



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)

(11) 

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

1-0021518

(51)⁷ A61K 31/5575, A61P 17/08, 17/14

(13) B

(21) 1-2014-02847

(22) 05.11.2010

(62) 1-2012-01564

(86) PCT/US2010/055712 05.11.2010

(87) WO2011/057129 12.05.2011

(30) 61/259,368 09.11.2009 US

(45) 26.08.2019 377

(43) 27.10.2014 319

(73) ALLERGAN, INC. (US)

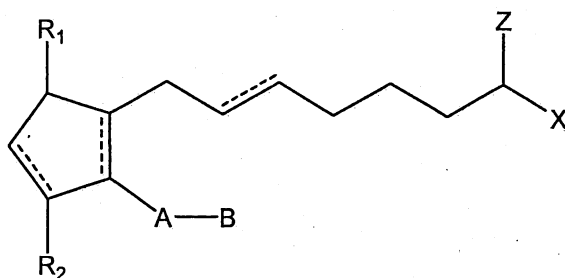
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America

(72) TROGDEN, John T. (US), SALAMEH, Adnan (US), PUJARA, Chetan P. (IN)

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM KÍCH THÍCH MỌC LÔNG, TÓC

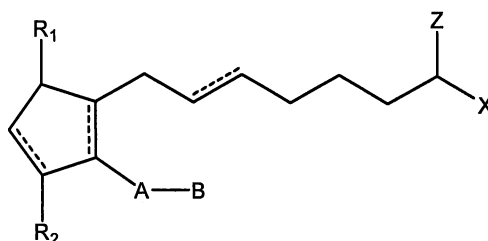
(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để kích thích sự mọc lông, tóc, trong đó chế phẩm này chứa axit xyclopentan heptanoic, hợp chất 2-xycloalkyl hoặc arylalkyl có công thức I



trong đó các liên kết nét đứt biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết đôi mà có thể có cấu hình cis hoặc cấu hình trans và A, B, Z, X, R₁ và R₂ là như được xác định trong bản mô tả này, và chất tăng thấm. Chế phẩm này được sử dụng để kích thích sự mọc lông, tóc ở người hoặc động vật không phải là người.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để sử dụng trong việc kích thích sự mọc lông, tóc và điều trị các rối loạn gây rụng tóc, trong đó chế phẩm này chứa axit xyclopentan heptanoic, hợp chất 2-xycloalkyl hoặc arylalkyl có công thức I:



trong đó các liên kết nét đứt biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết đôi mà có thể có cấu hình cis hoặc cấu hình trans và A, B, Z, X, R₁ và R₂ là như được xác định trong bản mô tả này, và chất tăng thấm. Chế phẩm này được sử dụng để kích thích sự mọc lông, tóc ở người hoặc động vật không phải là người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bác sỹ da liễu biết đến nhiều dạng của tình trạng rụng tóc, phổ biến nhất là "hói" hoặc "rụng tóc", trong đó người (phần lớn là đàn ông) bắt đầu rụng tóc ở phần da đầu hai bên thái dương và ở phần đỉnh đầu. Tuy nhiên, tình trạng rụng tóc có thể do nhiều rối loạn khác gây ra.

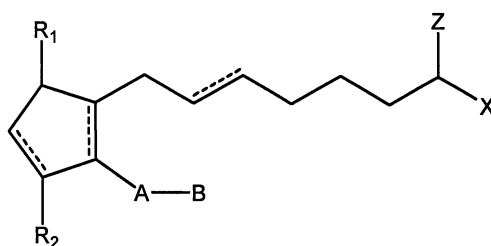
Tình trạng rụng tóc thường xuất hiện kèm theo sự thay đổi chu trình mọc tóc. Lông, tóc của tất cả các động vật có vú đều trải qua chu trình sống bao gồm giai đoạn tăng trưởng (anagen), giai đoạn thoái triển (catