporin để mọc tóc hoặc ngăn ngừa rụng tóc trên da đầu và các vùng khác của cơ thể. Sáng chế còn đề xuất đến các chế phẩm và các phương pháp điều trị một số rối loạn nhất định liên quan đến rụng tóc như rụng tóc do nội tiết tố nam (androgen) và chứng rụng tóc từng vùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rụng tóc là tình trạng có tính tàn phá về mặt tâm lý gây ra áp lực tâm lý đáng kể ở cả nam giới và nữ giới. Ba mươi phần trăm nam giới sẽ bị rụng tóc một chút ở lứa tuổi ba mươi, năm mươi phần trăm bị rụng tóc ở lứa tuổi năm mươi, và tám mươi phần trăm ở lứa tuổi bảy mươi. Đến tuổi sáu mươi, bốn mươi phần trăm nữ giới rụng tóc. Đã có thông báo về các tác động tiêu cực đến chất lượng sống do rụng tóc ở nam giới và đặc biệt là ở thanh niên và nữ giới.

Quá trình sinh trưởng của tóc thường được chia thành bốn pha. Giai đoạn phát triển của tóc là pha mọc tóc tích cực mà nó kéo dài hai đến sáu năm nhưng thường kéo dài ba đến năm năm với tóc trên da đầu. Trong giai đoạn phát triển của tóc, khoang biểu mô của nang lông trải qua quá trình tăng sinh nhanh, với mức tăng sinh nhanh nhất ở các tế bào mầm nang tóc và các nang có hình thái học của hành ở giai đoạn phát triển của tóc. Trên thực tế, có thể xác định tóc ở pha nào bằng cách nghiên cứu hình thái học hành nang. Giai đoạn ngừng triển của tóc là giai đoạn chuyển tiếp ngắn giữa giai đoạn phát triển của tóc và giai đoạn thoái triển của tóc mà nó kéo dài bảy đến mười bốn ngày với tóc trên da đầu. Giai đoạn thoái triển của tóc được gọi là “pha nghỉ” khi quá trình mọc lông tóc dừng trước khi tóc rụng và thường kéo dài bốn đến tám tuần và nhú bì tách hoàn toàn khỏi nang lông. Giai đoạn thứ tư, mà là cuối của giai đoạn thoái triển của tóc hoặc bắt đầu của giai đoạn ban đầu của pha chu trình tóc, là pha ngoại sinh khi tóc cũ bị rụng. Giai đoạn phát triển của tóc bắt đầu trở lại cùng với nhú bì di chuyển ngược lại cho đến khi gặp nang lông và tóc mới bắt đầu mọc trở lại khi tóc mới đẩy tóc cũ ra (xem Hình 2).

Ở người không bị rối loạn rụng tóc, khoảng chín mươi phần trăm tóc trên da đầu là ở pha giai đoạn phát triển của tóc, khoảng một đến hai phần trăm tóc là ở giai đoạn ngừng triển của tóc và khoảng tám đến chín phần trăm của tóc trên da đầu là ở giai đoạn thoái triển của tóc. Với sự bắt đầu của rụng tóc do androgen, tỷ phần tóc lớn hơn là ở giai đoạn thoái triển của tóc và phần tóc ít hơn là ở pha giai đoạn phát triển của tóc. Bệnh nhân có nang tóc ít hơn đáng kể so với người không bị rối loạn do rụng tóc, trong đó người hói điển hình có khoảng ba trăm nang lông trên mỗi inơ vuông trên da đầu của họ trong khi người không mắc rối loạn rụng tóc có khoảng bốn trăm và năm mươi nang lông mỗi inơ vuông. Có lẽ quan trọng hơn, ở nang lông hoạt động ở người bị rụng tóc do androgen, nhiều tóc hơn ở nang sẽ là tóc tơ hơn là tóc trưởng thành mà là dài hơn, dày hơn về đường kính và màu đậm hơn. Ngoài ra, số lượng tóc già tăng sẽ ở giai đoạn thoái triển của tóc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các phương án dưới đây:

1. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa latanoprost hoặc axit latanoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và cyclosporin A với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và dietylen glycol monoethyl ete với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích 1,0% đến 15,0%.
2. Chế phẩm theo phương án 1, trong đó chế phẩm này chứa latanoprost hoặc axit latanoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích khoảng 0,05% và cyclosporin A với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích khoảng 0,06% và dietylen glycol monoethyl ete với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích khoảng 10%.
3. Chế phẩm theo phương án 2 còn chứa rượu oleylic.
4. Chế phẩm này còn chứa polyetylen glycol hoặc propylen glycol.
5. Chế phẩm để dùng làm mọc tóc ở bệnh nhân bị rụng tóc chứa latanoprost hoặc axit latanoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và cyclosporin A với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và CAPTEX 300 EP/NF với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 5,0% đến 15,0%.

6. Chế phẩm theo phương án 5, trong đó chế phẩm chứa 0,06% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost và 0,08% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích xyclosporin A.
7. Chế phẩm theo phương án 6, còn chứa 10% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích CAPTEX 300 EP/NF.
8. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa travoprost hoặc axit travoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và xyclosporin A với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1%.
9. Chế phẩm theo phương án 8, còn chứa một loại được chọn từ nhóm bao gồm dietylen glycol monoethyl ete, CAPTEX 300 EP/NF, propylen glycol và polyetylen glycol.
10. Chế phẩm theo các phương án 1, 5, 8 và 9, còn chứa axit oleic.
11. Phương pháp ngăn ngừa rụng tóc ở bệnh nhân bao gồm việc dùng chế phẩm theo một phương án trong số các phương án 1, 5, 8 và 9 cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh.
12. Phương pháp theo phương án 11, trong đó bệnh nhân mắc chứng rụng tóc từng vùng và chế phẩm được dùng một lần mỗi ngày lên vùng da đầu bị rụng tóc.
13. Phương pháp theo phương án 12, trong đó chế phẩm được dùng hai lần mỗi ngày.
14. Phương pháp gây mọc lông tóc ở bệnh nhân bị rụng tóc, bao gồm việc dùng chế phẩm theo một phương án trong số các phương án 1, 5, 8 và 9 cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và phương pháp điều tiết giảm tế bào T thâm nhiễm vào vùng hành nang tóc.
15. Phương pháp theo phương án 14, trong đó bệnh nhân trải qua quá trình mọc lông tóc đến mức độ cao hơn bằng cách dùng chế phẩm theo một phương án trong số các phương án 1, 5, 8 và 9 so với khi bệnh nhân không dùng chế phẩm này.
16. Phương pháp theo các phương án 10 đến 15, trong đó chế phẩm duy trì tóc ở giai đoạn phát triển của tóc dài hơn so với khi chế phẩm này không được dùng.
17. Phương pháp theo phương án 14, trong đó bệnh nhân đảo ngược lượng tóc rụng đáng kể.
18. Phương pháp theo phương án 14, trong đó chế phẩm chứa 0,06% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích axit latanoprost và 0,08% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích xyclosporin A và dung môi được dụng và chất gia tăng thẩm.

19. Phương pháp làm mọc tóc trên da đầu của bệnh nhân, trong đó chế phẩm chứa 0,1% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost tự do và xyclosporin.
20. Phương pháp theo phương án 19, trong đó xyclosporin là xyclosporin A.
21. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa bimatoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và 0,05% đến 0,1% xyclosporin A và dietylen glycol monoethyl ete với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 1,0% đến 25,0%.
22. Chế phẩm để dùng làm mọc tóc chứa bimatoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và 0,05% đến 0,1% xyclosporin A và dietylen glycol monoethyl ete với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng từ 1,0% đến 15,0%.
23. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc hoặc để làm mọc tóc chứa latanoprost hoặc axit latanoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% và minoxidil hoặc minoxidil sulphat với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng từ 1,0% đến 7,0%.
24. Chế phẩm theo phương án 23 trong đó chế phẩm này có khoảng 0,1% hoặc 0,3% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost và khoảng 5,0% trọng lượng/trọng lượng minoxidil hoặc minoxidil sulphat.
25. Chế phẩm theo phương án 23 còn chứa một loại được chọn từ nhóm bao gồm rượu oleylic, etanol, axit oleic và dietylen glycol monoethyl ete.
26. Chế phẩm theo phương án 23 trong đó chế phẩm này có một được chọn từ nhóm bao gồm 0,1%, 0,2% hoặc 0,3% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost và một được chọn từ nhóm bao gồm 4,0%, 5,0%, 6,0% và 7,0% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat.
27. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc hoặc để làm mọc tóc chứa bimatoprost hoặc axit bimatoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,1% và minoxidil hoặc minoxidil sulphat với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích 1,0% đến 5,0%.

28. Chế phẩm theo phương án 27 trong đó chế phẩm này chứa một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm bimatoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích 0,1%, 0,2% và 0,3% và một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm minoxidil với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích 4,0%, 5,0%, 6,0% và 7,0%.
29. Chế phẩm theo phương án 27 còn chứa rượu oleylic, axit oleic hoặc etanol.
30. Chế phẩm theo phương án 27 còn chứa propylen glycol hoặc polyetylen glycol.
31. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc hoặc để làm mọc tóc chứa travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng 0,05% đến 0,5% và minoxidil hoặc minoxidil sulphat với trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích nằm trong khoảng từ 1,0% đến 7,0%.
32. Chế phẩm theo phương án 31, trong đó chế phẩm này có khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và khoảng 5,0% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat và ít nhất là 5% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích dietylen glycol monoetyl etc.
33. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 10 và 20 đến 32, trong đó chế phẩm này được bôi lên da dưới lông mày của bệnh nhân khiến cho lông mày phát triển.
34. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 10 và 20 đến 32, trong đó chế phẩm này được bôi lên mép mí mắt trên hoặc dưới của bệnh nhân để khiến cho lông mi phát triển.
35. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 32, trong đó chế phẩm này được bôi lên da dưới ria mép hoặc râu của bệnh nhân để khiến phần lông của ria mép hoặc râu phát triển.
36. Phương pháp chuyển hóa tóc tơ thành tóc trưởng thành bằng cách sử dụng chế phẩm theo các phương án 1 đến 10 và 21 đến 32 vào nơi có tóc tơ ở bệnh nhân.
37. Phương pháp chuyển tóc trung gian thành tóc trưởng thành bằng cách sử dụng chế phẩm theo phương án 23 vào nơi có tóc tơ ở bệnh nhân.
38. Phương pháp làm tăng ít nhất là một chỉ số được chọn trong số chiều dài, độ dày và mức độ màu của tóc bằng cách sử dụng chế phẩm theo phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 vào da đầu của bệnh nhân.

39. Chế phẩm theo phương án 23, 27, 31 hoặc 33, trong đó chế phẩm này là gel.
40. Chế phẩm theo phương án 39, trong đó gel được bôi lên lông mày với tần suất được chọn từ nhóm bao gồm một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày hoặc ba lần mỗi ngày.
41. Chế phẩm theo phương án 39, trong đó gel chứa ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm natri carboxymetyl xenluloza, axit hyaluronic hoặc carbodiimit và hoặc hỗn hợp của chúng.
42. Chế phẩm theo phương án 41, trong đó natri carboxymetyl xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm carboxymetyl xenluloza có độ nhớt thấp (90.000 dalton), độ nhớt trung bình (250.000 dalton) và độ nhớt cao (700.000 dalton) và/hoặc hỗn hợp của chúng.
43. Chế phẩm theo các phương án 40 và 41, trong đó gel được bôi lên lông mày một lần hoặc hai lần mỗi ngày.
44. Chế phẩm thứ nhất chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat, trong đó việc dùng chế phẩm này lên da dẫn đến hiện tượng bắt đầu nhanh hơn quá trình mọc lông tóc so với latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được bôi ở dạng phép điều trị đơn lẻ lên da và ở cùng nồng độ như ở chế phẩm thứ nhất.
45. Chế phẩm theo phương án 44, trong đó chế phẩm thứ nhất chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil có mặt ở cùng từng nồng độ riêng biệt như latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil đã được dùng riêng lẻ ở dạng điều trị đơn lẻ.
46. Chế phẩm theo các phương án 44 hoặc 45, trong đó chế phẩm này được bôi lên một nơi được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, da dưới lông mày, mép mí mắt trên, mép mí mắt dưới và mắt.
47. Chế phẩm thứ nhất chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat, trong đó việc dùng chế phẩm thứ nhất lên da dẫn đến hiện tượng mọc lông tóc tốt hơn so với latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được bôi lên da riêng lẻ ở dạng phép điều trị đơn lẻ ở cùng từng nồng độ riêng biệt như chúng tồn tại trong chế phẩm thứ nhất.
48. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 47, trong đó chế phẩm thứ nhất chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da đầu, da dưới lông mày, mép mí mắt trên, mép mí mắt dưới và mắt khiến mọc lông tóc dẫn đến một hiện tượng được chọn từ nhóm bao gồm tóc dài hơn so với latanoprost hoặc axit

latanoprost và minoxidil được dùng riêng lẻ ở dạng điều trị đơn lẻ ở cùng nồng độ như chúng tồn tại trong chế phẩm thứ nhất.

49. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 47 chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da khiến từng đường kính hoặc chu vi riêng rẽ của tóc lớn hơn so với chỉ riêng latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil được dùng riêng lẻ lên da ở cùng nồng độ như điều trị đơn lẻ.
50. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 47 chứa latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da khiến nồng độ melamin cao hơn ở từng sợi tóc so với dùng latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được dùng riêng lẻ lên da ở cùng nồng độ như điều trị đơn lẻ.
51. Chế phẩm thứ nhất chứa travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da dẫn đến mọc lông tóc tạo ra tóc dài hơn so với travoprost hoặc axit travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được dùng đơn lẻ, trong đó nồng độ của travoprost hoặc axit travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat ở cùng nồng độ so với điều trị đơn lẻ travoprost hoặc axit travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat.
52. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 51 chứa travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat trong đó việc dùng chế phẩm thứ nhất lên da dẫn đến hiện tượng mọc lông tóc tốt hơn so với travoprost hoặc axit travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được bôi lên da riêng lẻ ở dạng phép điều trị đơn lẻ ở cùng nồng độ riêng rẽ như chúng tồn tại trong chế phẩm thứ nhất.
53. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 51 chứa travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da khiến từng đường kính hoặc chu vi riêng rẽ của tóc lớn hơn so với travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được dùng riêng lẻ lên da như điều trị đơn lẻ ở cùng nồng độ riêng rẽ như chúng tồn tại trong chế phẩm thứ nhất.
54. Chế phẩm thứ nhất theo phương án 47 chứa travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat khi được bôi lên da khiến nồng độ melamin cao hơn từng sợi tóc so với cách dùng travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat được dùng riêng lẻ lên da ở cùng nồng độ như điều trị đơn lẻ.

55. Phương pháp kích thích mọc tóc trên da đầu bằng cách dùng lên da đầu chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54.
56. Phương pháp kích thích mọc tóc trên da đầu bằng cách dùng lên da đầu chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
57. Phương pháp kích thích nang lông để tăng mọc lông tóc và một hoặc nhiều tính chất được chọn từ nhóm bao gồm chiều dài của từng sợi tóc, đường kính hoặc chu vi của từng sợi tóc, mức độ sẫm màu của từng sợi tóc, hàm lượng melanin của từng sợi tóc, tăng tỷ lệ giữa tóc trưởng thành và tóc tơ trên mỗi inơ vuông da, và tăng tỷ lệ giữa tóc sẫm màu và tóc xám ở vùng dùng bao gồm việc dùng lên da của động vật có vú tại vị trí nang lông lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32, 39, 41 hoặc 42 hoặc các chế phẩm I đến XXXXX.
58. Phương pháp kích thích nang lông để tăng mọc lông tóc và một hoặc nhiều tính chất được chọn từ nhóm bao gồm chiều dài của từng sợi tóc, đường kính hoặc chu vi của từng sợi tóc, mức độ sẫm màu của từng sợi tóc, hàm lượng melanin của từng sợi tóc, tăng tỷ lệ giữa tóc trưởng thành và tóc tơ cho mỗi inơ vuông da, và tăng tỷ lệ giữa tóc sẫm màu và tóc xám ở vùng dùng bao gồm việc dùng lên da của động vật có vú tại vị trí nang lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
59. Phương pháp theo các phương án 57 và 58, trong đó chế phẩm này được bôi lên một được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lớp biểu bì dưới lông mày, mép mí mắt dưới, mép mí mắt trên và mặt.
60. Phương pháp làm gia tăng số lượng của tóc trưởng thành trên da bằng cách áp dụng lượng hữu hiệu trên da hoặc biểu bì của chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39, 41 hoặc 42 hoặc các chế phẩm I đến XXXXX.
61. Phương pháp làm gia tăng số lượng của tóc trưởng thành trên da đầu bằng cách dùng lượng hữu hiệu lên da của động vật có vú chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm một trong số của một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39, 41, 42 và 54 hoặc các chế phẩm I đến XXXXX.

62. Phương pháp chuyển tóc màu xám thành tóc màu tối hơn bằng cách dùng lượng hữu hiệu lên da của động vật có vú chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39, 41, 42 và 54 hoặc các chế phẩm I đến XXXXX.
63. Phương pháp chuyển tóc màu xám thành tóc màu tối hơn hoặc làm tăng hàm lượng melanin ở tóc bằng cách dùng lượng hữu hiệu lên da của động vật có vú gắn với nang lông chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
64. Phương pháp làm tăng hàm lượng melanin của từng sợi tóc bằng cách dùng lượng hữu hiệu lên da của động vật có vú gắn với nang lông của chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
65. Phương pháp làm tối màu của từng sợi tóc bằng cách dùng lượng hữu hiệu lên da của động vật có vú ở vùng da có tóc xám của chế phẩm chứa một chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
66. Phương pháp theo các phương án 64 và 65 trong đó phương pháp làm tăng hàm lượng melanin và hàm lượng keratin của từng sợi tóc.
67. Phương pháp làm tăng đường kính hoặc chu vi của từng sợi tóc bằng cách dùng lên da của động vật có vú gắn nang lông lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
68. Phương pháp làm tăng đường kính, chu vi hoặc chiều dài của từng sợi tóc bằng cách bôi vào nang lông lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa một loại được chọn từ nhóm bao gồm một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX.
69. Phương pháp theo các phương án 60 đến 68, trong đó chế phẩm này được bôi lên một nơi được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, da dưới lông mày, mép mí mắt trên, mép mí mắt dưới và mặt.
70. Phương pháp theo phương án 69, trong đó động vật có vú là người.

71. Phương pháp tránh rụng tóc ở bệnh nhân trải qua phương pháp hóa trị, bao gồm việc dùng chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm chế phẩm I đến XXXXX hoặc các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 32 hoặc 39 đến 54 và dùng phương án hoặc bôi chế phẩm vào một nơi được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lớp biểu bì dưới lông mày, mép mí mắt trên và mép mí mắt dưới hoặc mặt trước khi, trong khi hoặc sau khi hóa trị.
72. Phương pháp theo phương án 71, khi chế phẩm được dùng trước khi bệnh nhân trải qua liệu trình hóa trị để làm giảm lượng tóc rụng.
73. Phương pháp theo phương án 72, trong đó chế phẩm được dùng theo lịch trình được chọn từ nhóm bao gồm 45 ngày trước liệu trình hóa trị, 30 ngày trước liệu trình hóa trị, 25 ngày trước liệu trình hóa trị, 20 ngày trước liệu trình hóa trị, 15 ngày trước liệu trình hóa trị, 10 ngày trước liệu trình hóa trị và 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 và 1 ngày trước liệu trình hóa trị.
74. Phương pháp theo các phương án 72 hoặc 73, trong đó chế phẩm được dùng với tần suất được chọn từ nhóm bao gồm ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày và một lần mỗi ngày.
75. Phương pháp theo các phương án 71 đến 74, trong đó bệnh nhân rụng ít tóc hơn từ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt so với bệnh nhân không nhận chế phẩm trong cùng khoảng thời gian.
76. Phương pháp theo phương án 75, trong đó tóc từ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt là dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với bệnh nhân không nhận chế phẩm.
77. phương pháp theo phương án 75, trong đó tóc từ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt nhiều hơn về số lượng so với bệnh nhân không nhận chế phẩm.
78. Phương pháp theo phương án 71, trong đó chế phẩm được dùng trong khi bệnh nhân đang tiếp nhận liệu trình hóa trị.
79. Phương pháp theo phương án 78, trong đó chế phẩm được dùng với tần suất được chọn từ nhóm bao gồm ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày và một lần mỗi ngày vào ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt.

80. Phương pháp theo phương án 79, trong đó bệnh nhân rụng ít tóc hơn được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt so với bệnh nhân không dùng chế phẩm.
81. Phương pháp theo các phương án 78 và 79, trong đó tóc từ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt là dài hơn, sẫm màu hơn, nhiều hơn và dày hơn so với bệnh nhân không tiếp nhận điều trị.
82. Phương pháp theo các phương án 78 đến 81, trong đó bệnh nhân dùng chế phẩm trong khi tiếp nhận liệu trình hóa trị.
83. Phương pháp theo đoạn 82, trong đó bệnh nhân dùng chế phẩm sau khi đã hoàn thành liệu trình hóa trị.
84. Phương pháp theo phương án 83, trong đó bệnh nhân dùng chế phẩm vào khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm một tháng, hai tháng, ba tháng, bốn tháng, năm tháng, sáu tháng, bảy tháng, tám tháng, chín tháng, mười tháng, mười một tháng, mười hai tháng, mười ba tháng, mười bốn tháng, mười lăm tháng, mười sáu tháng, mười bảy tháng, mười tám tháng, mười chín tháng, hai mươi tháng, hai mươi một tháng, hai mươi hai tháng, hai mươi ba tháng và hai mươi tư tháng sau khi hoàn thành liệu trình hóa trị.
85. Phương pháp theo phương án 84, trong đó tóc từ ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt là dài hơn, sẫm màu hơn, nhiều hơn và dày hơn so với bệnh nhân không tiếp nhận điều trị sau liệu trình hóa trị.
86. Phương pháp theo phương án 84, trong đó dùng các chế phẩm I đến XXXXX hoặc các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 39 đến 54 vào một nơi được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt khiến tóc bước vào giai đoạn phát triển của tóc sớm hơn và/hoặc trong khoảng thời gian dài hơn so với khi bệnh nhân không dùng chế phẩm.
87. Phương pháp theo phương án 85, trong đó dùng chế phẩm vào một nơi được chọn từ nhóm bao gồm da đầu, lông mày, lông mi và mặt khiến tóc bước vào giai đoạn phát triển của tóc dài hơn so với khi bệnh nhân không dùng chế phẩm.
88. Sử dụng latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat kết hợp để điều trị rụng tóc ở bệnh nhân bị mắc tình trạng này.
89. Sử dụng theo phương án 88, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng

hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng hoặc trọng lượng/thể tích.

90. Sử dụng theo phương án 89, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ được chọn từ nhóm bao gồm 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% và 10% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
91. Sử dụng theo phương án 90, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, trọng lượng hoặc trọng lượng/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
92. Sử dụng theo phương án 90, trong đó latanoprost hoặc latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
93. Sử dụng theo phương án 90, trong đó latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,8% trọng lượng/thể tích và minoxidil có mặt ở nồng độ khoảng 4% trọng lượng/thể tích.
94. Sử dụng theo các phương án 88 đến 93, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
95. Sử dụng latanoprost hoặc axit latanoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat kết hợp để làm mọc tóc ở bệnh nhân.
96. Sử dụng theo phương án 95, trong đó bệnh nhân mắc chứng rụng tóc.
97. Sử dụng theo phương án 95, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
98. Sử dụng theo phương án 95, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 4% đến 7% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
99. Sử dụng theo phương án 95, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và

- minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 4% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
100. Sử dụng theo phương án 95, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
101. Sử dụng theo phương án 95, trong đó latanoprost hoặc axit latanoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
102. Sử dụng theo các phương án 88 đến 93 và 97 đến 100, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
103. Sử dụng travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat kết hợp dùng để điều trị rụng tóc ở bệnh nhân bị mắc tình trạng này.
104. Sử dụng phương án 103, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
105. Sử dụng theo phương án 103, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,07% đến 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 4% đến 7% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
106. Sử dụng theo phương án 103, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
107. Sử dụng theo phương án 103, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể

tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.

108. Sử dụng theo phương án 103, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
109. Sử dụng các phương án 103 đến 108, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
110. Sử dụng kết hợp travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat để làm mọc tóc ở bệnh nhân.
111. Sử dụng theo phương án 110, trong đó bệnh nhân mắc chứng rụng tóc.
112. Sử dụng theo phương án 111, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
113. Sử dụng theo phương án 111, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 4% đến 7% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
114. Sử dụng theo phương án 95, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
115. Sử dụng theo phương án 95, trong đó travoprost hoặc travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích.
116. Sử dụng theo phương án 95, trong đó travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,07% hoặc 0,08% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng

lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 4%, 5% hoặc 6% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích.

117. Sử dụng theo các phương án 103 đến 108, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
118. Sử dụng bimatoprost và minoxidil hoặc minoxidil sulphat kết hợp dùng để điều trị rụng tóc ở bệnh nhân bị mắc tình trạng này.
119. Sử dụng theo phương án 118, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích.
120. Sử dụng theo phương án 119, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 4% đến 7% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
121. Sử dụng theo phương án 118, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,2% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng, hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
122. Sử dụng theo phương án 90, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
123. Sử dụng theo phương án 90, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
124. Sử dụng theo các phương án 119 đến 123, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
125. Sử dụng kết hợp bimatoprost và minoxidil để làm mọc tóc ở bệnh nhân.
126. Sử dụng theo phương án 95, trong đó bệnh nhân mắc chứng rụng tóc.

127. Sử dụng theo phương án 119, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,08% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 2% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
128. Sử dụng theo phương án 127, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,08% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 4% đến 7% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
129. Sử dụng theo phương án 95, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,9% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 4% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
130. Sử dụng theo phương án 127, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
131. Sử dụng theo phương án 127, trong đó bimatoprost có mặt ở nồng độ khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích và minoxidil hoặc minoxidil sulphat có mặt ở nồng độ khoảng 4% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
132. Sử dụng các phương án 126 đến 131, trong đó rụng tóc ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm tóc trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.
133. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa khoảng 0,05% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng hoặc thể tích của trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích của một chất được chọn từ nhóm bao gồm latanoprost và axit latanoprost và 1% đến 8% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích minoxidil.
134. Chế phẩm theo phương án 133, trong đó chế phẩm này chứa khoảng 0,3% trọng lượng/thể tích, trọng lượng hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost và khoảng 5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat.

135. Chế phẩm theo phương án 133, trong đó chế phẩm này có khoảng 0,07% trọng lượng/thể tích, trọng lượng hoặc thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost và khoảng 4% đến 6% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat.
136. Chế phẩm theo phương án 133, trong đó chế phẩm này còn chứa rượu oleylic hoặc etanol.
137. Chế phẩm theo phương án 136, trong đó chế phẩm này còn chứa propylen glycol.
138. Chế phẩm theo phương án 133, trong đó rụng tóc là do hói (rụng tóc do androgen).
139. Chế phẩm theo phương án 137 trong đó rụng tóc là do chứng rụng tóc từng vùng.
140. Chế phẩm theo phương án 137, trong đó chế phẩm này còn chứa axit axetic được chọn từ nhóm bao gồm polysorbate 60 và rượu polyoxyetylen laurylic.
141. Chế phẩm theo phương án 134, trong đó chế phẩm này còn chứa axit axetic được chọn từ nhóm bao gồm polysorbate 60 và rượu polyoxyetylen laurylic.
142. Chế phẩm theo phương án 137, trong đó chế phẩm này còn chứa etanol và ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol và polysorbate 80.
143. Chế phẩm theo phương án 142 trong đó etanol có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 25% đến 50% trọng lượng/thể tích.
144. Chế phẩm theo phương án 143, trong đó chế phẩm này còn chứa rượu oleylic.
145. Chế phẩm theo phương án 144, trong đó chế phẩm này còn chứa dietylen glycol monoethyl etc.
146. Chế phẩm theo phương án 134, trong đó chế phẩm này còn chứa etanol, propylen glycol, nước và ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzylic, axit oleic, rượu oleylic và rượu polyoxyetylen laurylic.
147. Chế phẩm theo phương án 135, trong đó chế phẩm này chứa etanol, propylen glycol, polysorbat, nước và ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit oleic và rượu oleylic.
148. Chế phẩm theo phương án 147, trong đó chế phẩm này chứa axit axetic nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.

149. Chế phẩm theo phương án 147, trong đó chế phẩm này chứa propylen glycol nằm trong khoảng từ 5% đến 60% trọng lượng/thể tích, trọng lượng/trọng lượng hoặc thể tích/thể tích.
150. Chế phẩm theo phương án 133, trong đó chế phẩm này chứa etanol, propylen glycol, polysorbat, nước và ít nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit oleic và rượu oleylic.
151. Phương pháp làm mọc tóc trên da đầu bằng cách dùng chế phẩm theo phương án 134 vào da đầu ít nhất một lần mỗi ngày, trong đó vùng da đầu nơi chế phẩm được dùng sẽ mọc tóc đến mức độ cao hơn vùng da đầu không tiếp nhận chế phẩm.
152. Phương pháp làm mọc tóc bao gồm việc dùng chế phẩm theo phương án 135 lên da, trong đó chế phẩm khiến tóc đang trong giai đoạn thoái triển của tóc ở vùng dùng vào da đầu bước vào giai đoạn phát triển của tóc sớm hơn so với vùng da đầu không tiếp nhận chế phẩm.
153. Phương pháp làm gia tăng mức độ sinh trưởng của móng hoặc điều trị bệnh hội chứng móng dễ gãy ở bệnh nhân mắc phải, bao gồm việc cho bệnh nhân dùng chế phẩm được chọn từ các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 35 đến 54 và các chế phẩm I đến XXXXX qua đường khu trú được dùng lên móng tay hoặc lớp biểu bì của bệnh nhân ít nhất một lần mỗi ngày.
154. Phương pháp theo phương án 153, trong đó phương pháp có thể dùng để điều trị rối loạn của móng chân hoặc móng tay được chọn từ nhóm bao gồm bệnh vẩy nến ở móng, chứng loạn dưỡng móng liên quan đến bệnh vẩy nến, hội chứng móng dễ gãy, làm tăng chiều dài và độ dày của móng, bệnh viêm móng có mủ, chứng viêm cong móng, chứng teo do viêm móng có mủ, chứng móng mọc đâm vào khớp, chứng loạn dưỡng ở móng, chứng dày cong móng, bong móng, chứng mất móng, chứng dày móng, bệnh nấm móng, chứng ròn nẻ móng, chứng móng bị nấm lông, lớp sừng mọc dày trên móng, chứng móng và ngón rụng, bệnh viêm quanh móng, bệnh nhiễm pseudomonas, móng thịt và móng đảo móng thịt, chứng móng lòng thuyền, khối tụ máu dưới móng hoặc chấn thương khác đối với móng, thiếu axit folic, hội chứng móng đốm trắng, hội chứng móng và xương bánh chè, mặt móng có lẫn sợi đen từ nền đến đầu móng, thiếu protein, hội chứng móng dễ gãy và bong, móng bị tổn thương do metyl metacrylat, thiếu vitamin C, thiếu vitamin, móng nhiễm trùng do nấm thực vật, móng mỏng liên quan

- đến liken phẳng, bệnh Raynaud, chảy máu liên quan đến bệnh viêm đa khớp dạng thấp, chứng dòng Beau, và chứng dòng Mee liên quan đến một số loại ngộ độc nhất định.
155. Phương pháp kích thích tạo melanin ở các tế bào biểu bì ở các tế bào trong và xung quanh hoặc gần nang lông trong khi đồng thời gây ra mọc lông tóc bằng cách dùng một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 35 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX lên nang lông, nơi mà các tế bào biểu bì sẽ tham gia vào quá trình tạo melanin với khởi đầu nhanh hơn không so với phương án nào trong số các phương án hoặc các chế phẩm được dùng lên nang lông.
156. Phương pháp theo phương án 155, trong đó hạt melanin ở các tế bào biểu bì sản sinh nhiều melanin hơn không so được với phương án nào trong số các phương án hoặc các chế phẩm được dùng tại chỗ lên nang lông.
157. Phương pháp theo phương án 155, trong đó hạt melanin ở các tế bào biểu bì sản sinh nhiều hơn một loại được chọn từ nhóm bao gồm eumelanin đen, eumelanin nâu, pheomelanin vàng và pheomelanin đỏ nâu không so được với phương án nào trong số các phương án hoặc các chế phẩm được bôi lên nang lông.
158. Phương pháp làm sinh trưởng tóc, trong đó dùng một loại được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là sẫm màu hơn không so với chế phẩm nào được dùng.
159. Phương pháp theo phương án 158, trong đó dùng một loại được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là sẫm màu hơn so với cùng các chế phẩm theo các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 nhưng trong đó bimatoprost được thay cho latanoprost ở từng phương án riêng rẽ và ở cùng nồng độ.
160. Phương pháp theo phương án 158, trong đó dùng một loại được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là sẫm màu hơn so với cùng các chế phẩm theo các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101, nhưng trong đó travoprost được thay cho latanoprost ở từng phương án riêng rẽ và ở cùng nồng độ, vào nang lông.

161. Phương pháp kích thích tạo sừng ở tế bào sừng ở các tế bào trong và xung quanh hoặc gần nang lông trong khi đồng thời gây ra mọc lông tóc bằng cách dùng một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 35 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX vào nang lông, mà ở đó tế bào sừng sẽ tham gia vào quá trình tạo sừng với khởi đầu nhanh hơn và/hoặc khoảng thời gian dài hơn không so với phương án nào trong số các phương án hoặc các chế phẩm được phun.
162. Phương pháp theo phương án 161, trong đó tế bào sừng sản sinh lông tóc mà là dày hơn hoặc to hơn về đường kính và/hoặc chu vi không so với phương án nào trong số các phương án hoặc các chế phẩm được dùng tại chỗ lên nang lông.
163. Phương pháp làm sinh trưởng tóc, trong đó dùng một loại được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là một loại được chọn từ nhóm bao gồm dày hơn, dài hơn, to hơn về đường kính và to hơn về chu vi không so được với chế phẩm nào được dùng.
164. Phương pháp theo phương án 163, trong đó việc áp dụng một phương án được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là một loại được chọn từ nhóm bao gồm dày hơn, dài hơn, to hơn về đường kính và to hơn về chu vi so với cùng các chế phẩm theo các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101, nhưng trong đó bimatoprost được thay cho latanoprost ở từng phương án riêng rẽ và ở cùng nồng độ.
165. Phương pháp theo phương án 163, trong đó việc áp dụng một phương án được chọn từ nhóm bao gồm các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 khiến mọc lông tóc mới mà là một loại được chọn từ nhóm bao gồm dày hơn, dài hơn, to hơn về đường kính và to hơn về chu vi so với cùng các chế phẩm theo các phương án 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 đến 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 đến 93, 95, 97 đến 101 nhưng trong đó travoprost được thay cho latanoprost ở từng phương án riêng rẽ và ở cùng nồng độ.

166. Phương pháp làm tăng mức độ mọc lông tóc bằng cách áp dụng một trong số các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 35 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX lên nang lông và dùng bức xạ hồng ngoại cho nang lông.
167. Phương pháp theo phương án 166, trong đó bức xạ hồng ngoại được dùng sau khi các phương án 1 đến 10 hoặc 21 đến 31 hoặc 35 đến 54 hoặc một trong số các chế phẩm I đến XXXXX được bôi lên nang lông.
168. Phương pháp theo phương án 167, trong đó bức xạ hồng ngoại được dùng từ phía trên nang lông bằng dụng cụ trong khoảng thời gian được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 và 24 giờ.
169. Chế phẩm chứa tafluprost và minoxidil.
170. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa khoảng 0,05% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích tafluprost và 1% đến 5% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích minoxidil.
171. Chế phẩm theo các phương án 169 và 170, trong đó chế phẩm này còn chứa polyetylen glycol hoặc propylen glycol và etanol.
172. Chế phẩm theo các phương án 169, 170 và 171, trong đó chế phẩm này còn chứa 0,1% trọng lượng/thể tích tafluprost và 5% trọng lượng/thể tích minoxidil.
173. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa tafluprost và finasterit.
174. Chế phẩm theo phương án 173 chứa 0,05% trọng lượng/thể tích đến 0,3% trọng lượng/thể tích tafluprost và 0,05% trọng lượng/thể tích đến 0,3% trọng lượng/thể tích finasterit.
175. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc chứa tafluprost và xyclosporin.
176. Chế phẩm theo phương án theo phương án 175, trong đó chế phẩm này chứa 0,05% đến 0,1% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích tafluprost và 0,05% đến 0,1% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích xyclosporin.
177. Chế phẩm theo phương án 176, trong đó xyclosporin là xyclosporin A.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là hình ảnh giải phẫu học của nang lông bao gồm cả mô xung quanh;

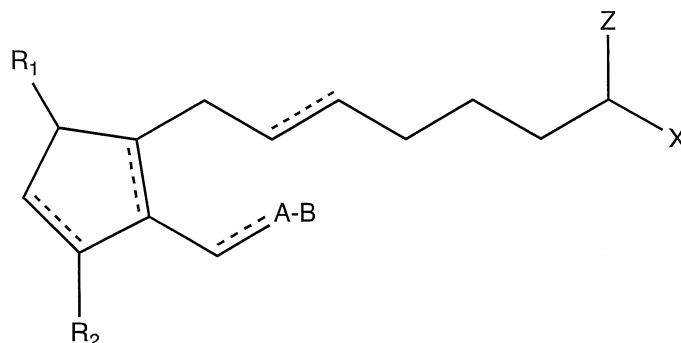
Hình 2 thể hiện các pha khác nhau của quá trình sinh trưởng của lông tóc;
 Hình 3 là cơ chế hoạt động đề xuất của một trong số các chế phẩm theo sáng chế;
 Hình 4 thể hiện quá trình sinh trưởng lông tóc ở bệnh nhân nữ 46 tuổi dùng chế phẩm XX, tiếp theo là chế phẩm XVIII; và,
 Hình 5 thể hiện quá trình sinh trưởng lông tóc ở bệnh nhân nam 53 tuổi dùng chế phẩm XX, tiếp theo là chế phẩm XVIII.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Các chất tương tự prostaglandin

Các chất tương tự prostaglandin theo sáng chế bao gồm latanoprost, travoprost, uenoprost isopropyl este, các dạng axit tự do của các hợp chất này và các chất tương tự khác của prostaglandin đã biết trong tài liệu. Bimatoprost là prostamit và không là chất tương tự prostaglandin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được thể hiện chung bằng công thức I:



trong đó các liên kết nét đứt biểu thị liên kết đơn hoặc liên kết đôi mà có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans, A là gốc alkylen hoặc alkenylen có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, mà gốc có thể bị ngắt bởi một hoặc nhiều gốc oxit và thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, oxo, alkyloxy hoặc alkylcarboxy, trong đó gốc alkyl này chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon;

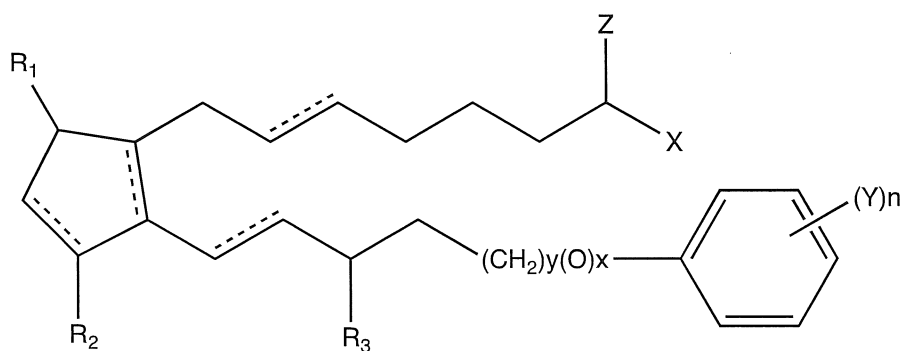
B là gốc xycloalkyl có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, hoặc perflometyl, hoặc gốc aryl, chọn từ nhóm bao gồm các gốc hydrocarbyl aryl và heteroaryl có từ bốn đến mười nguyên tử cacbon trong đó nguyên tử khác loại có thể được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử nitơ, oxy,

halogen, ví dụ flo, gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon và tùy ý được thế bằng halogen, và các nguyên tử lưu huỳnh;

X là gốc được chọn từ nhóm bao gồm $-O(R^4)$ và $-N(R^4)_2$ trong đó R^4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-CH_3$, gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng H hoặc $-CH_3$, R^5-C- hoặc R^5-O-C- , trong đó R^5 là gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon;

Z là $=O$ hoặc thể hiện 2 gốc hydro; một trong số R_1 và R_2 là $=O$, $-OH$ hoặc nhóm $-O-(CO)R_6$, và nhóm còn lại là $-OH$ hoặc $-O(CO)R_6$, hoặc R_1 là $=O$ và R_2 là H, trong đó R_6 là nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc $-(CH_2)_m-R_7$, trong đó m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và R_7 là gốc xycloalkyl, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbyl aryl hoặc heteroaryl, như được định nghĩa trên đây, hoặc muối được dựng của chúng, tuy nhiên với điều kiện rằng khi B không được thế bằng gốc chứa nguyên tử khác loại đối xứng, và Z là $=O$, thì X không là $-OR^4$. Tức là gốc xycloalkyl hoặc hydrocarbyl aryl hoặc heteroaryl không được thế bằng gốc đối xứng có nguyên tử khác với cacbon hoặc hydro.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được thể hiện bằng công thức chung II dưới đây:



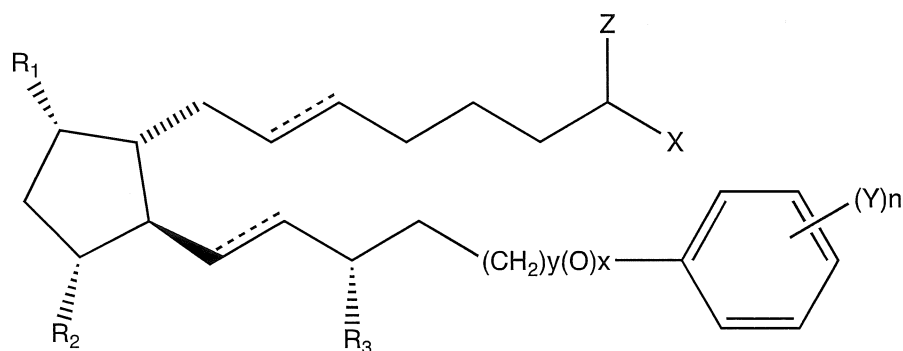
trong đó các liên kết nét đứt biểu thị liên kết đơn hoặc liên kết đôi mà có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans, trong đó Y là 0 hoặc 1, x bằng 0 hoặc 1 và cả x và y đều không bằng 1, Y là gốc được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, ví dụ flo, clo, v.v., nitro, amino, thiol, hydroxy, alkyloxy, alkylcarboxy, halogen alkyl được thế như perflometyl, perfloetyl và perflopropyl, trong đó gốc alkyl này chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và n bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng

từ 1 đến 3 và R_3 là $=O$, $-OH$ hoặc $-O(CO)R_6$ trong đó R_6 là như được xác định trên đây. Tốt hơn là, n bằng 1 hoặc 2.

X là gốc được chọn từ nhóm bao gồm $-O(R^4)$ và $-N(R^4)_2$ trong đó R^4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-CH_3$, gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng H hoặc $-CH_3$, R^5-C- hoặc R^5-O-C- , trong đó R^5 là gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon;

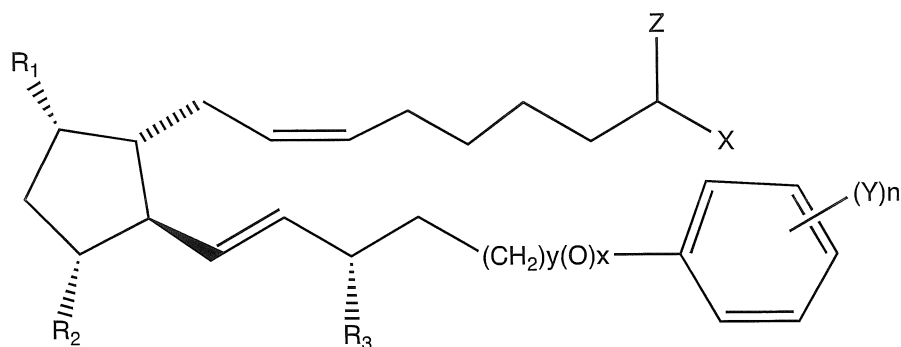
Z là $=O$ hoặc thể hiện 2 gốc hydro; một trong số R_1 và R_2 là $=O$, $-OH$ hoặc nhóm $-O-(CO)R_6$, và gốc còn lại là $-OH$ hoặc $-O(CO)R_6$, hoặc R_1 là $=O$ và R_2 là H , trong đó R_6 là nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc $-(CH_2)_mR_7$ trong đó m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và R_7 là gốc xycloalkyl, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbonyl aryl hoặc heteroaryl, như được định nghĩa trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, tuy nhiên với điều kiện rằng khi B không được thế bằng gốc chứa nguyên tử khác loại đối xứng, và Z là $=O$, thì X không là $-OR^4$. Tức là gốc xycloalkyl hoặc hydrocarbonyl aryl hoặc heteroaryl không được thế bằng gốc đối xứng có nguyên tử khác với cacbon hoặc hydro.

Các hợp chất còn có thể được thể hiện bởi công thức chung (III).

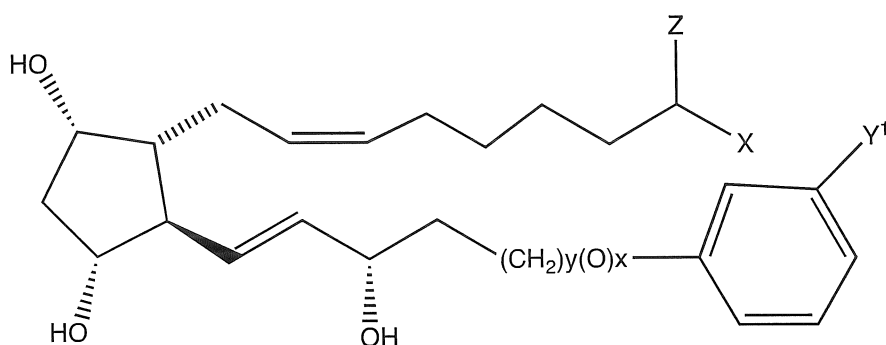


Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được thể hiện bởi công thức chung (IV):

25



hoặc được thể hiện bởi công thức chung V:



Ở tất cả các công thức nêu trên, đường nét chấm trên các liên kết giữa cacbon 5 và 6 (C-5), giữa cacbon 13 và 14 (C-13), giữa cacbon 8 và 12 (C-8), và giữa cacbon 10 và 11 (C-10), biểu thị liên kết đơn hoặc liên kết đôi mà có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans. Nếu hai đường nét liên được sử dụng thì nó biểu thị cấu hình cụ thể cho liên kết đôi đó. Các đường nét bóng ở vị trí C-9, C-11 và C-15 biểu thị cấu hình α . Nếu vẽ cấu hình β , đường hình tam giác đặc sẽ được sử dụng.

y bằng 0 hoặc 1, x bằng 0 hoặc 1 và cả x và y đều không bằng 1, Y là gốc được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, ví dụ flo, clo, v.v., nitro, amino, thiol, hydroxy, alkyloxy, alkyl-carboxy, halogen alkyl được thể như perflometyl, perfloetyl và perflopropyl, trong đó gốc alkyl này chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon, v.v. và n bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và R_3 là =O, -OH hoặc -O(CO) R_6 trong đó R_6 là như được xác định trên đây. Tốt hơn là, n bằng 1 hoặc 2.

X là gốc được chọn từ nhóm bao gồm -O(R^4) và -N(R^4)₂, trong đó các R^4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CH₃, gốc alkyl thấp có từ

một đến sáu nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng H hoặc -CH_3 , $\text{R}^5\text{-C-}$ hoặc $\text{R}^5\text{-O-C-}$, trong đó R^5 là gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon;

Z là =O hoặc thể hiện 2 gốc hydro; một trong số R_1 và R_2 là =O , -OH hoặc nhóm -O- $(\text{CO})\text{R}_6$, và gốc còn lại là -OH hoặc -O(CO)R_6 , hoặc R_1 là =O và R_2 là H, trong đó R_6 là nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{R}_7$, trong đó m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và R_7 là gốc xycloalkyl, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbyl aryl hoặc heteroaryl, như được định nghĩa trên đây, hoặc muối được dung của chúng, tuy nhiên với điều kiện rằng khi B không được thế bằng gốc chứa nguyên tử khác loại đối xứng, và Z là =O , thì X không là -OR^4 . Tức là gốc xycloalkyl hoặc hydrocarbyl aryl hoặc heteroaryl không được thế bằng gốc đối xứng có nguyên tử khác với cacbon hoặc hydro.

Ở các hợp chất được dùng theo sáng chế, các hợp chất có các phần tử thế C-9 hoặc C-11 hoặc C-15 ở dạng cấu hình α hoặc β được dự định theo sáng chế. Như đã nêu trên, ở tất cả các công thức theo sáng chế, các phần gắn nét đứt vào nhân xyclopentan biểu thị các phần tử thế ở dạng cấu hình α . các phần gắn đường nét liền đậm vào nhân xyclopentan biểu thị các phần tử thế ở dạng cấu hình β . Ngoài ra, các phần gắn nét đứt hydroxyl hoặc phần khác tử thế vào nguyên tử cacbon C-11 và C-15 biểu thị cấu hình α .

Nhằm mục đích của sáng chế, trừ khi bị giới hạn hơn nữa, thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có từ một đến mười nguyên tử cacbon, thuật ngữ "xycloalkyl" để chỉ nhóm xycloalkyl có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, thuật ngữ "aryl" để chỉ nhóm aryl có từ bốn đến mười nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no" được dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no hoặc không no, có từ một đến 6, tốt hơn là một đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm này bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl có chiều dài thích hợp, và tốt hơn nếu là alkyl, ví dụ metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hoặc hexyl, hoặc dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa về R_6 có thể bao gồm thành phần có vòng, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{R}_7$, trong đó n bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, R_7 là nhân béo có khoảng từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, hoặc nhân thơm hoặc nhân thơm khác loại. Thuật ngữ "nhân béo" có thể là no hoặc không

no, và tốt hơn nếu là nhân no có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, bao gồm cả hai đầu cuối. Là nhân thơm, tốt hơn nếu R₇ là phenyl, và các nhân dị thơm có oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại, tức là R₇ có thể là thienyl, furanyl, pyridyl, v.v.. Tốt hơn nếu m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

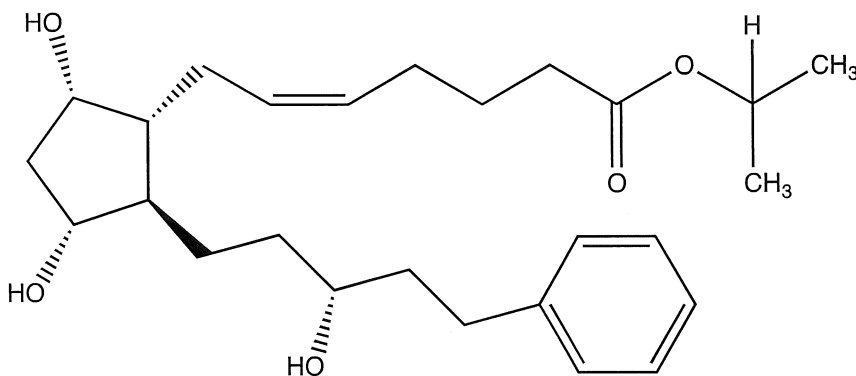
Z là =O hoặc thể hiện hai nguyên tử hydro.

X có thể được chọn từ nhóm bao gồm -O(R⁴) và -N(R⁴)₂ trong đó R⁴ có thể là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -CH₃, gốc alkyl thấp có từ

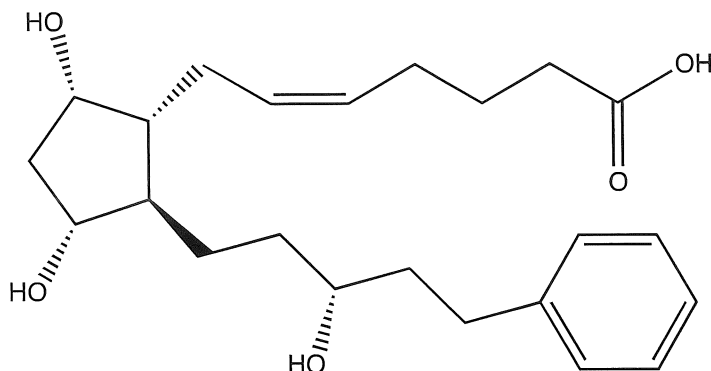
một đến sáu nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng H hoặc -CH₃, R⁵ — $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ — hoặc R⁵ — O — $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ —, trong đó R⁵ là gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon.

1) Latanoprost

Latanoprost có cấu trúc dưới đây:



Latanoprost là chất tương tự prostaglandin và trên thực tế là tiền dược chất trong đó dạng axit của nó (axit latanoprost) có hoạt tính sinh học:



Latanoprost là isopropyl este, và là tiền dược chất mà chuyển thành axit latanoprost tự do nhờ axit r[(3*R*)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]xyclopentyl]hept-5-enoic. Dạng axit tự do của latanoprost hiệu nghiệm hơn latanoprost hai trăm lần khi dùng làm phối tử thụ thể FP cho thụ thể FP tái tổ hợp của người. Axit latanoprost tự do là chất chủ vận thụ thể FP hiệu nghiệm với EC₅₀ bằng 3,6nM đối với các thụ thể FP của người, mà là gấp hai lần hiệu lực của PGF_{2α}. Hiệu lực của các este tương tự PG dùng để điều trị bệnh tăng nhãn áp hoặc IOP tăng cao tương quan chặt chẽ với ái lực liên kết thụ thể FP của axit tự do. Các dạng khác của latanoprost mà có thể được dùng theo sáng chế bao gồm 15-keto latanoprost, 15(*S*)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d₄, latanoprost lactol và latanoprost etyl amit-d₄.

Latanoprost là phân tử mà hòa tan kém trong nước nhưng thường hòa tan trong chất béo. Latanoprost hòa tan trong chất béo nhiều hơn bimatoprost. Nếu cần dung dịch không chứa dung môi hữu cơ chứa latanoprost, nó có thể được điều chế bằng cách làm bay hơi metyl axetat và hòa tan một cách trực tiếp dầu nguyên chất trong dung dịch đậm chứa nước. Độ hòa tan của latanoprost trong PBS (độ pH=7,2) là khoảng 50μg/ml. Để hòa tan tối đa trong dung dịch đậm chứa nước, trước hết latanoprost nên được hòa tan trong etanol hoặc propylen glycol và sau đó được pha loãng bằng dung dịch đậm chứa nước được chọn. Latanoprost có độ hòa tan 400μg/ml trong dung dịch chứa etanol:PBS theo tỷ lệ 1:4 (độ pH=7,2) bằng cách áp dụng phương pháp này. Trong dung dịch nước có tính axit hoặc tính kiềm, latanoprost là ổn định không lâu hơn 48 giờ và thấy rằng nó là ổn định trong dung dịch nước trung tính đến một tháng ở nhiệt độ trong phòng. Latanoprost là isopropyl este của 17-phenyl-13,14-dihydro prostaglandin F_{2a} (17-phenyl-13,14-dihydro PGF_{2a}).

Có thể đạt được mức độ hòa tan đủ ngay cả ở nồng độ cao nhất (5%) mà có thể được dùng trong propylen glycol, metanol, etanol và 2-propanol. Hơn thế nữa, đã lưu ý thấy rằng latanoprost có thể được hòa tan trong tác nhân thích hợp hòa tan như rượu (propylen glycol,

metanol, etanol, 2-propanol) và đồng dung môi khác như một số rượu thơm và rượu polyhydric (rượu xetylic, rượu stearyllic, rượu benzylic, glyxeryl mono-oleat, POE stearat, rượu polyoxyetylen laurylic, 1-3butylen glycol, glyxerol).

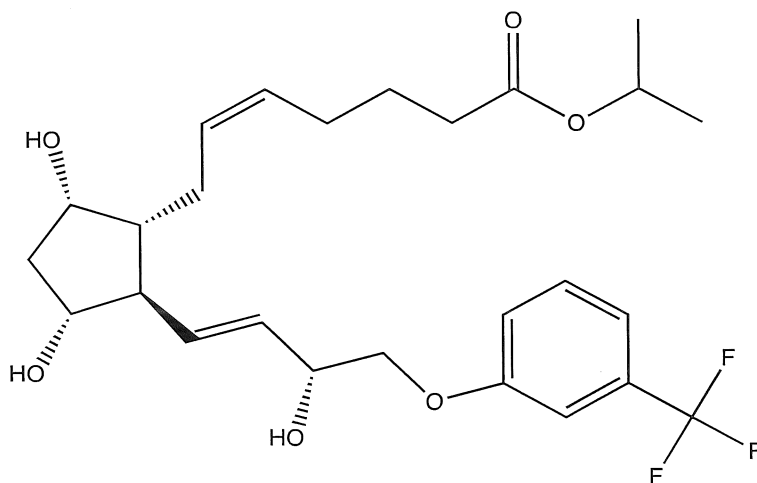
Latanoprost kể cả 15-keto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế ở các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%; 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Latanoprost, kể cả 15-keto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất tương tự khác của prostaglandin. Latanoprost kể cả 15-keto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với minoxidil hoặc minoxidil sulphat khu trú hoặc finasterit tại chỗ hoặc qua đường miệng. Latanoprost, kể cả 15-keto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với xyclosporin có công thức I, II và III.

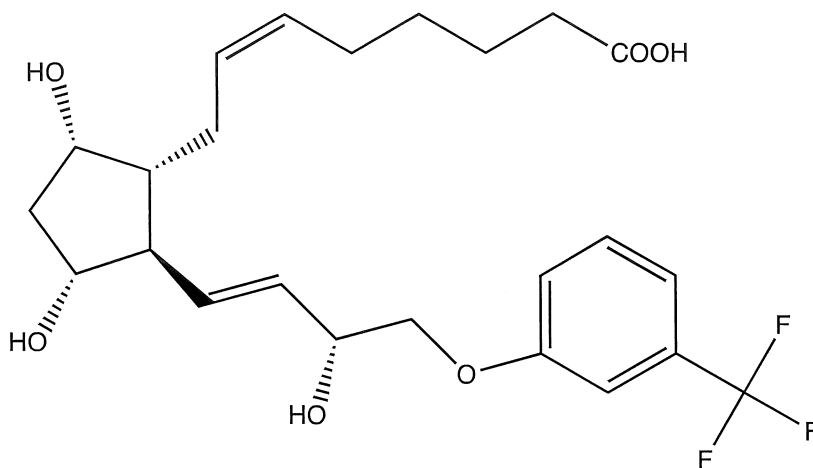
2) Travoprost

Travoprost là chất tương tự prostaglandin F tổng hợp và isopropyl este của axit tự do có hoạt tính sinh học. Tên hóa học của nó là 1-metyyletyl este của axit [1R [1 α (Z),2 β (1E,3R*),3 α ,5-

α]]-7-[3,5-đihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3(triflometyl)phenoxy]-1-butenyl]xyclopentyl]-5-heptenoic. Nó có công thức phân tử $C_{26}H_{35}F_3O_6$ và phân tử lượng 500,55:



Axit tự do của travoprost có cấu trúc dưới đây:



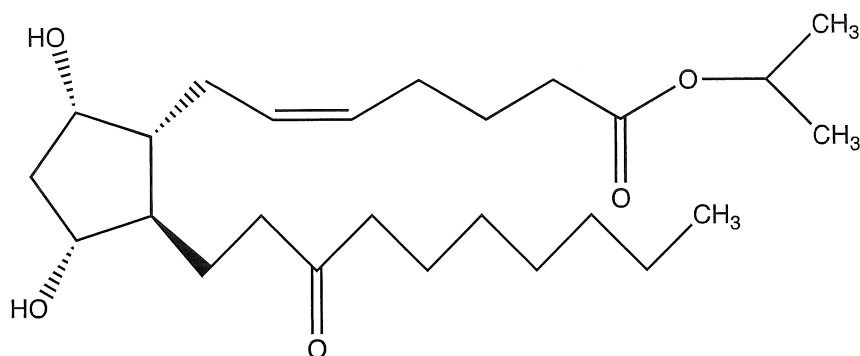
Travoprost và dạng axit tự do của travoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế ở các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%; 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%,

10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

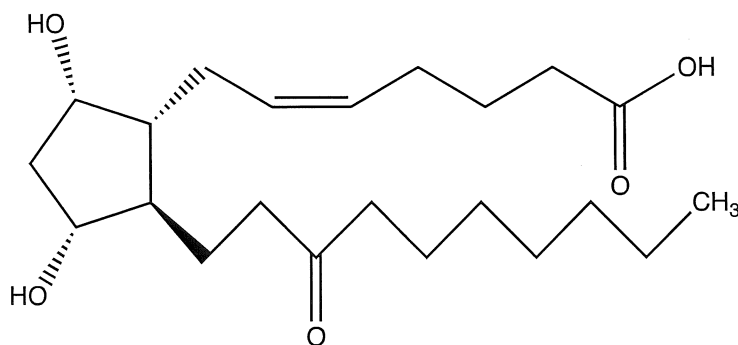
Travoprost và dạng axit tự do của travoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất tương tự khác của prostaglandin hoặc các hợp chất làm mọc lông tóc khác. Travoprost và dạng axit tự do của travoprost có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với minoxidil hoặc minoxidil sulphat khu trú hoặc finasterit tại chỗ hoặc qua đường miệng. Travoprost và dạng axit tự do của travoprost có thể được kết hợp với xyclosporin công thức I, II hoặc III.

3) Uenoproston isopropyl este

Uenoproston isopropyl este có cấu trúc dưới đây:



Uenoproston isopropyl este là tiền dược chất mà chuyển thành uenoproston ở dạng axit tự do mà có cấu trúc dưới đây:

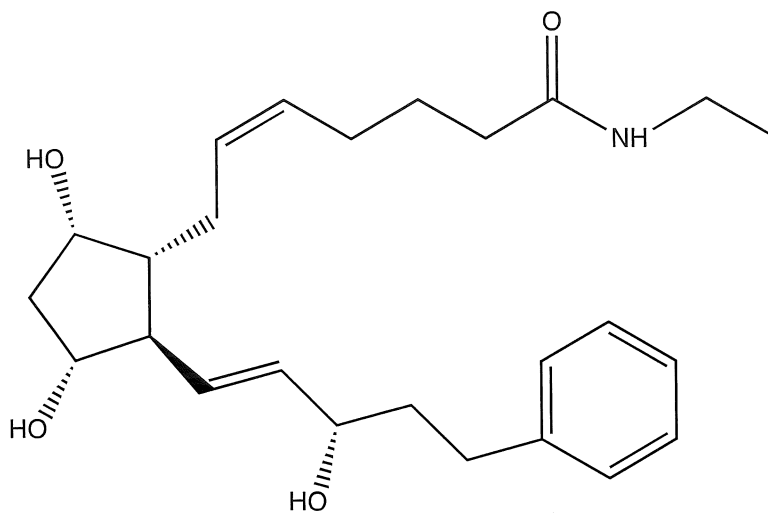


Đã thấy rằng mặc dù uenoproston ở dạng isopropyl este và uenoproston ở dạng axit tự do có hiệu quả làm giảm nhãn áp, chúng lại gây không mọc lông tóc và trên thực tế có thể ức chế quá trình mọc lông tóc (xem tài liệu: McCarey B. E., Kapik B. M., Kane F. E. [2004]). Tỷ lệ thấp của nhiễm sắc tố mỏng mắt và các thay đổi ở lông mi ở hai thử nghiệm lâm sàng đã được ngẫu nhiên

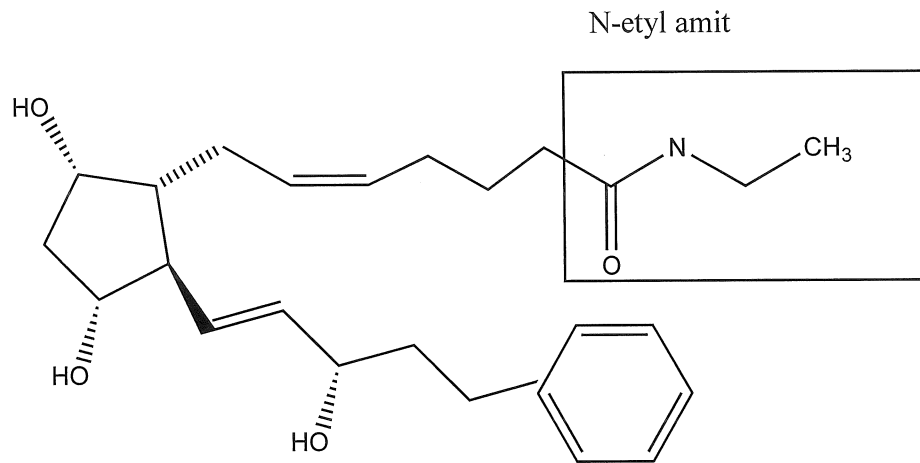
hóa được thông báo với uenoproston isopropyl 0,15%. (xem tài liệu: *Ophthalmology* 111, 1480–1488). Điều này thể hiện tính không lường của các chất tương tự prostaglandin để dùng làm mọc tóc và rằng nhiều chất tương tự prostaglandin không làm mọc tóc và có thể ức chế quá trình mọc lông tóc.

4) Bimatoprost

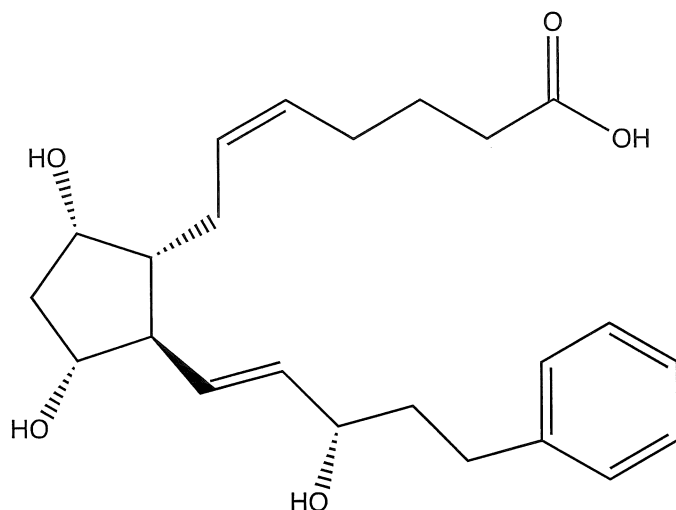
Bimatoprost là prostamit từ nhóm bao gồm các lipit sinh học, mà liên quan đến prostaglandin, nhưng chứa nhóm etanolamit đầu tận cùng và mà hướng đích đến các thụ thể khác hơn là các chất tương tự prostaglandin như latanoprost hoặc travoprost. Về mặt kỹ thuật, bimatoprost không được xem là chất tương tự prostaglandin nhưng là prostamit. Bimatoprost có thể được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Bimatoprost không là tiền dược chất và không được chuyển đổi thành hợp chất khác hoặc tin rằng chỉ với lượng ít (dưới 5%) được chuyển đổi thành bimatoprost ở dạng axit tự do. Bimatoprost khác các hợp chất khác ở chỗ nó là amit:



Trong khi có bimatoprost ở dạng axit tự do:



Tin rằng bimatoprost thể hiện hoạt tính sinh học như tác nhân làm mọc lông tóc ở dạng etyl amit và không ở dạng axit tự do. Điều này là trái với latanoprost và travoprost, mà là các tiền dược chất và thể hiện tác dụng sinh lý của chúng đối với các thụ thể khác nhau hơn là bimatoprost mà chính điều này minh họa việc không dự đoán trước được về tác dụng của bimatoprost, latanoprost, travoprost và uenoproston isopropyl este khi được sử dụng nhằm kích thích mọc lông tóc. Bimatoprost và latanoprost có độ hòa tan và các tính chất dược lý khác nhau đáng kể. Các dạng muối của bimatoprost bao gồm dạng muối tromethamin. Ví dụ, LUMIGAN® 0,03% trọng lượng/thể tích, dung dịch tại chỗ để làm giảm nhãn áp bị tăng và điều trị bệnh tăng nhãn áp, là ứng dụng được cấp phép đầu tiên của bimatoprost, có nồng độ bimatoprost lâm sàng là 0,03% trọng lượng/thể tích. XALATAN®, dung dịch tại chỗ để làm giảm nhãn áp bị tăng và

điều trị bệnh tăng nhãn áp, là ứng dụng được cấp phép đầu tiên của latanoprost, có nồng độ lâm sàng 0,005% trọng lượng/thể tích.

Hoạt động của prostamit như bimatoprost bao gồm các cơ chế khác với các đáp ứng gián tiếp qua thụ thể prostanoit FP với các phối tử như latanoprost và travoprost. Đã thấy rằng tác dụng của bimatoprost ở khi có mô hình tăng nhãn của bệnh tăng nhãn áp là tác dụng cộng thêm của latanoprost (*"Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in Glaucomatous Monkey Eyes"*, Gagliuso *et al.*, 2004). Các khác biệt về mặt dược lý giữa latanoprost và bimatoprost đã được thể hiện. Đã thấy một số bệnh nhân mắc bệnh tăng nhãn áp mà không đáp ứng với latanoprost thì lại đáp ứng với bimatoprost trong việc làm giảm nhãn áp tăng (*"Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost"* Gandolfi 2003). Dường như latanoprost và bimatoprost tương tác với các thụ thể khác nhau ở mắt và ở nang lông.

Bimatoprost và bimatoprost ở dạng axit tự do có thể có mặt ở các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Bimatoprost và bimatoprost ở dạng axit tự do có thể có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất tương tự khác của prostaglandin. Bimatoprost có thể được kết hợp với minoxidil hoặc minoxidil sulphat khu trú hoặc với finasterit dùng khu trú topical hoặc qua đường miệng và có thể được kết hợp với xyclosporin I, II hoặc III.

Các patent và các công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ dưới đây được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn: các patent số: 8,038,988; 6,262,105; 7,388,029; 6,403,649; 9,750,750;

9,149,484; 9,101,550; 9,700,503; 6,946,120; 5,030,442; 5,030,442; 4,828,837; 7,803,357; 7,749,489; 6,465,514; 4,596,812, 7,442,369; 5,620,980; 5,225,189; 4,820,512; 6,596,266; và, 5,834,014.

Các công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ 20160136071; 20160228345; 20050079139; 20100210720; 20050079139; 20080206156; 20080206156; và, 20040082660.

B. Xyclosporin

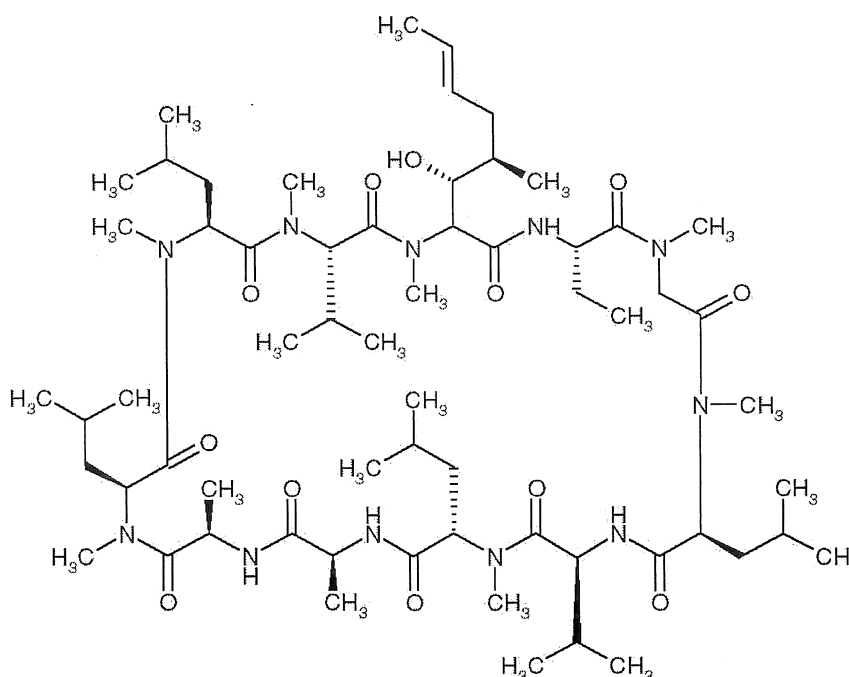
Xyclosporin xuất hiện một cách tự nhiên và được phân lập từ nấm *Tolypocladium inflatum* vào năm 1971. Xyclosporin là chất ức chế miễn dịch và sử dụng trong bệnh Crohn, hội chứng hư thận, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, trong việc cấy ghép cơ quan để ngăn ngừa đào thải và điều trị bệnh khô bệnh ở mắt. Xyclosporin là nhóm bao gồm oligopeptit vòng không phân cực với hoạt tính ức chế miễn dịch đã biết. Xyclosporin A, cùng với vài chất chuyển hóa phụ khác, cũng như xyclosporin B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y và Z, đã được xác định. Ngoài ra, các chất dẫn xuất, các muối và các dạng tương tự của các xyclosporin này và nhiều chất tương tự tổng hợp đã được điều chế và có thể là hữu dụng theo sáng chế. Việc sử dụng xyclosporin A và các chất dẫn xuất của xyclosporin để điều trị các tình trạng khác nhau ở mắt, đã là đối tượng của một số patent, ví dụ, các bằng sáng chế Mỹ số 5,474,979; 6,254,860; 6,350,442; và 7,368,436, nội dung của từng tài liệu trong số này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Nói chung, các xyclosporin có bán trên thị trường có thể chứa hỗn hợp gồm vài loại xyclosporin mà tất cả đều có chung cấu trúc peptit vòng bao gồm mười một gốc axit amin với tổng phân tử lượng khoảng 1.200 dalton, nhưng với các phần tử thế hoặc các cấu hình khác nhau của một vài trong số các axit amin. Do đó, sáng chế còn dự tính cả các hỗn hợp gồm các loại xyclosporin hoặc thành phần xyclosporin khác nhau. Thuật ngữ "thành phần xyclosporin" như được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm từng thành phần bất kỳ thuộc nhóm xyclosporin, các muối của chúng, các chất dẫn xuất của chúng, các chất tương tự của chúng và hỗn hợp của chúng, cũng như các hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều muối xyclosporin đơn lẻ của chúng, các chất dẫn xuất của chúng, các chất tương tự của chúng và hỗn hợp của chúng.

Các thành phần xyclosporin được đặc biệt ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclosporin A, các chất dẫn xuất của xyclosporin A, các muối của xyclosporin A và loại tương tự và hỗn hợp của chúng. Xyclosporin A là thành phần xyclosporin đặc biệt hữu dụng.

Công thức hóa học cho xyclosporin được thể hiện bằng công thức 1:

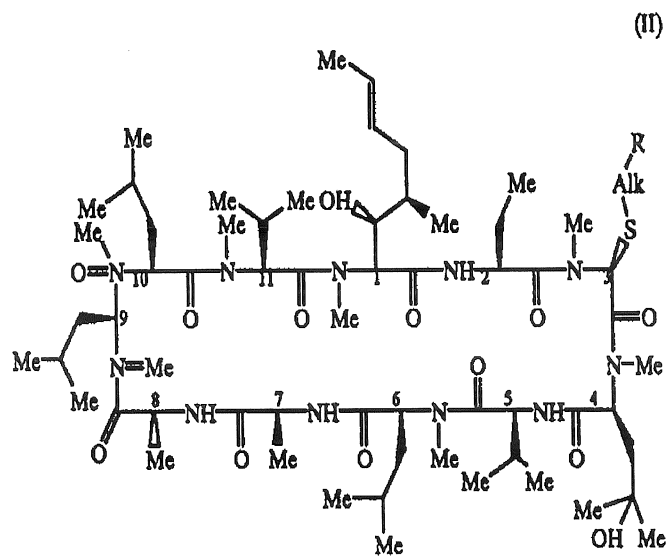
Công thức I



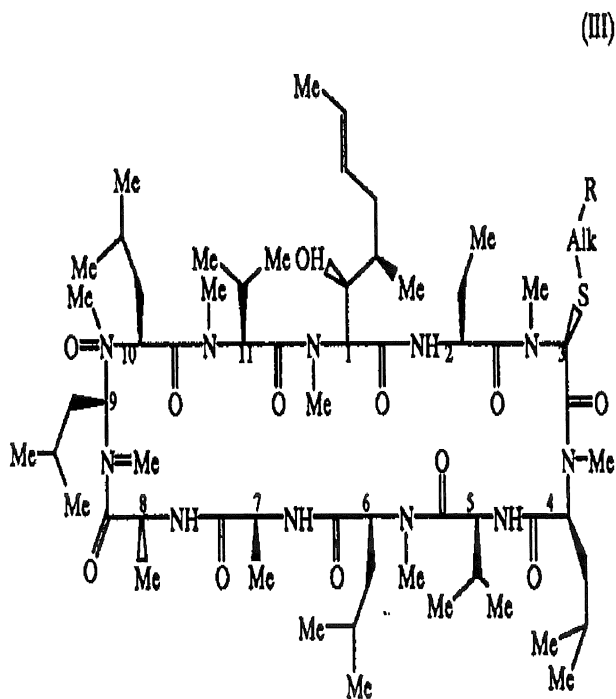
Thuật ngữ “các chất dẫn xuất” của xyclosporin được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất có các cấu trúc đủ tương tự với xyclosporin để thực hiện chức năng theo cách hầu như tương tự hoặc hầu như đồng nhất với xyclosporin, ví dụ, xyclosporin A, ở các chế phẩm và các phương pháp theo sáng chế. Được bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trong phạm vi các chất dẫn xuất xyclosporin hữu dụng là các loại được chọn từ các chất dẫn xuất ((R)-methylthio-Sar)³-(4'-hydroxy-MeLeu) xyclosporin A, ((R)-(xyclo)alkylthio-Sar)³-(4'-hydroxy-MeLeu)⁴-xyclosporin A, và ((R)-(xyclo)alkylthio-Sar)³-xyclosporin bộc lộ dưới đây.

Các chất dẫn xuất này của xyclosporin được thể hiện lần lượt bởi công thức chung (II) và (III) dưới đây:

Công thức II



Công thức III



trong đó Me là metyl; Alk là 2-6C alkylen hoặc 3-6C xycloalkylen; R là OH, COOH, alkoxy carbonyl, $-NR_1R_2$ hoặc $N(R_3)-(CH_2)-NR_1R_2$; trong đó R_1 , R_2 là H, alkyl, 3-6C xycloalkyl, phenyl (tùy ý được thế bằng halo, alkoxy, alkoxy carbonyl, amino, alkylamino hoặc dialkylamino), benzyl hoặc heteroxycyl no hoặc không no có 5 hoặc 6 cạnh và 1 đến 3 nguyên tử khác loại; hoặc NR_1R_2 là dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa thêm nguyên tử khác loại N, O hoặc S và có thể được alkyl hóa; R_3 là H hoặc alkyl và n bằng 2 đến 4; và các gốc alkyl chứa 1 đến 4C.

Các chế phẩm và các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chế phẩm thích hợp bất kỳ hoặc tổ hợp gồm các chế phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của thành phần xyclosporin cùng với bimatoprost, latanoprost, axit latanoprost và travoprost và dạng axit tự do của travoprost hữu ích để thúc đẩy quá trình mọc lông tóc. Thành phần xyclosporin có mặt với lượng và/hoặc nồng độ đủ hữu hiệu để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn khi chế phẩm chứa xyclosporin được dùng cho người hoặc động vật theo sáng chế. Các hỗn hợp gồm các thành phần xyclosporin được dự định theo sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, thành phần xyclosporin có mặt theo cách có lợi trong các chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,05% trọng lượng/thể tích, 0,05% đến 0,1% trọng lượng/thể tích, 0,1% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, 0,5% đến 5% trọng lượng/thể tích, 5% đến 15% trọng lượng/thể tích, và 15% hoặc khoảng 20% hoặc 25% trọng lượng/thể tích của chế phẩm.

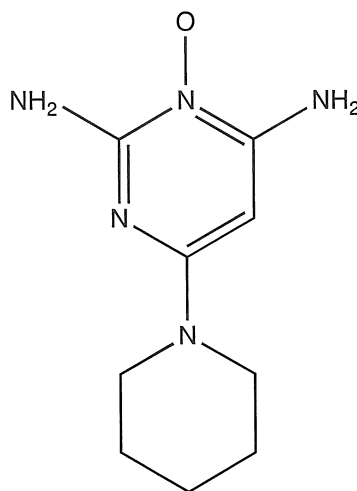
Theo phương án khác, thành phần xyclosporin chiếm khoảng từ 0,01% đến 5% hoặc khoảng 10% hoặc khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm. Xyclosporin có thể có mặt ở các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, %, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%; 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10%, 11%, 12%,

13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Xyclosporin, cả loại dùng tại chỗ và loại dùng qua đường miệng, ở tất cả các dạng khác nhau của nó, có thể có mặt kết hợp với bimatoprost, latanoprost, axit latanoprost, travoprost, dạng axit tự do của travoprost, minoxidil, minoxidil sulphat và finasterit dùng qua đường miệng hoặc dùng tại chỗ.

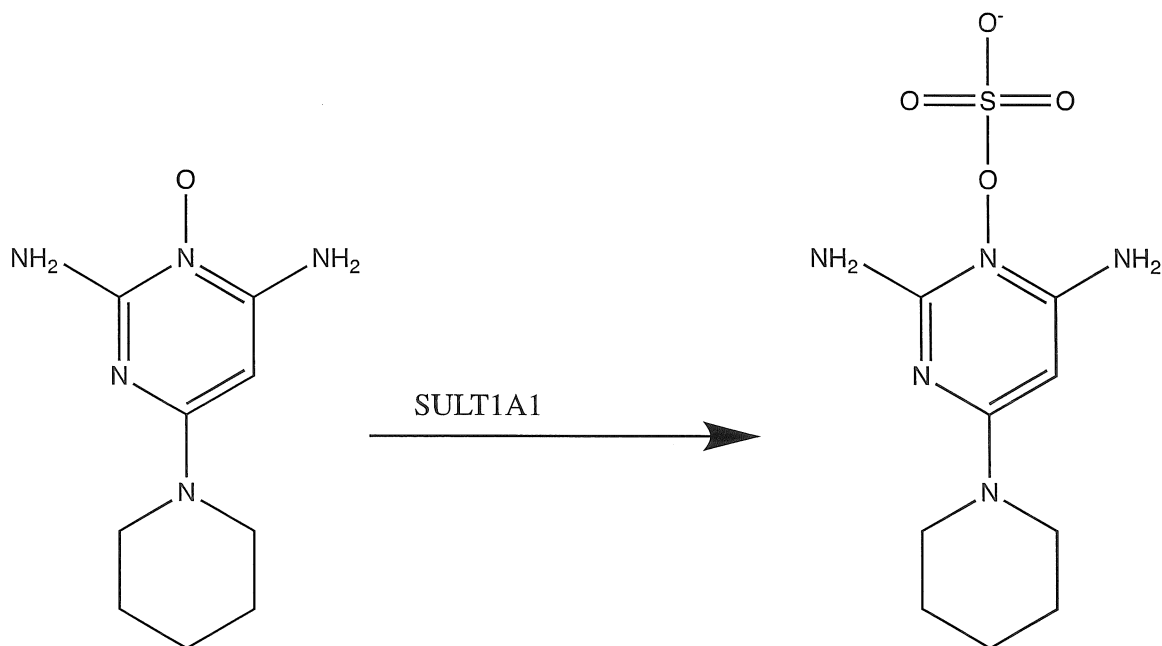
C. Các tác nhân khác làm mọc lông tóc

1) Minoxidil:



Tin rằng minoxidil rãnh kali nhạy với adenôsin triphosphat (ATP) và làm giãn mạch máu cho phép nhiều chất dinh dưỡng, máu và oxy hơn đi vào nang lông. Ở giai đoạn thoái triển muộn của tóc của chu kỳ sinh trưởng của nang lông, các tế bào gốc nằm ở vùng phồng ra biệt hóa và lại đi vào pha giai đoạn phát triển của tóc. Ở các bệnh nhân bị rụng tóc do androgen nang lông trở nên nhỏ hơn và giai đoạn phát triển của tóc được rút ngắn. Minoxidil làm tăng lượng Ca²⁺ nội bào, mà có thể điều tiết tăng enzym adenôsin triphosphat (ATP) synthaza, độc lập với vai trò của nó trong quá trình tổng hợp ATP, và thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào gốc. Về mặt lý thuyết, dòng Ca²⁺ chảy vào cảm ứng bởi minoxidil có thể làm tăng mức độ biệt hóa tế bào gốc và có thể là một yếu tố trong cơ chế mà theo đó minoxidil cải thiện quá trình mọc lông tóc (*Mechanism of Action of Minoxidil in the Treatment of Androgenetic Alopecia ...*), A. Gren *et al.*, *J Biol Regul Homeost Agents* 31(4):1049 - 1053 (2017).

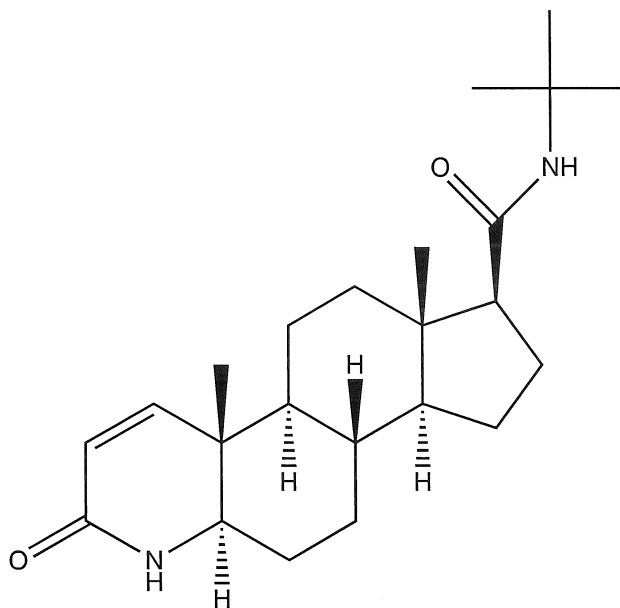
Có một số bằng chứng rằng minoxidil có thể khiến tóc ở giai đoạn thoái triển của tóc rụng đi, mà được thế bằng tóc mới hơn và dày hơn ở giai đoạn phát triển của tóc. Minoxidil là tiền dược chất mà chuyển thành minoxidil sulphat nhờ enzym sulfotransferaza SULT1A1.



Tiếp theo, minoxidil sulphat là tác nhân làm mọc lông tóc hiệu nghiệm hơn rất nhiều so với minoxidil. Một số nghiên cứu suy xét rằng lượng enzym SULT1A1 ở trong và xung quanh nang lông là điều xác định liệu các cá thể phản ứng tốt với minoxidil hay không. Minoxidil có thể được kết hợp với bimatoprost, latanoprost, 15-keto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost, travoprost và dạng axit tự do của travoprost mà theo lý thuyết khiến đi vào giai đoạn phát triển của tóc nhanh hơn và kéo dài giai đoạn phát triển của tóc. Minoxidil cũng có thể được kết hợp với cyclosporin. Minoxidil có thể được kết hợp với các hợp chất này ở các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%,

3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

2) Finasterit



Finasterit ($C_{23}H_{36}N_2O_2$), còn được gọi là (1*S*,3*aS*,3*bS*,5*aR*,9*aR*,9*bS*,11*aS*)-*N*-*tert*-butyl-9*a*,11*a*-dimethyl-7-oxo-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,5*a*,6,9*b*,10,11-dodecahydroindeno[5,4-*f*]quinolin-1-carboxamid, là chất ức chế 5 α -reductaza ban đầu được dùng để điều trị hội chứng phì đại tuyến tiền liệt ở nam giới. Finasterit dùng qua đường miệng hoạt động bằng cách làm giảm mức độ sản sinh dihydrotestosteron (DHT) khoảng 70%, kể cả ở tuyến tiền liệt và da đầu. Đã có một vài báo cáo về thành công trong việc làm mọc tóc trên da đầu bằng cách sử dụng finasterit tại chỗ. Finasterit có thể được kết hợp với các chất tương tự prostaglandin theo sáng chế, kể cả bimatoprost, latanoprost và travoprost và các chất tương tự chúng.

Finasterit có thể được kết hợp với bimatoprost, latanoprost, 15-keto latanoprost, 15(*S*)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etyl amit-d4 và axit latanoprost, travoprost và travoprost axit mà theo lý thuyết khiến đi vào giai đoạn phát triển của tóc nhanh hơn và kéo dài pha giai đoạn phát triển của tóc. Finasterit có thể được kết hợp với minoxidil, minoxidil sulphat hoặc xyclosporin. Finasterit có thể được kết hợp với các hợp chất ở

các nồng độ dưới đây: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%; 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% và 25% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Định nghĩa

Thuật ngữ ‘khoảng’ được dùng để chỉ dao động nhỏ ở nồng độ của các hoạt chất hoặc các tá dược mà các cơ quan cấp phép như FDA hoặc EMEA sẽ cho là tương đương về mặt sinh học.

Thuật ngữ “bọt sol khí” là sản phẩm, mà bao gồm chế phẩm lỏng dễ tạo bọt và chất đẩy lỏng, đã được nạp vào vật chứa có áp mà có lắp hệ van và vòi ở phía trên của vật chứa, và ống chìm chạy từ hệ van đến đáy của vật chứa. Khi van ở trạng thái mở, thì áp suất trên chất đẩy lỏng bị giảm ngay lập tức và nó bắt đầu bay hơi tạo ra lớp khí áp suất cao ở phần trên của vật chứa. Lớp khí áp suất cao này đẩy sản phẩm lỏng, cũng như một phần chất đẩy lỏng, ngược lên ống chìm và ra ngoài thông qua vòi. Khi chất lỏng chảy qua vòi, chất đẩy lỏng hóa hơi thành khí và trong quy trình tạo nên bọt khí đẩy trong sản phẩm lỏng tạo thành bọt.

“Lượng hữu hiệu” của hợp chất là lượng đủ để góp phần vào việc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm giảm triệu chứng hoặc các triệu chứng bệnh. Khi được dùng liên quan đến việc điều trị bệnh, “lượng hữu hiệu” còn có thể được gọi là “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”. Hiện tượng “giảm” triệu chứng hoặc các triệu chứng (và các thuật ngữ tương đương) có nghĩa là làm giảm của mức độ nghiêm trọng hoặc tần suất của (các) triệu chứng, hoặc loại bỏ (các) triệu chứng này. “Lượng hữu hiệu để dự phòng” của thuốc hoặc chế phẩm là lượng thuốc hoặc chế phẩm mà khi được cho đối tượng dùng, sẽ có tác dụng dự phòng đã định, ví dụ, ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát (hoặc tái phát) bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc làm giảm khả năng khởi phát (hoặc tái phát) của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc các triệu chứng của chúng.

Không nhất thiết đạt được tác dụng dự phòng đầy đủ bằng cách dùng một liều, và có thể đạt được chỉ sau khi dùng một loạt liều. Do đó, lượng hữu hiệu về mặt dự phòng có thể được dùng thành một lần hoặc nhiều lần dùng.

Thuật ngữ "nhũ tương" được dùng theo nghĩa thông thường để chỉ hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần lỏng không trộn lẫn được, một thành phần (ví dụ, chất lỏng các tác dụng điều trị bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc hỗn hợp của chúng bao gồm chất hoạt động bề mặt) được phân tán thông qua thành phần khác (ví dụ, thành phần chứa nước của chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này). Thuật ngữ "nhũ tương ở kích thước bé hơn micromet" được dùng để chỉ nhũ tương chứa các thành phần có mở rộng kích thước dài nhất bé hơn 1 micron.

Các thuật ngữ "làm mọc tóc" hoặc "mọc tóc" được dùng để chỉ việc khiến mức độ mọc lông tóc tăng so với tốc độ mọc lông tóc không dùng thuốc và/hoặc chế phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "tóc" có thể là tóc tơ mà là tóc ngắn mịn, mỏng, không có sắc tố, trong đó hành tóc được định vị bề mặt ở hạ bì. Tóc trung gian mà đang ở giai đoạn sinh trưởng giữa tóc tơ ("sơ sinh" hoặc non), như trên mặt bạn, và giai đoạn sinh trưởng của tóc trưởng thành như tóc trên da đầu. Tóc trưởng thành là tóc thô, có sắc tố, dài, trong đó hành của nang lông nằm sâu trong hạ bì. Khi tình trạng hói diễn tiến, giai đoạn trung gian xảy ra ở vùng gần hói, mà ở đó tóc thay đổi từ loại cuối thành loại tơ.

Thuật ngữ "rụng tóc" có thể chỉ chứng rụng tóc từng vùng, rụng tóc do androgen, rụng tóc kiểu nam giới, rụng tóc kiểu nữ giới, rụng tóc ở giai đoạn ngừng phát triển của tóc, rụng tóc ở giai đoạn phát triển của tóc, bệnh nấm da đầu, rụng tóc có sẹo, liken phẳng, bệnh luput ban đỏ dạng đĩa, viêm nang tóc rụng, bệnh viêm mô tế bào rời rạc ở da đầu, rụng tóc có sẹo ly tâm giữa, rụng tóc xơ hóa vùng trán, hội chứng rụng tóc lẻ giai đoạn phát triển, tình trạng bất thường ở trục tóc, rụng tóc tự nhiên, rụng tóc do nội tiết tố nam androgen, thói giật bứt râu tóc, rụng tóc do liệu pháp hóa trị, rụng tóc do các tác nhân gây nhiễm khuẩn, bệnh tóc dòn máu và rụng tóc do lão hóa.

Thuật ngữ "vị trí của nang lông" có nghĩa là vùng da (da đầu, lông mày, viền mí mắt, mặt, v.v.) chứa nang lông.

"Bọt không ở dạng sol khí không xít" là sản phẩm mà chứa chế phẩm lỏng dễ tạo bọt, mà được nạp vào vật chứa không nén áp có lắp bơm cơ học, buồng khí, buồng trộn, lưới màn tạo bọt, và ống chìm mà chạy từ bơm cơ học đến đáy của vật chứa. Khi bơm cơ học được khởi động, thì chế phẩm lỏng dễ tạo bọt chịu lực đẩy ống chìm vào buồng trộn nơi mà nó được trộn với khí

từ buồng khí, theo tỷ lệ định trước để tạo ra bọt. Chính sự khởi động của bơm tạo ra áp suất và gây trộn hỗn loạn không khí và chế phẩm lỏng để tạo bọt để tạo ra bọt không khí ở chế phẩm lỏng để tạo bọt để tạo thành bọt. Từ buồng trộn, bọt lúc đó được đồng nhất hóa thành bọt mịn đồng nhất. Khi đi qua lưới sàng trước khi được phá tán ra qua vòi. Do đó, nó là phương pháp không dùng chất đẩy để đẩy sản phẩm lỏng ra khỏi vật chứa ở dạng bọt. Khác biệt chính về trạng thái liên tục của các vật chứa là ở chỗ trong vật chứa bọt sol khí, chất lỏng đẩy (thường là khí đã được nén hoặc khí đã được hóa lỏng) được bơm vào vật chứa dưới áp suất cao sau khi vật chứa này được bịt kín lại và duy trì một cách liên tục ở trạng thái nén áp, trong khi đối lập hoàn toàn trong vật chứa bọt không phun không sol khí, không khí bên trong vật chứa ổn định ở điều kiện áp suất khí quyển.

Thuật ngữ "chất mang được dụng" hoặc "tá được dụng" có nghĩa là chất mang hoặc tá được mà là hữu ích trong việc bào chế được phẩm mà thường là an toàn, không độc và không là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt nào khác, và bao gồm chất mang hoặc tá được, mà là chấp nhận được để dùng trong thú y cũng như dùng làm thuốc cho người. Thuật ngữ "chất mang được dụng/tá được" như được dùng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và nhiều hơn một tá được.

Thuật ngữ "các muối được dụng" được dự định bao gồm các muối của các hoạt chất mà được điều chế bằng các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy theo các phần tử thể cụ thể tìm thấy trên các hợp chất theo sáng chế. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức tương đối axit, các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ bazơ mong muốn, ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về muối cộng bazơ được dụng bao gồm natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ, hoặc muối của magie, hoặc muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức tương đối kiềm, các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng vừa đủ axit mong muốn, ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về muối cộng axit được dụng bao gồm các loại thu được từ các axit vô cơ như các axit clohydric, bromhydric, nitric, cacbonic, monohydrocacbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, iohydric, hoặc phospho và các loại tương tự, cũng như các muối thu được từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phtalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartaric, oxalic, metansulfonic, và các

axit tương tự. Phạm vi của sáng chế còn bao trùm các muối của các axit amin như arginat và các loại tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như các axit glucuronic hoặc galactunoric và các axit tương tự. Ví dụ, Berge *et al.*, “*Pharmaceutical Salts*”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Thông tin bổ sung về các muối được dụng thích hợp có thể được thấy trong tài liệu : REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế chứa cả nhóm chức kiềm và nhóm chức axit mà cho phép các hợp chất này được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit.

Thuật ngữ “tránh rụng tóc” có nghĩa là làm chậm lại hoặc ngăn ngừa hiện tượng rụng tóc mà sẽ xảy ra so với nếu chế phẩm theo sáng chế không được dùng. Các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế theo sáng chế có thể được dùng để ngăn ngừa rụng tóc, để điều trị rụng tóc, để điều trị hoặc làm cho tóc mỏng trở nên dày hơn, để điều trị hiện tượng mất lông mày, để điều trị hiện tượng mất lông mi hoặc lông mặt, và có thể được dùng để điều trị tất cả các loại tình trạng rụng tóc, chuyển hóa tóc tơ thành tóc trưởng thành hoặc làm tăng hàm lượng melanin ở tóc bằng cách khiến tóc trở nên tối màu hơn hoặc làm tăng tỷ lệ giữa tóc sẫm màu so với tóc xám trên da đầu, lông mày, lông mi hoặc lông mặt.

Thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng với nghĩa thông thường của nó trong từ điển và nhằm để chỉ các hợp chất mà cần biến đổi về mặt hóa học hoặc enzym để giải phóng thuốc gốc hoạt tính *in vivo* trước khi đạt được tác dụng dược lý.

Thuật ngữ “dễ hòa tan” được dùng để chỉ khả năng của dung môi hòa tan lượng thành phần dược tính mà liên quan đến tác dụng dược lý của nó.

Các thuật ngữ “dung môi” và “hệ dung môi” xác định một thành phần của chế phẩm, chất lỏng hoặc bán pha rắn mà chứa API.

Các thuật ngữ “ổn định” và “tính ổn định” được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến thời hạn sử dụng của dược phẩm, và liên quan đến thay đổi về mặt thực thể, thoái biến hoặc phân hủy về mặt hóa học của các thành phần dược tính hoặc chế phẩm, mà giới hạn thời hạn sử dụng của sản phẩm.

Hiện tượng “hiệp đồng” giữa hai thuốc, ví dụ, trong tổ hợp cố định, có thể xuất hiện khi hai thuốc tương tác theo cách mà gia tăng hoặc khuếch đại một hoặc nhiều tác dụng, hoặc với hai cơ chế hoạt động khác nhau mà khi được kết hợp gây ra tác dụng hoặc hiệu quả điều trị tốt hơn so với mỗi thuốc được dùng đơn lẻ hoặc hai thuốc lần lượt, hoặc tránh hoặc làm giảm các tác

dụng phụ không mong muốn khi các thuốc được cung cấp như điều trị đơn lẻ, của các thuốc này. Các tác dụng không tích cực của tính hiệp đồng là một dạng chống chỉ định như khi dùng nhiều hơn một thuốc làm dịu mà tác động đến hệ thần kinh trung ương (CNS), ví dụ là rượu và Valium. Hiện tượng “hiệp đồng” còn được lưu ý thấy khi mô tả cách các hệ phức vận hành. Ví dụ, các hệ sinh học có thể phản ứng theo cách phi tuyến tính với việc gây nhiễu, sao cho kết quả có thể là lớn hơn tổng từng thay đổi thành phần.

Trong bản mô tả sáng chế này, hiệp đồng có nghĩa là việc kết hợp hai thuốc hoạt tính, được dùng theo các phương pháp và ở các chế phẩm theo sáng chế đạt được kết quả, ví dụ kích thích sự phát triển của lông tóc như tóc trên da đầu, lông mày hoặc lông mi, ở động vật có vú, ví dụ người, mà là tốt hơn kết quả đạt được khi các thuốc hoạt tính này được sử dụng riêng rẽ ở dạng phép điều trị đơn lẻ trong cùng điều kiện. Do đó, để xác định tổ hợp mà nằm trong phạm vi của sáng chế, có thể đơn giản so sánh kết quả đạt được bằng cách kết hợp hai thuốc với kết quả đạt được với từng thuốc riêng rẽ.

Thuật ngữ "khu trú" trong phạm vi các phương pháp theo sáng chế liên quan đến nghĩa thông thường của việc dùng hợp chất hoặc dược phẩm mà được đưa vào chất mang thích hợp dùng cho dược phẩm và được dùng tại vị trí điều trị khu trú của đối tượng. Do đó, thuật ngữ “dược phẩm khu trú” bao gồm các dạng dược phẩm mà trong đó hợp chất này được dùng bên ngoài bằng cách tiếp xúc trực tiếp với vị trí điều trị khu trú, ví dụ, da, da đầu, lông mày, viền mí mắt, mắt. Thuật ngữ “dược phẩm dùng khu trú ở biểu bì” để chỉ dược phẩm thích hợp để dùng hướng đến lớp biểu bì của da, ví dụ, mí mắt, lông mày, da đầu, hoặc thân thể. Thuật ngữ “dùng khu trú” để chỉ dùng bên ngoài bằng cách tiếp xúc trực tiếp với vị trí điều trị khu trú. Thuật ngữ “dùng khu trú ở biểu bì” để chỉ dùng bên ngoài bằng cách tiếp xúc trực tiếp với biểu bì.

Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị bệnh” hoặc “phác đồ điều trị” có thể là chỉ báo bất kỳ về thành công trong việc điều trị hoặc làm thuyên giảm tổn thương, bệnh lý hoặc tình trạng, bao gồm thông số khách quan hoặc chủ quan bất kỳ như làm giảm bớt; làm dịu bớt; làm giảm bớt các triệu chứng hoặc khiến cho tổn thương, bệnh lý hoặc tình trạng trở nên dễ chịu hơn đối với bệnh nhân; làm chậm tốc độ thoái hóa hoặc suy sụp; khiến cho điểm cuối của quá trình thoái hóa đỡ yếu hơn; cải thiện trạng thái thể chất hoặc tinh thần của bệnh nhân. Việc điều trị hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng có thể là dựa trên thông số khách quan hoặc chủ quan; bao gồm kết quả khám cơ thể, khám tâm thần thần kinh, và/hoặc hệ hình ảnh vi tính. Ví dụ, một số

phương pháp bọc lộ trong bản mô tả này điều trị thành công chứng rụng tóc bằng cách làm giảm tỷ lệ rụng tóc, trong việc ức chế các triệu chứng của nó và hoặc khiến và gây mọc tóc mới.

Giải phẫu tóc và quá trình mọc lông tóc

Lỗ nang lông chỉ chiếm khoảng 0,1% tổng diện tích bề mặt da của người, trong khi nang lông có thể chiếm đến 10% tổng diện tích bề mặt trên da đầu của người (Schaefer, H., *et al.* (1990) “*Follicular penetration*” (pgs. 163 – 173) (1990). Nói chung, lỗ nang dẫn đến bề mặt biểu mô mà không có lớp sừng bảo vệ của da bề mặt. Do đó, nang lông và tuyến bã nhờn góp phần đáng kể vào mức độ phân phối thuốc qua da. Do đó, các thuốc ưa nước có thể thấm vào dòng mạnh và thường thông qua đường trong nang, dọc theo nơi hợp lưu của màng bao đường bên trong và bên ngoài, và khuếch tán nhanh vào hạ bì nhờ màng bao đường ngoài. Thời gian trễ dài hơn để thấm qua da đầu các thuốc ưa nước, so với thời gian ngắn hơn đối với các thuốc ưa chất béo, ám chỉ rằng mức độ thấm của các thuốc ưa nước qua hạ bì trên là bước giới hạn tốc độ. Đường thấm của các thuốc ưa chất béo có thể là dọc theo nơi hợp lưu của màng bao rỗng bên trong và bên ngoài.

Hiện tượng giải phóng bã nhờn từ tuyến bã nhờns liên quan đến nang lông hình thành nên chu trình mỡ đối với nguyên liệu ưa chất béo ở nang (Ebling *et al.*, 1991). Còn tin rằng đường thấm cho chất ưa béo thấm là chu trình liên biểu bì. Do đó, hiện tượng thấm qua lớp sừng của da đầu cũng là chu trình quan trọng nhưng một số thuốc có thể sử dụng đường liên nang. Bã nhờn nằm ở nang cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình thấm thuốc ở màng bao rỗng ngoài. Đường kính nang lông của người có thể thay đổi từ 5um đến 80um, mà có thể tác động đến quá trình thấm liên nang.

Một số chất tăng cường thấm và các dung môi giúp hóa lỏng các chất lỏng, ở rãnh liên bào của lớp sừng. Tin rằng quá trình thấm của các chất thấm và các thuốc qua da đầu liên quan đến hiện tượng thấm nhanh vào nang lông và khuếch tán nhanh qua màng bao rỗng ngoài, vào hạ bì, trong khi quá trình thấm liên biểu bì của thuốc chủ yếu là thông qua các kênh cỡ micro. Các thuốc ưa nước cũng khuếch tán nhanh vào hạ bì thông qua màng bao rỗng ngoài, nhưng quá trình thấm của các thuốc ưa nước qua hạ bì trên có thể là bước giới hạn tốc độ và tương đối chậm.

Tin rằng nang lông ở giai đoạn phát triển của tóc trên da đầu của người biểu hiện gen và protein đối với các thụ thể prostanoit ở nhú bì và CTS xung quanh hành tóc, nhưng không ở tế bào sừng biểu mô hoặc các tế bào biểu bì của hành tóc. Có một lý thuyết là ở chỗ một vài chất tương tự prostaglandin liên kết với các thụ thể đặc hiệu trên màng huyết tương các tế bào ở nhú bì điều tiết ở hành tóc, mà có thể kích thích các chu trình phát tín hiệu nội bào, tạo ra mọc lông tóc và làm giảm rụng tóc. Ví dụ, mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết nào, các chất tương tự prostaglandin như latanoprost có thể làm tăng số lượng tóc ở giai đoạn phát triển của tóc bằng cách dịch chuyển tóc từ giai đoạn thoái triển của tóc sang pha giai đoạn phát triển của tóc, rút ngắn thời gian bắt đầu giai đoạn phát triển của tóc và kéo dài giai đoạn phát triển của tóc, mà khiến tóc dài ra. Ở các bệnh nhân bị rụng tóc do androgen, giai đoạn phát triển của tóc bị rút ngắn thời gian và các nang trải qua thời gian dài hơn ở giai đoạn thoái triển của tóc so với các bệnh nhân không bị rụng tóc do androgen. Latanoprost, travoprost và bimatoprost, ở các mức độ khác nhau, còn có thể kích thích tạo melanin ở các tế bào biểu bì và hiện tượng tạo sừng thấy ở nhú bì mà khiến tóc sẫm màu hơn, với nhiều melanin hơn được biểu hiện ở từng sợi tóc và còn làm tăng cả đường kính từng sợi tóc và kích cỡ của nhú bì, mà về phần mình dẫn đến hiện tượng tăng số lượng tóc mà là dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với tóc nếu không được điều trị bằng latanoprost, travoprost và bimatoprost. Và đã có thông báo rằng bimatoprost có thể gây ra một số tín hiệu nhất định ở nhú bì mà dẫn đến việc sử dụng nó trong quá trình phát triển của lông mi, bimatoprost, mà là prostamit, tin rằng có hệ thụ thể cụ thể từ các chất tương tự prostaglandin và do đó cơ chế hoạt động khác đi (Khidir, “*The Prostanoid-related glaucoma therapy ...*” FASEB, 27[2]: 557-567 [Feb. 2013]).

Các tế bào sừng được tìm thấy ở lớp da ngoài cùng đã được biết là biểu bì. Các tế bào sừng cũng được tìm thấy ở lớp da đáy. Các tế bào sừng chiếm khoảng 95% biểu bì. Tế bào sừng trải qua quá trình hình thành keratin và tạo nên lớp da bề mặt. Các tế bào bề mặt đã keratin hóa này được thay thế một cách liên tục bằng các tế bào thu được từ các tế bào nguyên phân ở lớp thấp nhất của biểu bì chính là lớp đáy. Đôi khi, các tế bào ở lớp đáy được gọi là tế bào sừng đáy hoặc tế bào đáy. Biểu bì dày khoảng 0,2mm. Bên trong biểu bì, các tế bào sừng được bố trí ở bốn lớp khác nhau, được gọi là lớp đáy, lớp gai, lớp hạt, và lớp sừng. Các tế bào biểu bì nằm ở lớp đáy không trải qua quá trình hình thành keratin nhưng sản sinh melanin. Melanin tích tụ ở hạt nhỏ được gọi là tế bào hắc tố mà được vận chuyển đến đuôi gai và sau đó được chuyển sang tế

bào sừng. Các tế bào sừng và các tế bào biểu bì được định vị ở nang lông cùng với nguyên bào sợi ở da. Tính nội cân bằng của biểu bì và nang lông được điều tiết chủ yếu bởi tương tác tế bào giữa tế bào sừng và tế bào hắc tố. Tế bào sừng kích thích các chức năng của tế bào hắc tố như hình thành sắc tố, tăng sinh, biệt hóa và tạo nhánh thông qua việc phát tín hiệu cận tiết từ tế bào đến tế bào. Hirobe, “*Keratinocytes Regulate the Function of Melanocytes*” *Dermatologica Sinica*, Vol. 32, pgs. 200 – 204 (2014). Lý thuyết là các chất tương tự prostaglandin như latanoprost hoặc travoprost có thể tác động đến tế bào sừng, mà tạo nên lông tóc, và các tế bào biểu bì mà sản sinh chất tạo màu. Có thể các chất tương tự prostaglandin tác động một cách trực tiếp đến tế bào sừng để khiến từng sợi tóc dày hơn về đường kính và tế bào biểu bì khiến tóc sẫm màu hơn hoặc hơn thế nữa, màu tóc bình thường của từng người dùng. Cũng có thể điều này xảy ra thông qua hoạt động gián tiếp thông qua nhú bì, mà nằm tại trung tâm của hành tóc ở đáy nang, nhờ các tín hiệu cận tiết từ tế bào sừng và/hoặc tế bào biểu bì mà là kết quả của hệ phát tín hiệu chưa xác định được ở nang.

Lông mày

Mắt lông mày, còn được gọi là tiêu lông mày, được đặc trưng bởi hiện tượng lông mày không phát triển hoặc tiêu. Mắt lông mày có thể có hệ quả về mặt thẩm mỹ, chức năng, và xã hội/tâm lý. Theo nghiên cứu, đường kính tóc trên da đầu thường là dày hơn lông mày ở bệnh nhân châu Á, trong khi điều ngược lại là đúng ở các bệnh nhân Capca (Gandelman M. *A Technique for Reconstruction of Eyebrows and Eyelashes. Semin Plast Surg.* 19:153–8 (2005)). Lông mày thường là kém rậm ở vùng bên so với vùng giữa mà dẫn đến rụng lông mày và khiến dễ nhận thấy ở vùng bên. Lông mày có thể được chia đại khái thành ba vùng. Một phần ba trung tâm thường nằm dưới viền ổ mắt và lông ở vùng này được định hướng dọc. Một phần ba chính giữa nằm dọc theo viền ổ mắt và lông được định hướng xiên hoặc ngang. Một phần ba phía bên thông thường nằm trên viền ổ mắt.

Mắt lông mày có thể là do bệnh như bệnh ngoài da, bệnh nội tiết, như bệnh tuyến giáp và do các rối loạn tâm lý như thói giật bút râu tóc và liệu pháp hóa trị. Sự di truyền cũng có thể đóng vai trò là một yếu tố trong các tình trạng như chứng không có tóc bẩm sinh. Mắt lông mày có thể là do chấn thương thực thể như bỏng, các biến chứng của các thủ thuật thẩm mỹ như xăm và các biến chứng do cấy dưới da.

Lông mi

Lông mi là cơ chế chức năng và bảo vệ nhờ bảo vệ mắt bằng cách giữ cho các phần tử và các vật thể lạ không vào mắt. Lông mi dài thường được xem là hấp dẫn hơn lông mi ngắn ở hầu khắp các nền văn hóa. Hệ thần kinh xung quanh mắt dễ được kích thích để bảo vệ mắt ở hầu hết động vật có vú. Hiện tượng mất lông mi được gọi là chứng ít lông mi mà bao gồm tự phát chứng ít lông, phương pháp hóa trị cảm ứng chứng ít lông, chứng rụng tóc từng vùng và chứng giảm năng tuyến giáp. Chiều dài của lông mi về cơ bản tỷ lệ với tuổi, theo đó người trẻ hơn có lông mi dài hơn và người già hơn có lông mi ngắn hơn. Cách điều trị hiện tại đối với chứng ít lông mi bao gồm LATISSE® mà là dung dịch chứa 0,03% trọng lượng/thể tích bimatoprost và được bôi lên mép mí mắt trên.

Hóa trị

Hóa trị khiến rụng tóc chủ yếu vì tác nhân hóa trị liệu làm hỏng nang lông dẫn đến rụng tóc toàn bộ hoặc không hoàn toàn. Rụng tóc xảy ra ở khoảng 65% bệnh nhân dùng tác nhân hóa trị. Hiện tượng mất lông tóc trên toàn bộ thân thể và không chỉ giới hạn ở da đầu, kể cả lông mi và lông mày. Rụng tóc do phương pháp hóa trị có thể mang tính tàn phá về mặt tâm lý và đã được một số bệnh nhân mô tả là như sự nhắc nhở thường xuyên về trạng thái đau ốm của họ và có thể dẫn đến cảm giác mất kiểm soát và gia tăng cách biệt xã hội (Beisecker, Analee *et al.*, *Side Effects of Adjuvant Chemotherapy, Psycho-Oncology*, 1997, 83-93-6). Các nhóm trọng tâm cũng thể hiện rằng hiện tượng mất lông mi và lông mày có tính tàn phá về mặt tâm lý hơn cả hiện tượng mất tóc trên da đầu.

Các thuốc khác không nhằm hóa trị cũng có thể gây rụng tóc như chất chống đông, thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, retinoid, thuốc kháng tuyến giáp và interferon. Nói chung, rụng tóc do hóa trị là do độc tính đối với các tế bào đang phân chia nhanh ở nang lông. Ở giai đoạn phát triển của tóc, khoang biểu mô của nang lông trải qua quá trình tăng sinh nhanh, với mức tăng sinh nhanh nhất ở tế bào mầm nang tóc. Khi các tác nhân hóa trị được dùng cho bệnh nhân, nguyên phân tế bào có thể bất ngờ dừng gây rụng tóc vì trục tóc đã được keratin hóa một phần yếu đi và khiến tóc rụng. Điều này được coi là hiện tượng rụng tóc ở giai đoạn phát triển của tóc. Các tác nhân hóa trị liệu cũng có thể làm chết tế bào theo chương trình (quá trình làm chết tế bào

được lập trình) đối với các tế bào ở nang lông. Nói chung, khi phương pháp hóa trị kết thúc, hiện tượng mọc lông tóc khôi phục nhưng ở một số bệnh nhân có thể cần đến cả năm hoặc vài năm cho các chu kỳ tóc hoàn chỉnh đạt được cùng mức mọc lông tóc như bệnh nhân trải qua trước khi hóa trị. Thông thường, tóc mới là tóc tơ hơn là tóc trưởng thành. Các chế phẩm và các phương pháp đã được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng trước khi hoặc trong khi phương pháp hóa trị trên da đầu, mặt, lông mày, lông mi và trên toàn bộ thân thể để ngăn ngừa mất tóc và cả sau khi hóa trị để mọc lại tóc và dịch chuyển chu kỳ tóc sang giai đoạn phát triển của tóc và kéo dài giai đoạn phát triển của tóc tạo ra lông mi, lông mày, tóc trên da đầu và lông mặt dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn.

Các chất dẫn

Bảng 1 liệt kê các dung môi và các chất tăng cường thẩm

Capmul 808G EP/NF	Glyxeryl monocaprylat	26402-26-6
Capmul GDB EP/NF*	Glyxeryl đibehenat	94201-62-4
Capmul GMO-50 EP/NF	Glyxeryl monooleat	25496-72-4
Capmul MCM C8 EP/NF	Glyxeryl monocaprylat	26402-26-6
Capmul MCM EP/NF	Glyxeryl caprylat/Caprat	91744-32-0, hoặc
		26402-22-2, và
		26402-26-6
Capmul INJ MCM EP/NF	Glyxeryl caprylat/Caprat	91744-32-0, hoặc 26402-22-2 và 26402-26-6
CAPMUL INJ MCM EP	Glyxeryl caprylat/Caprat	91744-32-0, hoặc 26402-22-2, và 26402-26-6
Capmul PG-2L EP/NF	Propylen glycol đilaurat	22788-19-8
Capmul PG-8 NF	Propylen glycol monocaprylat	68332-79-6, hoặc 31565-12-5
Capmul PG-8-70 NF	Propylen glycol monocaprylat, NF loại 1	68332-79-6
Capmul PG-12 EP/NF	Propylen glycol monolaurat	27194-74-7
CAPTEX® 170 EP	Coco-caprylat/Caprat	95912-86-0
CAPTEX 200P	Propylen glycol dicaprylocaprat	68583-51-7
CAPTEX 300 EP/NF	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1, hoặc 73398-61-5
CAPTEX 355 EP/NF/JPE	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1, hoặc 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1, hoặc 73398-61-5
CAPTEX 8000	Glyxeryl tricaprylat, Tricaprylin	538-23-8
CAPTEX INJ 8000 NP	Glyxeryl tricaprylat, Tricaprylin	538-23-8
Captex 100	Propylen glycol đicaprat	53824-77-4
Captex 170	Caprylic/Este của axit capric	95912-86-0

	Rượu béo no C12-C18	
Captex GTO	Triolein	122-32-7
Captex NPGC	Axit decanoic, hỗn hợp este với neopentyl glycol và axit octanoic	
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1, hoặc 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Glyxeryl tricaprylat/Tricaprat	65381-09-1, hoặc 73398-61-5
CAPTEX INJ 8000 NP	Glyxeryl tricaprylat, Tricaprylin	538-23-8
Capmul INJ MCM EP*	Caprylic capric mono- & diglycerit	91744-32-0, hoặc 26402-22-2, và 26402-26-6
Acconon INJ MC8-2 EP/NF*	PEG-8 caprylic/capric glyxerit	91744-32-0, 223129-75-7
CremerCOOR® MCT 60 đến 40	Caprylic / Capric triglycerit	65381-09-1
CremerCOOR® MCT 70 đến 30	Caprylic / Capric triglycerit	65381-09-1
CremerCOOR® EHC	2-ethylhexyl cocoat	92044-87-6
CremerCOOR® EHL	2-ethylhexyl laurat	20292-08-4
CremerCOOR® EHP	2-ethylhexyl palmitat	29806-73-3
CremerCOOR® EHS	2-ethylhexyl stearat	91031-48-0
CremerCOOR® GMS 40 / SE (chất tự nhũ hóa)	Glyxerol stearat	67701-33-1
CremerCOOR® IPM	Isopropyl myristat	110-27-0
CremerCOOR® IPP	Isopropyl palmitat	142-91-6
CremerCOOR® Triaxetin	Glyxerol Triaxetat	102-76-1
	1,2-dimyristoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin	18194246
	diisopropanolamin	110974
	diisopropyl adipat	6938949
	đipropylen glycol	25265718
	các este của axit béo (mạch vừa và ngắn)	
	rượu myristylic	112721
	n,n-dimetylaxetamit	127195
	Dầu thầu dầu polyoxyl 35	61791126
	Polyoxyl 40 stearat	9004993
	Dầu thầu dầu polyoxyl 40 đã được hydro hóa	61788850

Các dung môi và các chất tăng cường thẩm có thể có mặt ở các nồng độ dưới đây: 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10% trọng lượng/trọng lượng, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%,

18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích của chế phẩm.

Carbome có thể là ở nồng độ nằm trong khoảng 0,05% đến 3,0% trọng lượng/trọng lượng, isopropyl myristat ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu PEG 40 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 20% trọng lượng/trọng lượng; carboxymetyl xenluloza từ 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng, etanol khoảng từ 1 đến 70% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoetyl ete ở nồng độ khoảng 1,0% đến 50% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 20 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 40 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 60 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin ở nồng độ khoảng 1,0% đến 30% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 80 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; pPG-5 ceteth-20 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; axit oleic ở nồng độ khoảng 0,1% đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng; isostearyl isostearat ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; dipropylen glycol đimetyl ete ở nồng độ khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol ở nồng độ khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng/trọng lượng; dipropylen glycol ở nồng độ khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng/trọng lượng; caprylic/capric ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; rượu benzylic ở nồng độ khoảng 0,1% đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng; silicon ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu PEG 40 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 20% trọng lượng/trọng lượng; dầu thầu dầu PEG 35 ở nồng độ khoảng 0,1% đến 20% trọng lượng/trọng lượng; rượu oleylic ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; glyxeryl monooleat ở nồng độ khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng; và/hoặc nước ở nồng độ khoảng 0% đến 90% trọng lượng/trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chế phẩm I

0,05% trọng lượng/thể tích latanoprost;
0,06% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
10,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
5,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm II

0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost;
0,1% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
15,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
5% trọng lượng/thể tích PEG;
6,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm III

0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost;
0,1% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
15,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
5% trọng lượng/thể tích PEG;
6,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm IV

0,06% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
0,08% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
10,0% trọng lượng/thể tích glyxeryl monooleat;
5,0% trọng lượng/thể tích axit oleic;
5% trọng lượng/thể tích etanol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm V

0,08% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
0,1% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
10,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
5,0% trọng lượng/thể tích axit oleic;
5,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm VI

0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost;
0,08% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
10,0% trọng lượng/thể tích polyetylen glycol;
10,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
5,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm VII

0,05% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
0,07% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
10,0% trọng lượng/thể tích rượu oleylic;
10,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm VIII

0,05% trọng lượng/thể tích latanoprost hoặc axit latanoprost;
0,08% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
5,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoethyl ete;
10,0% trọng lượng/thể tích CAPTEX 300 EP/NF;
10,0% trọng lượng/thể tích PEG; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm IX

0,06% trọng lượng/thể tích uenoproston isopropyl este ở dạng axit tự do;
0,08% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
5,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoetyl ete;
10,0% trọng lượng/thể tích CAPTEX 300 EP/NF;
10,0% trọng lượng/thể tích PEG; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm X

0,07% trọng lượng/thể tích travoprost hoặc dạng axit tự do của travoprost;
0,08% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
5,0% trọng lượng/thể tích đietylen glycol monoetyl ete;
10,0% trọng lượng/thể tích CAPTEX 300 EP/NF;
10,0% trọng lượng/thể tích PEG; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XI

0,1% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
005% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XII

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
005% trọng lượng/thể tích xyclosporin A;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XIII

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
10% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XIV

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XV

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
2,0% trọng lượng/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XVI

0,1% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,

vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XVII

0,1% trọng lượng/thể tích travoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
20% trọng lượng/thể tích 2-(2-etoxyetoxy)-etanol;
5% trọng lượng/thể tích propandiol;
3% trọng lượng/thể tích axit oleic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XVIII

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XVIII

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol;
3% trọng lượng/thể tích dietylen glycol monoetyl ete;
2% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XX

0,3% trọng lượng/thể tích latanoprost;
5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,

vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXI

5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil hoặc minoxidil sulphat;

0,05% trọng lượng/thể tích latanoprost;

30,0% trọng lượng/thể tích etanol;

50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,

vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXII

5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;

0,05% trọng lượng/thể tích latanoprost;

30,0% trọng lượng/thể tích etanol;

50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,

vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXIII

5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;

0,008% trọng lượng/thể tích latanoprost;

30,0% trọng lượng/thể tích etanol;

50% trọng lượng/thể tích propylen glycol;

vừa đủ nước.

Chế phẩm XXIV

5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;

0,007% trọng lượng/thể tích latanoprost;

30,0% trọng lượng/thể tích etanol;

50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,

vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXV

5,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
0,005% trọng lượng/thể tích latanoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXVI

3,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%

Chế phẩm XXVII

5,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,3% trọng lượng/thể tích latanoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXVIII

5,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,3% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXVIII

5,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,1% trọng lượng/thể tích bimatoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;

50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXX

5,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,1% trọng lượng/thể tích travoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXI

5,0% trọng lượng/thể tích finasterit;
0,3% trọng lượng/thể tích travoprost;
30,0% trọng lượng/thể tích etanol;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXII

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
47% trọng lượng/thể tích etanol;
0,4% trọng lượng/thể tích polysorbate 60;
1% trọng lượng/thể tích polyetylen rượu laurylic;
0,3% trọng lượng/thể tích axit axetic;
10% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXIII

0,3% trọng lượng/thể tích latanoprost ;
47% trọng lượng/thể tích etanol;
0,4% trọng lượng/thể tích polysorbate 60;

1% trọng lượng/thể tích polyetylen rượu laurylic;
0,3% trọng lượng/thể tích axit axetic;
10% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXIV

0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost;
4,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol;
30% trọng lượng/thể tích etanol;
3% trọng lượng/thể tích transcutoi;
2% trọng lượng/thể tích rượu oleylic;
0,5% trọng lượng/thể tích POE 40; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXV

0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost;
4,0% trọng lượng/thể tích minoxidil;
50% trọng lượng/thể tích propylen glycol;
30% trọng lượng/thể tích etanol;
3% trọng lượng/thể tích transcutoi;
2% trọng lượng/thể tích rượu oleylic; và,
vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm XXXVI

0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost;
47% trọng lượng/thể tích etanol;
0,4% trọng lượng/thể tích polysorbate 60;
1% trọng lượng/thể tích polyetylen rượu laurylic;
0,3% trọng lượng/thể tích axit axetic;
2,0% trọng lượng/thể tích axit oleic;

10% trọng lượng/thể tích propylen glycol; và,
vừa đủ nước 100%.

Vật chứa và bơm bột không phun không sol khí

Theo phương án khác, thành phẩm của chế phẩm ở dạng lỏng chứa hoạt chất tổ hợp gồm bimatoprost/minoxidil hoặc travoprost/minoxidil hoặc latanoprost/minoxidil hoặc bimatoprost/-finasterit hoặc travoprost/finasterit hoặc latanoprost/finasterit hoặc muối được dụng của chúng, đã được đóng gói trong vật chứa không nén áp, được phân phối bằng cách sử dụng bơm bột không phun không sol khí. Bơm bột không phun không sol khí là cách phân phối an toàn và đơn giản liều lượng đã được đo của bột mà bao gồm chế phẩm lỏng chứa tổ hợp thuốc hoặc muối của chúng, mà dễ dàng được dùng lên da đầu, lông mày, lông mi hoặc mắt. Bơm bột không phun không sol khí được định cỡ để phân phối thể tích bột thích hợp. Đối tượng bổ sung của sáng chế là chế phẩm lỏng trong vật chứa không nén áp dễ dàng tái sử dụng mà có thể được sản xuất ở hình trụ hoặc không phải hình trụ mà không chứa chất đẩy. Do đó, phương án này không sử dụng sử dụng vật chứa nén áp mà chứa chất đẩy điển hình, như các khí dầu mỏ đã được hóa lỏng (hỗn hợp gồm propan, isobuten, và n-butan), cloflocacbon (CFC), và dimetyl ete, mà là các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi (VOC) độc, hại và dễ cháy. Phương án này được vận chuyển, bảo quản, và phân phối an toàn trong vật chứa dễ tái sử dụng. Việc tái sử dụng các sản phẩm và phần của các sản phẩm là đặc biệt quan trọng đối với môi trường.

Các chế phẩm bột

Các chế phẩm bột chứa hoạt chất tổ hợp gồm bimatoprost/minoxidil hoặc travoprost/minoxidil hoặc latanoprost/minoxidil hoặc bimatoprost/finasterit hoặc travoprost/finasterit hoặc latanoprost/finasterit hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn là, lượng chất hoạt động bề mặt là khoảng 2% đến 10%. Tổ hợp bất kỳ gồm các chất hoạt động bề mặt anion, cation, không ion hoặc lưỡng tính và các khối copolyme không ion có thể được sử dụng. Tốt hơn là, etoxylatd glyxerit đã được etoxyl hóa, các este sorbitan đã được etoxyl hóa, dầu thầu dầu đã được polyetoxyl hóa và/hoặc hydro hóa, copolyme khối không ion và các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính có thể được sử dụng. Các chất hoạt động bề mặt được đặc biệt ưu tiên có thể được chọn từ: dầu thầu dầu PEG 40 đã được hydro hóa; PEG 40 stearat; polysorbate 20; cocamidopropyl

betain; glyxeryl cocoat; PEG 6 caprylic/capric glyxerit; poloxame F 68; và các phospholipit C6 đến C10 no.

Chế phẩm XXXVII (dung dịch xịt)

Minoxidil 5,0% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

Latanoprost 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

1,2-propandiol 60,5% trọng lượng/thể tích (dung môi);

Rượu etylic 10,2% trọng lượng/thể tích (dung môi);

axit lactic 2,5% trọng lượng/thể tích (tác nhân axit hóa);

Tinh dầu 0,06% trọng lượng/thể tích (chất thơm/tinh dầu); và

nước đã được loại ion vừa đủ 100% (dung môi).

Sơ đồ của quy trình sản xuất đối với chế phẩm XXXVII là như sau: 1: Minoxidil, latanoprost và các tá dược khác được cân riêng rẽ và được điều chế; 2: 1,2-propandiol, axit lactic, rượu etylic và nước đã khử ion mà đã được cân lần lượt được đặt vào bình sản xuất và được trộn trong thời gian ít nhất là 5 phút, 3: minoxidil đã cân trước được đặt vào bình sản xuất bằng thép không gỉ và được trộn trong thời gian ít nhất là 15 phút để được hòa tan, tiếp theo bổ sung latanoprost đã cân trước (trong xiranh đã được cân sơ bộ để đảm bảo chuyển thích hợp dầu) 4: Tinh dầu được bổ sung vào và được trộn; 5: việc nạp được thực hiện ở thể tích đích và sản phẩm cuối cùng được bao gói và được đóng hộp.

Chế phẩm XXXVIII; Xịt minoxidil 2/latanoprost 0,1

Minoxidil 2% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

Latanoprost 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

1,2-propandiol 65,9% trọng lượng/thể tích (dung môi/tá dược);

Rượu etylic 5,2% trọng lượng/thể tích (dung môi);

Axit lactic 2,5% trọng lượng/thể tích (tác nhân axit hóa);

Tinh dầu 0,06% trọng lượng/thể tích (chất thơm/tinh dầu); và,

Nước đã được loại ion vừa đủ (dung môi).

Sơ đồ của quy trình sản xuất của chế phẩm là giống như chế phẩm XXXVII.

Chế phẩm XXXIX: bột minoxidil 5/latanoprost 0,1 hoặc 0,3

Minoxidil 5,0% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

Latanoprost 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích (có hoạt tính);

1,2-propandiol 51,5% trọng lượng/thể tích (dung môi/tá dược);

PEG 20 Oleyl ete 0,5% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);

Plantacare 1200* 10,5% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);

Komperlan KD** 3% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);

Rượu etylic 5,2% trọng lượng/thể tích (dung môi) (EP);

Axit lactic 2,4% trọng lượng/thể tích (tác nhân axit hóa) (EP);

Tinh dầu 0,06% trọng lượng/thể tích (chất thơm/tinh dầu [EP]); và,

Nước đã được loại ion 21,8% dsung môi (EP).

*Lauryl glycosit

**Cocamit DEA = Dietanolamin của axit béo từ dừa

Sơ đồ của quy trình sản xuất của chế phẩm là như sau:

minoxidil, latanoprost và các tá dược khác được cân riêng rẽ và được điều chế,

1,2-propandiol, axit lactic, rượu etylic và nước đã khử ion mà đã được cân lần lượt được đặt vào bình sản xuất và được trộn trong thời gian ít nhất là 5 phút, minoxidil đã cân trước được đặt vào bình sản xuất bằng thép không gỉ và được trộn trong thời gian ít nhất là 15 phút để được hòa tan, tiếp theo bổ sung latanoprost đã được cân trước. PEG 20 oleyl ete đã được cân trước, plantacare 1200 và komperlan KD được bổ sung vào bình sản xuất bằng thép không gỉ và hòa tan, tinh dầu được bổ sung vào và được trộn. Việc nạp được thực hiện ở thể tích đích và sản phẩm cuối cùng được bao gói và được đóng hộp.

Chế phẩm XXXX: bột minoxidil 2,0%/latanoprost 0,1%

Minoxidil 2% trọng lượng/thể tích;

Latanoprost 0,1% trọng lượng/thể tích hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích;

1,2-propandiol 51% trọng lượng/thể tích (dung môi/tá dược);

PEG 20 Oleyl ete 0,5% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);

Plantacare 1200 10,5% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);

Komperlan KD 3% trọng lượng/thể tích (hoạt chất bề mặt);
Rượu etylic 5,2% trọng lượng/thể tích (dung môi);
Axit lactic 2,4% trọng lượng/thể tích (tác nhân axit hóa);
Tinh dầu 0,06% trọng lượng/thể tích 9 trọng lượng/thể tích (chất thơm/tinh dầu); và,
vừa đủ nước đã được khử ion.

Chế phẩm XXXXI (dầu xức)

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;
Latanoprost 0,1% hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích;
Etanol 60,3% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Polyoxyetylen rượu laurylic 1,00% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic 0,6% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%.
Độ pH biểu kiến của dung dịch bào chế được cuối cùng nên là 6,24.

Chế phẩm XXXXII

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;
Latanoprost 0,1% hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích;
Rượu xetylic 2,20% trọng lượng/thể tích;
Rượu stearyllic 1,00% trọng lượng/thể tích;
Etanol 51,8% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Polyoxyetylen rượu laurylic 1,00% trọng lượng/thể tích;
Propylen glycol 5,00% trọng lượng/thể tích;
Chất đẩy P75 4,30% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic vừa đủ độ pH 6,0; và,
Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%.

Chế phẩm XXXXIII (dầu xức)

Minoxidil 8% trọng lượng/thể tích;

Latanoprost 0,3% hoặc 0,1% trọng lượng/thể tích;
Etanol 50,5% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Polyoxyetylen rượu laurylic 1,00% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic vừa đủ đến độ pH 6,0;
Propylen glycol 7,3% trọng lượng/thể tích;
Rượu benzylic 5% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%.

Chế phẩm XXXXIV (dung dịch)

Latanoprost 0,1%, 0,2%, hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích;
Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;
Etanol 51% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Laureth-12 1% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic bằng 0,3% trọng lượng/thể tích;
Propylen glycol 7,5% trọng lượng/thể tích;
Rượu benzylic 5% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%.
Độ pH khoảng 6,24.

Chế phẩm XXXXV

Minoxidil 8% trọng lượng/thể tích;
Latanoprost 0,3% hoặc 0,1% trọng lượng/thể tích;
Etanol 50,0% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Polyoxyetylen rượu laurylic 1% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic vừa đủ đến độ pH 6,0 w/v;
Propylen glycol 10% trọng lượng/thể tích;
Rượu benzylic 5% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%

Chế phẩm XXXXVI (dầu xức)

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;

Latanoprost 0,1% hoặc 0,3% trọng lượng/thể tích;

Etanol 47,50% trọng lượng/thể tích;

Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;

Polyoxyetylen rượu laurylic 1,00% trọng lượng/thể tích;

Axit axetic vừa đủ đến độ pH 6,0;

Rượu benzylic 5% trọng lượng/thể tích; và,

Nước tinh khiết đến tổng cộng 100%.

Chế phẩm XXXXVII

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;

Latanoprost 0,1% trọng lượng/thể tích;

Etanol 47% trọng lượng/thể tích;

Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;

Polyoxyetylen

Rượu laurylic 1% trọng lượng/thể tích;

Axit axetic 1% trọng lượng/thể tích;

Propylen glycol 10% trọng lượng/thể tích;

Rượu benzylic 5% trọng lượng/thể tích; và,

Nước tinh khiết vừa đủ 100%.

Chế phẩm XXXXVIII

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;

Latanoprost 0,3% trọng lượng/thể tích;

Etanol 44,2% trọng lượng/thể tích;

Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;

Polyoxyetylen

Rượu laurylic 1% trọng lượng/thể tích;

Axit axetic 0,3% trọng lượng/thể tích;

Propylen glycol 30% trọng lượng/thể tích;
Rượu benzylic 2% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết vừa đủ 100%.

Chế phẩm XXXXIX

Minoxidil 5% trọng lượng/thể tích;
Latanoprost 0,3% trọng lượng/thể tích;
Etanol 46% trọng lượng/thể tích;
Polysorbate 60 0,4% trọng lượng/thể tích;
Polyoxyetylen
rượu laurylic 1% trọng lượng/thể tích;
Axit axetic 0,3% trọng lượng/thể tích;
Propylen glycol 30% trọng lượng/thể tích;
Rượu benzylic 10% trọng lượng/thể tích; và,
Nước tinh khiết vừa đủ 100%.

Chế phẩm XXXXX

Minoxidil sulphat 4% trọng lượng/thể tích;
Latanoprost 0,08% trọng lượng/thể tích;
Etanol 30% trọng lượng/thể tích;
Propylen glycol 50% trọng lượng/thể tích;
Rượu oleylic 2% trọng lượng/thể tích;
Transcutol 3% và,
Nước tinh khiết vừa đủ 100%.

Độ pH biểu kiến của các chế phẩm cuối cùng XXXXIV đến XXXXX được điều chỉnh đến 6,0 đến 6,5, rượu benzylic có thể được loại bỏ đối với các chế phẩm sử dụng một lần và thể bằng propylen glycol.

Các phương án khác:

Các chế phẩm khác bao gồm chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,15% trọng lượng/trọng lượng; triethylamin (TEA) khoảng 0,22% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 15,0% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoethyl ete khoảng 10,0% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 20 khoảng 4,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 70,5% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,10% trọng lượng/trọng lượng; NaOH khoảng 0,035% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 15,0% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoethyl ete khoảng 10,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 74,8% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,125% trọng lượng/trọng lượng; TEA khoảng 0,18% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 30,0% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoethyl ete khoảng 20,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 49,59% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,10% trọng lượng/trọng lượng; TEA khoảng 0,15% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 30,0% trọng lượng/trọng lượng; propylen glycol khoảng 20% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 49,7% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,20% trọng lượng/trọng lượng; TEA khoảng 0,22% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 60,0% trọng lượng/trọng lượng; glyxerin khoảng 5,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 34,48% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; TEA khoảng 0,38% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 60,0% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 20 khoảng 4,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 35,27% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm hoặc dung dịch chứa 4% trọng lượng/thể tích minoxidil, 0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost, 50% trọng lượng/thể tích propylen glycol, 30% trọng lượng/thể tích etanol, 3% trọng lượng/thể tích transcutool, 2% trọng lượng/thể tích rượu oleylic, 0,5% trọng lượng/thể tích Polyoxyetylen 40, và vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm hoặc dung dịch chứa 4% trọng lượng/thể tích minoxidil, 0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost, 50% trọng lượng/thể tích propylen glycol, 30% trọng lượng/thể tích etanol, 3% trọng lượng/thể tích transcutool, 2% trọng lượng/thể tích rượu oleylic, và vừa đủ nước 100%.

Chế phẩm chứa đến 5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil, latanoprost khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng; carbome khoảng 0,25% trọng lượng/trọng lượng; TEA khoảng 0,38% trọng lượng/trọng lượng; etanol khoảng 50,0% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoetyl ete khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng; polysorbate 20 khoảng 4,0% trọng lượng/trọng lượng; và nước khoảng 35,27% trọng lượng/trọng lượng.

Việc bào chế hai thuốc không hòa tan như minoxidil và latanoprost cùng với nhau thành một chế phẩm trong nước là một thử thách. Cả hai hợp chất có độ hòa tan kém trong nước và đòi hỏi nồng độ cao của các dung môi và hoặc các đồng dung môi để giữ cả hai hợp chất trong dung dịch đặc biệt ở nồng độ minoxidil rất cao mà thường nằm trong khoảng 2% đến 7% trọng lượng/thể tích. Ngoài ra, cần phải lưu ý rằng nhiều người tiêu dùng nhận xét chế phẩm Rogaine® là khó chịu hoặc khó chấp nhận ở chỗ nó dính và nhiều người dùng cảm nhận rằng nó để lại vết dính hoặc nhờn mà làm giảm mức độ đáp ứng của bệnh nhân. Điều này được tin chủ yếu là do propylen glycol, là thành phần có mặt ở nồng độ 50% trọng lượng/thể tích mà là cần thiết để hòa tan minoxidil ở nồng độ cao, thường ở mức 5% trọng lượng/thể tích, mà là chất rất kém hòa tan. Đã phát hiện thấy rằng việc bổ sung dietylen glycol monoetyl ete và rượu oleylic vào ở nồng độ thấp khiến dung dịch đỡ dính hơn và dễ chịu hơn khi sờ và cảm nhận dung dịch. Còn ngạc nhiên phát hiện thấy rằng bổ sung các hợp chất này vào không chỉ khiến cảm giác về chế phẩm tốt hơn, mà việc bổ sung các hợp chất này, đặc biệt là dietylen glycol monoetyl ete và rượu oleylic, vào ở nồng độ thấp, khiến chế phẩm hiệu quả hơn thành sản phẩm tuyệt vời trong việc làm mọc tóc. Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết nào, tin rằng việc kết hợp dietylen glycol monoetyl ete và rượu oleylic tác dụng một cách hiệp đồng ở nồng độ nhất định, làm tăng mức độ

thấm qua da của các hoạt chất (ví dụ, latanoprost và minoxidil) và hóa lỏng lipid của nang lông và lớp sừng và khiến cả hai hoạt chất hòa tan dễ hơn *in vivo* mà khiến các chế phẩm trở nên hiệu quả hơn nhờ tăng độ sinh khả dụng của các hoạt chất. Latanoprost hầu như là lipid hòa tan mà cho phép nó thấm vào nang lông của biểu bì. Tuy nhiên, khi được sử dụng kết hợp với một số dung môi như dietylen glycol monoethyl ete và rượu oleylic, chế phẩm trở nên có tác dụng hơn trong việc bóc lớp vảy lột lỗ, nói lỏng các chỗ tắc, loại bỏ các tạp chất, và cho phép chế phẩm thấm vào tự do hơn. Nhờ làm yếu mức keo của tế bào, có thể nói rằng việc bóc mở nang lông và các lỗ. Điều này sẽ góp phần làm tăng hiệu quả của các chế phẩm này so với cùng các chế phẩm mà chứa dietylen glycol monoethyl ete và rượu oleylic.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa nước, minoxidil, latanoprost ở nồng độ khoảng 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 0,4% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,05% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng. Minoxidil chiếm lượng khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng và một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm: rượu xetostearylic ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 1% trọng lượng/trọng lượng, glyxeryl mono-oleat ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, rượu oleylic ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, etanol ở nồng độ khoảng 30% trọng lượng/trọng lượng đến 75% trọng lượng/trọng lượng, propylen glycol ở nồng độ khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, rượu benzylic ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 2% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, carbome ở nồng độ khoảng 0,15% trọng lượng/trọng lượng, trietanolamin ở nồng độ khoảng 0,16% trọng lượng/trọng lượng, và glyxerol ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là 2% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa nước, minoxidil, latanoprost ở nồng độ khoảng 0,01% đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,05% đến 4% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,1% đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng. Minoxidil chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, nhiều hơn

hoặc khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng và một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm: transcitol ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng, propylen glycol ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, glyxerol monooleat ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, rượu oleylic ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, etanol ở nồng độ khoảng 30% trọng lượng/trọng lượng đến 75% trọng lượng/trọng lượng, propylen glycol ở nồng độ khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, rượu benzylic ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 2% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, carbome ở nồng độ khoảng 0,15% trọng lượng/trọng lượng đến 0,2% trọng lượng/trọng lượng, trietanolamin ở nồng độ khoảng 0,16% trọng lượng/trọng lượng, và glyxerin ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là 2% trọng lượng/trọng lượng.

Một số phương án còn có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung ngoài các loại đã nêu cụ thể ở đoạn trên đây, trong đó một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit linoleic ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là 2% trọng lượng/trọng lượng, natri lauryl sulfat ở nồng độ từ 0,1% trọng lượng/trọng lượng đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là 0,2% trọng lượng/trọng lượng, và đocusat natri ở nồng độ từ 0,1% trọng lượng/trọng lượng đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là 0,2% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước, minoxidil, latanoprost hoặc travoprost ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,05% đến 4% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng, 0,2% trọng lượng/trọng lượng hoặc 0,3% trọng lượng/trọng lượng. Minoxidil chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng và một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm: transcitol ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng, propylen glycol ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng

lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, glyxerol monooleat ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, axit oleic ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, axit linoleic ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 3% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, etanol ở nồng độ khoảng 30% trọng lượng/trọng lượng đến 75% trọng lượng/trọng lượng, propylen glycol ở nồng độ khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng đến 25% trọng lượng/trọng lượng, rượu benzylic ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 2% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, carbome ở nồng độ khoảng 0,15% trọng lượng/trọng lượng đến 0,2% trọng lượng/trọng lượng, trietanolamin ở nồng độ khoảng 0,16% trọng lượng/trọng lượng, glyxerin ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, tinh dầu ở nồng độ khoảng 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, limonen ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, nerol ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, cineol ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, octyl salixylat ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, DMSO ở nồng độ khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, DDAB ở nồng độ khoảng 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 1% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 0,2% trọng lượng/trọng lượng, natri taurodeoxycholat ở nồng độ khoảng 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, đocusat natri ở nồng độ khoảng 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 1% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 0,2% trọng lượng/trọng lượng, myristyl myristat ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 30% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 25% trọng lượng/trọng lượng, polysorbate 80 ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, thể đàn hồi silicon trong xyclomethicon ở nồng độ khoảng 40% trọng lượng/trọng lượng đến 80% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 73,5% trọng lượng/trọng lượng, Dow Silky Wax 10 ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 20%

trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 8% trọng lượng/trọng lượng, isopropyl myristat ở nồng độ khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng đến 20% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng 8% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa nước; minoxidil hoặc finasterit, latanoprost hoặc travoprost, ví dụ, trong đó latanoprost hoặc finasterit dùng khu trú ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,05% đến 0,45% trọng lượng/trọng lượng hoặc nằm trong khoảng 0,075% đến 0,4% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng/trọng lượng, trị số được ưu tiên nhất là 0,1% trọng lượng/trọng lượng, 0,2% trọng lượng/trọng lượng hoặc 0,3% trọng lượng/trọng lượng. Minoxidil hoặc finasterit chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng; và một hoặc nhiều chất được chọn trong số dưới đây: etanol, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 89% trọng lượng/trọng lượng; propylen glycol, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 89% trọng lượng/trọng lượng; dietylen glycol monoetyl ete, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 89% trọng lượng/trọng lượng; rượu benzylic, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 89% trọng lượng/trọng lượng; và một hoặc nhiều axit béo và/hoặc các tá dược este béo, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, các axit béo có thể bao gồm một hoặc nhiều axit béo C8-C28, và mà có thể là no, không no một lần, hoặc không no nhiều lần. Theo một số phương án, axit béo no có thể là axit stearic. Theo một số phương án, axit béo không no một lần có thể là axit oleic. Theo một số phương án, axit béo nhiều lần không no có thể là axit linoleic. Theo một số phương án, este béo có thể một hoặc nhiều bao gồm axit béo C8-C28, và mà có thể là no, không no một lần, hoặc không no nhiều lần. Theo một số phương án, este béo no có thể là glyxeryl monostearat. Theo một số phương án, este béo không no một lần có thể là glyxeryl monooleat. Theo một số phương án, este béo không no nhiều lần có thể là etyl este của axit linoleic.

Chế phẩm được ưu tiên chứa minoxidil hoặc finasterit, latanoprost hoặc travoprost, rượu oleylic, etanol và propylen glycol. Latanoprost hoặc travoprost chiếm khoảng 0,01% đến 0,5%

trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,05% đến 0,4% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng 0,1% đến 0,3% trọng lượng được ưu tiên nhất hoặc khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng, 0,2% trọng lượng/trọng lượng hoặc 0,3% trọng lượng/trọng lượng. Minoxidil hoặc finasterit chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, hoặc khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng hoặc khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng. Rượu oleylic chiếm khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng/trọng lượng. Etanol chiếm khoảng 50% đến 80% trọng lượng/trọng lượng. Propylen glycol chiếm 5% đến 15% trọng lượng/trọng lượng.

Các ví dụ về được đặc biệt ưu tiên các chế phẩm để làm mọc tóc bằng cách dùng khu trú chứa minoxidil hoặc finasterit, latanoprost hoặc travoprost ở dạng tự do hoặc muối được dùng của nó, trong đó latanoprost hoặc travoprost chiếm khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng đến 4% trọng lượng/trọng lượng; minoxidil hoặc finasterit chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng, trị số được ưu tiên nhất là 5% trọng lượng/trọng lượng; ít nhất là một hợp chất thứ nhất được chọn từ axit béo, axit rượu béo và este béo, trong đó chế phẩm này được điều chế để dùng khu trú vào da.

Theo một số phương án, hợp chất thứ nhất là axit béo. Axit béo có thể là no hoặc không no. Theo một số phương án, axit béo được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, axit oleic, axit linoleic, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, hợp chất thứ nhất là este béo. Este béo có thể là no hoặc không no. Este béo có thể được chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl monostearat, glyxeryl monooleat, và etyl este của axit linoleic. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa ít nhất là hai hợp chất thứ nhất. Chế phẩm này có thể bao gồm hỗn hợp gồm ít nhất là một axit béo và ít nhất là một este béo. Hợp chất thứ nhất có thể có 12 đến 24 nguyên tử cacbon. Chế phẩm này có thể còn chứa ít nhất là một hợp chất thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propylen glycol, dietylen glycol monoetyl ete, và rượu benzylic. Chế phẩm này có thể còn bao gồm ít nhất là một hợp chất thứ ba được chọn từ nhóm bao gồm terpen, các tác nhân nút giữ, các chất hoạt động bề mặt, các sulfoxit, các ete vòng, các amit, các amin, và các chất dẫn xuất của axit dimetylaminopropionic. Theo một số phương án, terpen được chọn từ nhóm bao gồm terpinolen, limonen, nerol, và cineol. Theo một số phương án, tác nhân hút giữ được chọn từ nhóm bao gồm silicon, dầu khoáng, và các polyme không hòa tan trong nước. Theo một số phương án, bề mặt

hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, natri đodexyl sulfat, natri lauryl sulfat, DMSO, và đocusat natri. Theo một số phương án, chất dẫn xuất của axit đimetylaminopropionic là este dodexyl của axit 2-đimetylaminopropionic. Chế phẩm này có thể chứa latanoprost với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/trọng lượng đến 4% trọng lượng/trọng lượng. Tốt hơn nữa, chế phẩm này có thể chứa latanoprost với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% trọng lượng/trọng lượng đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng. Tốt nhất là, chế phẩm này có thể chứa latanoprost với lượng khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, minoxidil chiếm khoảng 0,5% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn là khoảng từ 1% đến 6% trọng lượng/trọng lượng, tốt hơn nữa khoảng từ 2% đến 5% trọng lượng/trọng lượng, trị số được ưu tiên nhất là 5% trọng lượng/trọng lượng. Chế phẩm này là ở dạng được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch, gel, dầu bôi, bột, màng, linimen, kem bôi, dầu gội đầu, nước súc, bột nhão, thạch, thuốc xịt và sol khí. Theo một số phương án, chế phẩm này được đóng gói trong kit với dụng cụ bôi để dùng cho da.

Các chế phẩm và các chế phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách áp dụng quy trình chung dưới đây:

Các thành phần không chứa nước (ví dụ, latanoprost, travoprost, minoxidil, finasterit etanol, các glycol) được kết hợp trong cốc mỏ và khuấy bằng cách sử dụng máy trộn đầu trên kiểu cánh quạt cho đến khi dung dịch trở nên trong. Nước được bổ sung vào hỗn hợp không nước này, tiếp theo là bổ sung tác nhân làm đặc vào. Sau khi phân tán tác nhân làm đặc, bazơ được bổ sung vào để trung hòa polyme và làm đặc dung dịch thành gel chế phẩm mong muốn khác. Ví dụ, etanol, minoxidil và latanoprost được kết hợp trong cốc mỏ và khuấy bằng cách sử dụng máy trộn đầu trên kiểu cánh quạt cho đến khi dung dịch trở nên trong. Tiếp đó, hỗn hợp này được bổ sung vào các thành phần không chứa nước để tạo ra hỗn hợp không nước. Trong một bình riêng, tác nhân làm đặc được phân tán trong nước để tạo ra hỗn hợp trong nước, mà sau đó được bổ sung vào hỗn hợp không nước. Sau khi trộn hỗn hợp không nước và hỗn hợp có nước, bazơ được bổ sung vào để trung hòa polyme và làm đặc dung dịch thành gel.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách áp dụng quy trình chung dưới đây:

Rượu etylic được cân vào bình môi trường thích hợp được lắp để trộn, tiếp đó bimatoprost, latanoprost hoặc travoprost được bổ sung vào rượu etylic và khuấy ở tốc độ vừa phải cho đến khi được hòa tan. Minoxidil, dietylen glycol monoethyl ete, rượu oleylic, propylen glycol và tùy ý POE 40 được bổ sung vào thùng trộn riêng và trộn cho đến khi các dung môi được phân tán. Tiếp đó, rượu etylic/dung dịch (bimatoprost, latanoprost, hoặc travoprost) được bổ sung vào dung dịch không nước và trộn cho đến khi các thành phần được trộn đồng nhất (trộn khoảng 5 phút). Nếu gel là sản phẩm mong muốn, thì nước được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên mà trong đó chất làm đặc carbome đã được phân tán và trộn đến khi phân tán kỹ, sau khi được phân tán thì bazơ được bổ sung vào để làm đặc dung dịch thành gel.

Kem bôi tại chỗ chứa 0,5% trọng lượng/trọng lượng latanoprost/5% trọng lượng/trọng lượng minoxidil được điều chế như sau: độ nhớt trung bình carboxymetyl xenluloza và spermaceti được làm nóng chảy cùng với nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C. Propylen glycol, polysorbate 80, latanoprost, minoxidil và transcutool được lần lượt bổ sung vào, duy trì nhiệt độ trong khoảng 75°C đến 80°C. Chất bảo quản (ví dụ, methylparaben) được bổ sung từ từ vào carboxymetyl xenluloza và spermaceti đã nóng chảy, và khuấy liên tục. Việc bổ sung được tiếp tục trong thời gian ít nhất là 30 phút có khuấy thêm cho đến khi nhiệt độ giảm đến 40°C đến 45°C. Cuối cùng, nước được bổ sung đủ vào để đạt đến trọng lượng cuối cùng 1000g và chế phẩm được khuấy để duy trì độ đồng nhất cho đến khi nguội và đông lại.

Sau khi được bào chế, các chế phẩm có thể được dùng một cách liên tục hằng ngày, hằng tháng hoặc hằng năm.

Ví dụ I

Một người đàn ông Capca 42 tuổi mắc chứng rụng tóc từng vùng dùng chế phẩm có công thức VIII hai lần mỗi ngày, 2ml/ngày vào các vùng trên da đầu của ông ta, nơi rụng tóc rõ rệt, trông các mảng rụng tóc như các miếng dán cỡ khoảng một phần tư. Sau khi dùng ba mươi ngày, tế bào T ít thâm nhiễm hơn vào nang lông da đầu của bệnh nhân và tóc của bệnh nhân bắt đầu mọc trên các miếng dán.

Ví dụ II

Một người đàn ông 32 tuổi bị rụng tóc do androgen dùng chế phẩm có công thức VI vào vùng bị rụng tóc trên da đầu của ông ta ít nhất một lần mỗi ngày (1ml/ngày). Sau bốn mươi lăm ngày của dùng liên tục, đáp ứng tự miễn dịch cơ bản gây rụng tóc sẽ giảm về mức độ nghiêm trọng và tóc sẽ bắt đầu mọc lại trên da đầu của bệnh nhân ở các vùng rụng tóc.

Ví dụ III

Một người phụ nữ 43 tuổi bị rụng tóc ở giai đoạn ngừng phát triển của tóc dùng chế phẩm có công thức XVII vào da đầu của bà ta hai lần mỗi ngày. Sau ba mươi lăm ngày dùng hằng ngày, tóc của bệnh nhân bắt đầu mọc lại trên da đầu của bệnh nhân ở các vùng nơi mà bệnh nhân bị rụng tóc. Bệnh nhân không gặp phải tác dụng phụ nào từ việc dùng chế phẩm XVII vào da đầu.

Ví dụ IV

Một người phụ nữ 62 tuổi có lông mày thưa dần dùng chế phẩm XXII vào lông mày của bà ta bằng dụng cụ bôi một lần mỗi ngày. Trong khoảng 45 ngày đến 90 ngày, bệnh nhân sẽ mọc lông mày mà là dài hơn, dày hơn và sẫm màu hơn so với khi bà ta không dùng chế phẩm XXII.

Ví dụ V

Một người đàn ông 53 tuổi cạo lông diện tích khoảng một in x một in mặt dưới của cẳng tay trái và phải của ông ta. Toàn bộ lông trên biểu bì được loại bỏ. Bệnh nhân dùng khoảng 0,5ml có chế phẩm XI một lần mỗi ngày vào cẳng tay trái nhưng để lại cẳng tay phải không điều trị. Sau 20 ngày, lông ở cẳng tay trái trở nên nhiều hơn, dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với lông ở cẳng tay phải nơi mà ít hơn, ngắn hơn, nhạt màu hơn và không dày bằng. Sau 30 ngày, lông ở cẳng tay trái trở nên nhiều hơn, dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với lông ở cẳng tay phải nơi là ít hơn, ngắn hơn, nhạt màu hơn và không dày bằng. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ VI

Một người đàn ông 53 tuổi cạo lông diện tích bốn in x hai in trên đầu gối trái và phải của ông ta để loại bỏ toàn bộ lông trên biểu bì và dùng chế phẩm có công thức XI vào vùng đã cạo lông trên đầu gối trái một lần mỗi ngày và dung dịch ROGAINE® chứa 5% minoxidil

gốc bên trên đầu gối phải một lần mỗi ngày. Sau hai mươi ngày, mức độ mọc lông ở diện tích đã cạo lông trên đầu gối trái là cao hơn một chút (nhiều lông hơn, lông dài hơn và dày hơn) so với ở diện tích đã cạo lông bên trên đầu gối phải. Sau 30 ngày, lông ở diện tích trên đầu gối trái là dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với diện tích bên trên đầu gối phải. Sau 45 ngày, lông trên đầu gối trái là dài hơn đáng kể, dày hơn về đường kính, sẫm màu hơn và nhiều hơn so với diện tích trên đầu gối trái mà đã được điều trị bằng dung dịch Rogaine® chứa 5% minoxidil. Bệnh nhân không gặp phải tác dụng phụ nào.

Ví dụ VII

Một người đàn ông Capca 54 tuổi cạo lông ba vùng có diện tích một inxơ x một inxơ vuông (các vùng #1 đến #3) ở đùi của ông ta, hai vùng sát nhau và một vùng ở dưới. Toàn bộ lông trên biểu bì được loại bỏ. vùng #1 và vùng #2 được điều trị và vùng #3 không tiếp nhận chế phẩm và được dùng làm đối chứng. Bệnh nhân dùng khoảng một phần ba ml chế phẩm XX mỗi ngày vào vùng #1 và một phần ba mililit chế phẩm XVIII vào vùng #2. Vùng #3 không tiếp nhận điều trị và được dùng làm đối chứng. Sau 30 ngày, cả hai vùng 1 và 2 đều mọc lông đáng kể, lông dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với đối chứng (vùng #3). Dường như không có khác biệt đáng kể giữa vùng #1 và vùng #2 về chiều dài của lông hoặc mức độ sẫm màu hoặc độ dày sau 30 ngày. Tuy nhiên, vùng #1 và vùng #2 có mức độ mọc lông nhiều hơn đáng kể so với vùng #3. Sau 60 ngày, cả hai vùng #1 và #2 đều mọc lông đáng kể như khác biệt giữa hai vùng này về chiều dài, độ dày và mức độ sẫm màu là không đáng kể, trong đó vùng #1 có lông nhiều hơn khoảng 10% và dài hơn so với vùng #2. Về mức độ sẫm màu và độ dày, dường như không có khác biệt đáng kể giữa vùng #1 và vùng #2.

Ví dụ VIII

Một người đàn ông Capca 53 tuổi, bị hói ở đỉnh đầu của ông ta gần như tương ứng với giai đoạn IV theo thang Hamilton Norwood, dùng chế phẩm XX một lần mỗi ngày, ở mức khoảng 1ml/ngày vào đỉnh đầu của ông ta và phần trước trán của ông ta. Vào ngày thứ 75, bệnh nhân đổi sang chế phẩm XVIII. Sau 90 ngày, bệnh nhân có tóc mọc đáng kể ở đỉnh đầu của ông ta với mức giảm khoảng 40% đến 50% diện tích bị hói ở vùng có mọc tóc mới (xem Hình 5). Hầu hết tóc mới mọc là tóc màu sẫm hơn màu tóc tự nhiên của bệnh nhân và tổng tỷ lệ giữa tóc

sẫm màu và tóc xám tăng đáng kể ở vùng đã được điều trị. Tóc mới dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn so với tóc tơ ở vùng bị hói trên đỉnh đầu của ông ta. Bệnh nhân còn có tóc mọc đáng kể ở phần trước trán của ông ta nơi dùng chế phẩm. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ IX

Người đàn ông 54 tuổi cạo lông ba vùng ở đầu của ông ta trên đầu gối với diện tích khoảng hai in x ba in nơi lông được cạo đến tận bề mặt của biểu bì. Hai vùng ở đầu trái cách nhau vài in và một vùng trên đầu phải của ông ta. Đối tượng không dùng chế phẩm vào vùng #1 và để vùng đó không được điều trị, dùng dung dịch Rogaine® chứa 5% minoxidil gốc vào vùng #2 ở mức khoảng 0,3ml/ngày, và dùng chế phẩm minoxidil/latanoprost (chế phẩm XVIII) vào vùng #3 ở mức khoảng 0,3ml/ngày. Sau khoảng 15 ngày, vùng không được điều trị có mọc một ít lông trong khi vùng #2 và vùng #3 mọc lông rõ rệt so với vùng #1. Vùng #2 và vùng #3 là tương tự về số lượng và chiều dài của lông nhưng lông ở vùng #3 dường như hơi sẫm màu hơn và dày hơn. Vào ngày thứ 30, cả ba vùng đều có mọc lại, trong đó vùng #2 và vùng #3 có số lượng lông nhiều hơn đáng kể, mà còn dài hơn, sẫm màu hơn và với đường kính lớn hơn so với vùng #1. Vào ngày thứ 30, số lượng lông ở vùng #2 và vùng #3 gần như bằng nhau nhưng lông ở vùng #3 dường như sẫm màu hơn một chút và dày hơn so với vùng #2. Vào ngày thứ 45, vùng 1 mọc lại, gần một nửa số lông mọc lại nhưng ít hơn đáng kể so với vùng #2 và vùng #3. Vào ngày thứ 45, vùng #3 có nhiều lông hơn đáng kể so với vùng #2, trong đó chiều dài, độ sẫm màu và độ dày đều hơn so với vùng #2.

Ví dụ X

Một bệnh nhân nam 54 tuổi cạo lông ba vùng (khoảng một in x một in) ở đầu của ông ta nên toàn bộ lông được loại bỏ khỏi các vùng phía trên hạ bì. Một lần mỗi ngày, bệnh nhân bắt đầu dùng chế phẩm XXXV vào vùng #1, sau đó chế phẩm giống hệt nhưng không chứa latanoprost (dung dịch minoxidil 4% trọng lượng/thể tích) vào vùng #2, và chế phẩm giống hệt với chế phẩm XXXV nhưng không chứa minoxidil (dung dịch latanoprost 0,08% trọng lượng/thể tích) vào vùng #3. Sau mười lăm ngày, vùng #1 bắt đầu mọc sớm lông trở lại và có mức mọc lại cao hơn và sự bắt đầu mọc lông sớm hơn so với vùng #2 và vùng #3 ở chỗ có nhiều lông mọc trên biểu bì hơn, với dày hơn và sẫm màu so với vùng #2 và vùng #3. Hầu như không có khác biệt giữa hiện tượng mọc lông về mặt số lượng lông, chiều dài của lông, độ dày của lông hoặc

mức độ sẫm màu của lông giữa vùng #2 và vùng #3 vào ngày thứ 15. Vào ngày 30, vùng #1 mọc lại nhiều hơn so với vùng #2 và vùng #3 với nhiều lông hơn, lông dài hơn, lông dày hơn và lông sẫm màu so với vùng #3. Vùng #1 bắt đầu mọc lông nhanh hơn và mức độ mọc lông cao hơn so với vùng #2 và vùng #3. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ XI

Một người phụ nữ Capca 46 tuổi, bị hói và tóc mỏng dần dọc theo đỉnh đầu của bà ta tương ứng với giai đoạn I trên thang Ludwig, dùng chế phẩm XX trên đầu của bà ta dọc theo đỉnh đầu của bà ta hai lần mỗi ngày với khoảng 2ml/ngày được dùng trong thời gian khoảng 30 ngày. Vào khoảng ngày 31, bệnh nhân bắt đầu dùng chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày (1ml/ngày) vào đầu của bà ta dọc theo đỉnh đầu của bà ta. Vào ngày 45, đỉnh đầu của bệnh nhân có nhiều đáng kể tóc mọc mới mà màu tóc ban đầu của bà ta, trong đó tỷ lệ giữa tóc sẫm màu so với tóc xám tăng đáng kể với nhiều tóc sẫm màu hơn của màu tóc ban đầu của bà ta so với tóc xám (xem Hình 4). Từng sợi tóc của tóc mọc mới cũng là dày hơn so với tóc mà bà ta đang có. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ XII

Bệnh nhân 54 tuổi cạo lông ba vùng (khoảng một inxơ nhân một inxơ) trên cánh tay của ông ta nên toàn bộ lông được loại bỏ khỏi bề mặt của biểu bì. Một lần mỗi ngày, bệnh nhân dùng chế phẩm XVIII trên vùng #1, dung dịch đồng nhất với chế phẩm XVIII mà không có latanoprost trên vùng #2 và dung dịch đồng nhất với chế phẩm XVIII mà không có minoxidil trên vùng #3. Sau mười lăm ngày, vùng #1 bắt đầu mọc lông sớm hơn và mọc lông nhiều hơn (mọc lông nhiều hơn trên biểu bì, dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn) so với vùng #2 và vùng #3. Vào ngày 30, xu hướng này tiếp tục với vùng #1 mọc lại một cách rất đáng kể so với vùng #2 và vùng #3. Vào ngày thứ 45, vùng #1 mọc lại hầu như hoàn toàn so với vùng #2 hoặc vùng #3. Vùng #3 có lông sẫm màu hơn một chút và dày hơn so với vùng #2 nhưng mức mọc ở vùng #2 hơi dài hơn vùng #3. Tuy nhiên, vùng #1 có mức tóc mọc nhiều hơn và lông dài hơn, sẫm màu hơn và dày hơn vùng #3 và tóc dài hơn so với vùng #2.

Ví dụ XIII

Bệnh nhân 54 tuổi loại bỏ lông bằng cách cạo ba vùng (khoảng 1 in x một in) ở phần đùi trên của ông ta sao cho toàn bộ lông được loại bỏ khỏi các vùng này. Một lần mỗi ngày, bệnh nhân dùng chế phẩm XVIII lên vùng #1, chế phẩm XXXV lên vùng #2 và không dùng chế phẩm lên vùng #3. Sau mười lăm ngày, cả vùng #1 và vùng #2 có lông mọc đáng kể so với vùng #3. Lông ở vùng #1 và vùng #2 là dài hơn, sẫm màu hơn, dày hơn và nhiều so với vùng #3. Vào ngày 30, cả hai vùng #1 và vùng #2 đều mọc lại đáng kể so với vùng #3 trong đó nhiều lông hơn, lông dài hơn, dày hơn và sẫm màu hơn so với vùng #3. Vào ngày 45, vùng #1 và vùng #2 mọc lại gần như hoàn toàn và vùng #3 có mức độ mọc lông ít hơn đáng kể so với vùng #1 hoặc vùng #2. Không có khác biệt đáng kể về mức độ mọc lông giữa vùng #1 và vùng #2. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ XIV

Bệnh nhân 54 tuổi được loại bỏ lông bằng cách cạo ba vùng (khoảng 1 in x một in), hai vùng trên bắp chân phải của ông ta và một trên bắp chân trái của ông ta sao cho toàn bộ lông được loại bỏ trên các vùng biểu bì này. Một lần mỗi ngày, bệnh nhân dùng chế phẩm XVIII lên vùng #1, vùng trên bắp chân trái của ông ta, không dùng chế phẩm lên vùng #2 trên bắp chân trái và chế phẩm XIX lên vùng #3. Sau mười lăm ngày, cả hai vùng #1 và vùng #3 đều có lông mọc đáng kể khi so với vùng #2, trong đó vùng #3 có lông mọc nhiều hơn (nhiều lông hơn, dài hơn, và dày hơn) so với vùng #2. Vào ngày 30, cả hai vùng #1 và vùng #3 đều có lông mọc lại đáng kể so với vùng #2, trong đó nhiều lông hơn, lông dài hơn, lông dày hơn và lông sẫm màu hơn so với vùng #3. Vào ngày 30, vùng #3 có mức độ mọc lông nhiều hơn đáng kể với số lượng lông nhiều hơn, dài hơn, và sẫm màu hơn vùng #2 khoảng 20%. Bệnh nhân không gặp tác dụng phụ nào.

Ví dụ XV

Một phụ nữ Capca 62 tuổi có tóc mỏng dần dọc theo đỉnh đầu của bà ta. Bệnh nhân bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày dọc theo đỉnh đầu, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 27, bệnh nhân chuyển sang dùng chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày, bằng cách xịt khoảng 1ml chế phẩm trên đỉnh đầu mỗi ngày. Bệnh nhân xịt chế phẩm XVIII trong thời gian 30 ngày. Vào ngày thứ 73, tóc của bệnh nhân mọc đáng kể trở lại dọc theo đỉnh đầu, trong đó tóc dày hơn và nhiều hơn có mọc tóc trên vành đầu, nhưng không vẫn không hoàn toàn đầy đầu.

Ví dụ XVI

Một phụ nữ Capca 59 tuổi bị thưa tóc dọc theo đỉnh đầu của bà ta, bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Sau 31 ngày, bệnh nhân chuyển sang dùng sang chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày, bằng cách xịt khoảng 1ml chế phẩm mỗi ngày. Bệnh nhân xịt chế phẩm XVIII trong thời gian 78 ngày. Vào ngày thứ 108, tóc của bệnh nhân mọc lại ở mức độ đáng kể dọc theo đỉnh đầu.

Ví dụ XVII

Một phụ nữ Capca 64 tuổi bị rụng tóc dọc theo trán và thái dương bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 30, bệnh nhân chuyển sang dùng chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày, bằng cách xịt khoảng 1ml chế phẩm mỗi ngày. Vào ngày 106, bệnh nhân có mọc tóc mới dọc theo trán và thái dương mà tóc sẫm màu hơn và dày hơn so với tóc hiện có mà đã ở các vùng này trước khi điều trị.

Ví dụ XVIII

Một người đàn ông Capca 26 tuổi hơi bị hói trên đỉnh đầu của anh ta bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 29, bệnh nhân chuyển sang dùng chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày, bằng cách xịt khoảng 1ml chế phẩm mỗi ngày. Vào ngày thứ 99, bệnh nhân có mọc lông ở viền đỉnh đầu của anh ta và vùng bị hói khó phát hiện hơn.

Ví dụ XIX

Một người đàn ông Capca 44 tuổi bị hói đáng kể ở viền đỉnh đầu của ông ta tương ứng với điểm IV theo Norwood-Hamilton. Bệnh nhân bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 29, bệnh nhân chuyển sang dùng chế phẩm XVIII một lần mỗi ngày, bằng cách xịt khoảng 1ml chế phẩm mỗi ngày. Vào ngày thứ 118, tóc của bệnh nhân mọc đáng kể trở lại ở phần viền đỉnh đầu, trong đó tóc sẫm màu hơn và dày hơn so với tóc ở vùng này trước khi điều

trị. Vào ngày 108, khoảng một nửa viền đỉnh đầu mọc tóc trưởng thành nơi mà trước kia không có tóc hoặc chỉ có tóc tơ.

Ví dụ XX

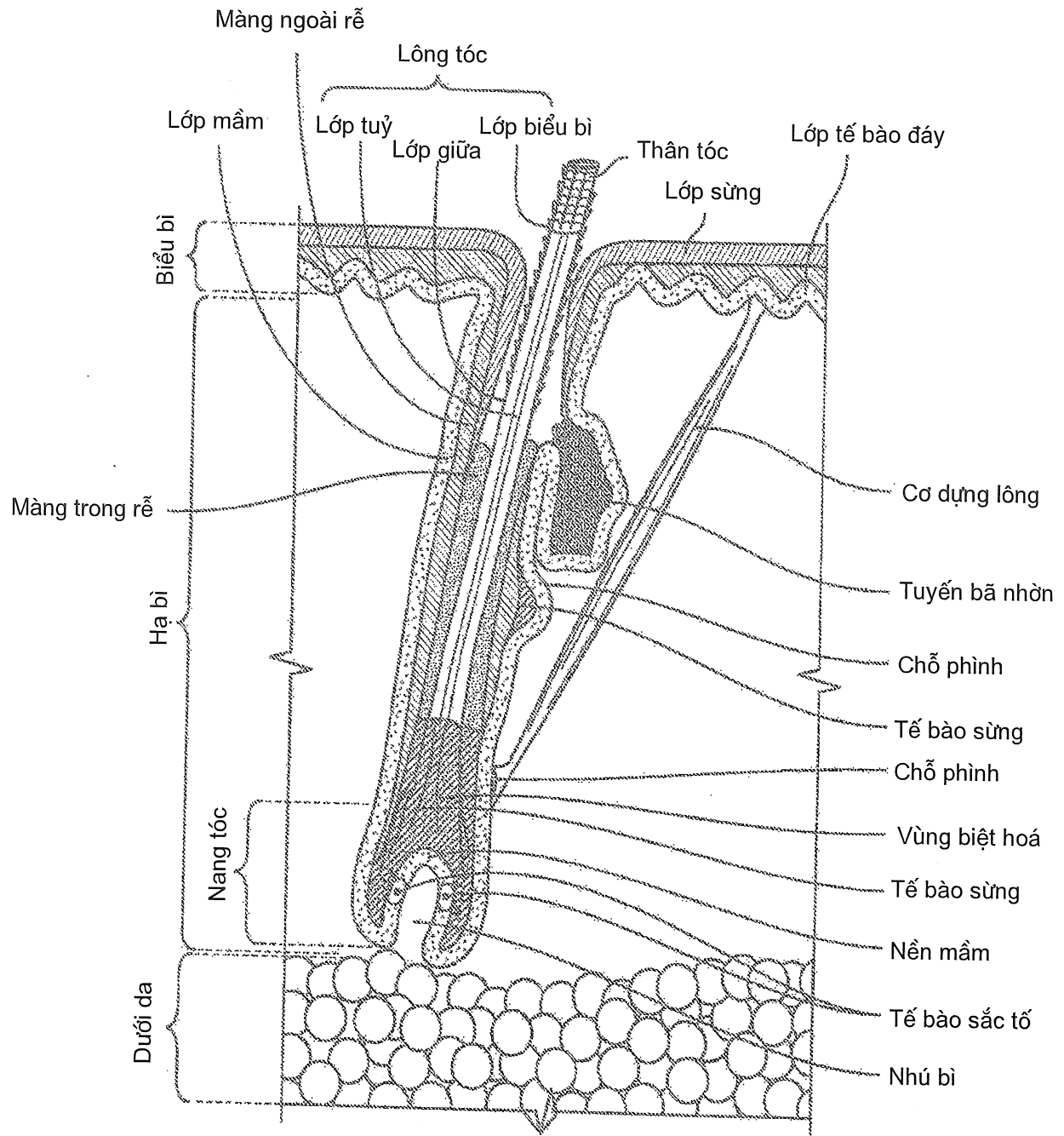
Bệnh nhân nữ 59 tuổi bị thưa tóc dọc theo đỉnh đầu của bà ta tương ứng với khoảng I-2 hoặc I-3 theo thang Ludwig, bắt đầu dùng chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 30, bệnh nhân chuyển sang chế phẩm XX hai lần mỗi ngày, khoảng 2ml mỗi ngày, bằng cách xịt 1ml mỗi ngày lên vùng da đầu mất tóc, hai lần mỗi ngày. Vào ngày thứ 99, đỉnh đầu dày và nhiều hơn trong đó phần lớn đỉnh đầu được phủ tóc mới mà dày hơn tóc ở vùng này trước khi điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để dùng trong việc điều trị rụng tóc, trong đó chế phẩm này chứa thành phần hoạt tính chỉ bao gồm khoảng 0,02% đến 0,5% trọng lượng/thể tích latanoprost và 2% đến 7% trọng lượng/thể tích minoxidil.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính chỉ bao gồm khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích latanoprost và khoảng 5% trọng lượng/thể tích minoxidil.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính chỉ bao gồm khoảng 0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost và khoảng 4% trọng lượng/thể tích minoxidil.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính chỉ bao gồm khoảng 0,08% trọng lượng/thể tích latanoprost và khoảng 5% trọng lượng/thể tích minoxidil.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa rượu oleylic hoặc etanol.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa một chất được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol hoặc propylen glycol.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này còn chứa axit axetic.
8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này còn chứa một chất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbate 60 và rượu polyoxyetylen laurylic.
9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa etanol và một chất được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol và polysorbate 80.
10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó etanol có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 20% đến 30% trọng lượng/thể tích.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó chế phẩm này còn chứa rượu oleylic.
12. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó chế phẩm này còn chứa dietylen glycol monoetyl ete.
13. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm này còn chứa etanol, propylen glycol, nước và ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu benzylic, axit oleic và rượu polyoxyetylen laurylic.
14. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này chứa etanol, propylen glycol, polysorbate, nước và ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, rượu oleylic và rượu benzylic.
15. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó chế phẩm này chứa propylen glycol, etanol và dietylen glycol monoetyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% trọng lượng/thể tích.

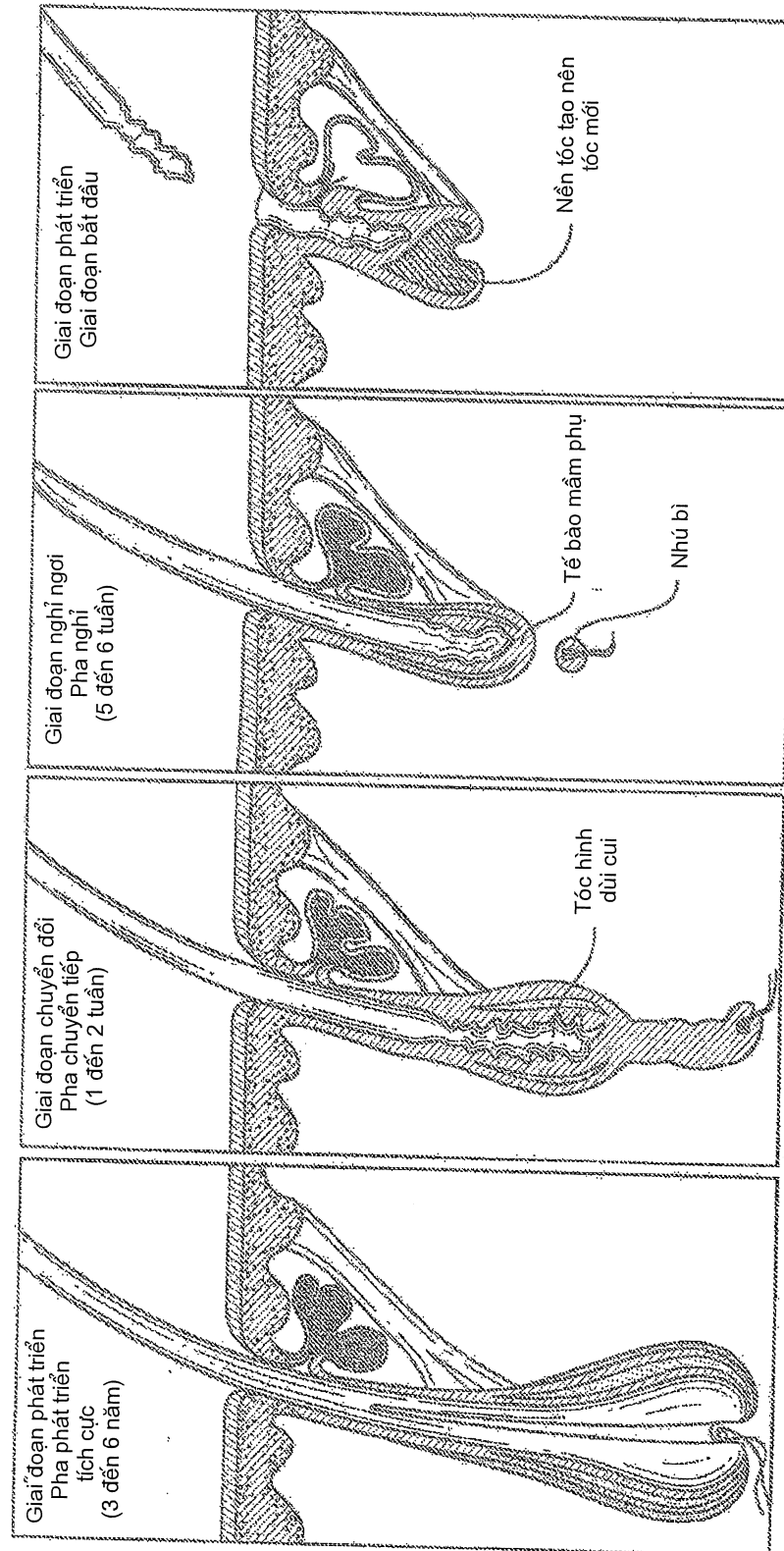
16. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó chế phẩm này còn chứa 40% đến 50% trọng lượng/thể tích propylen glycol và 30% trọng lượng/thể tích etanol.
17. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất là hai chất được chọn từ nhóm bao gồm etanol, propylen glycol, polyoxyetylen 80, và propandiol và ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit oleic và rượu oleylic.

1/5



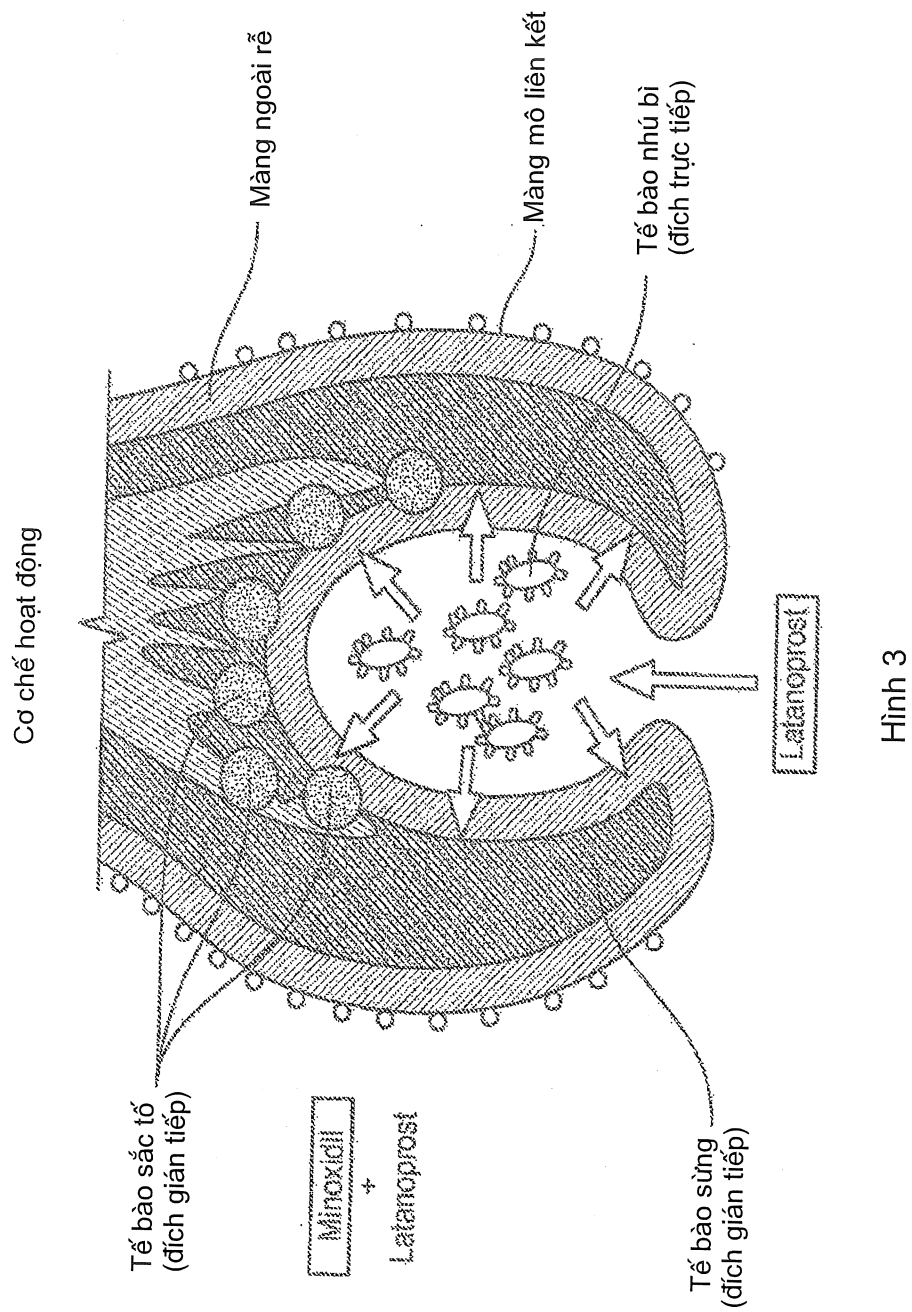
Hình 1

2/5

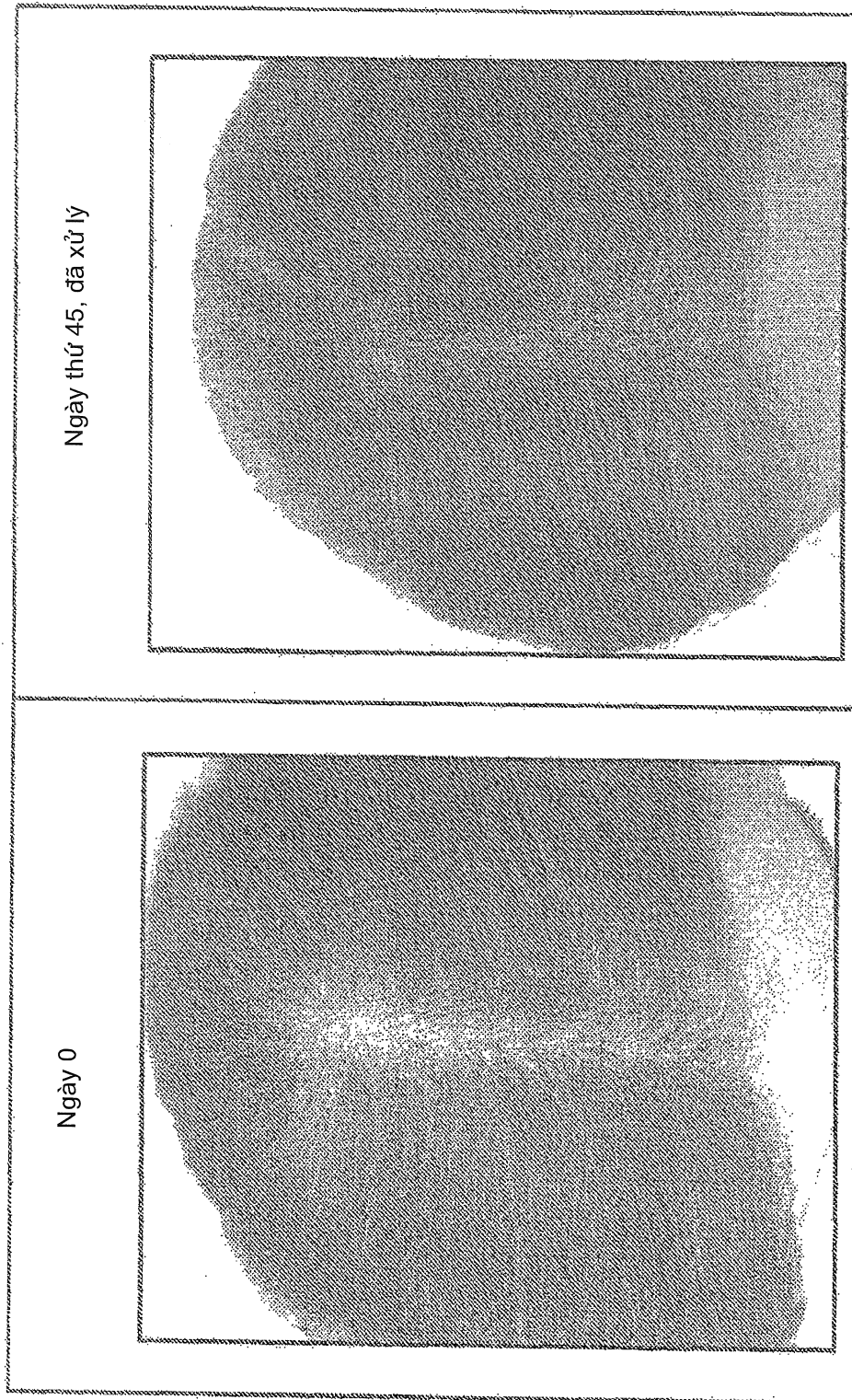


Hình 2

3/3

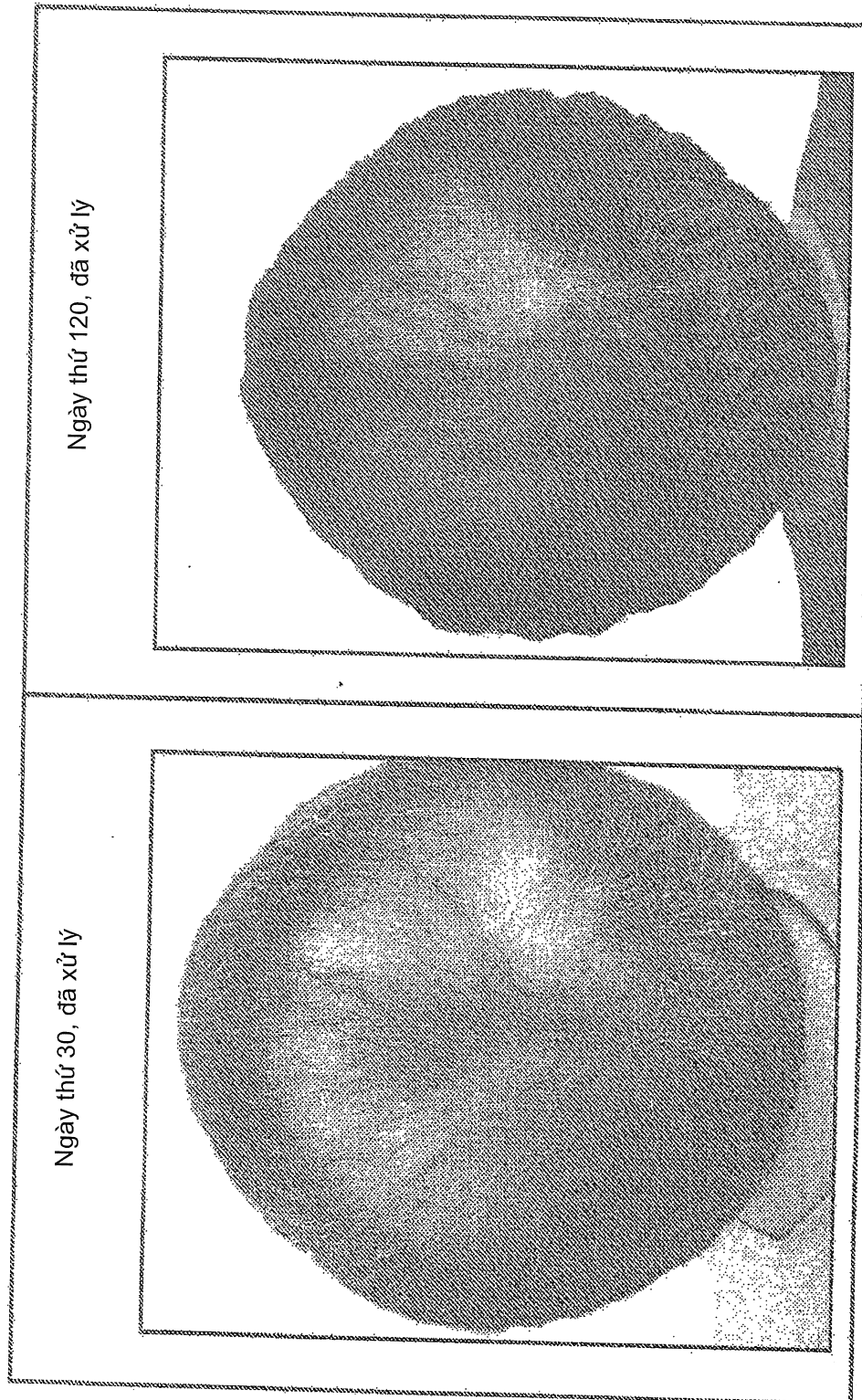


4/5



Hình 4

5/5



Hình 5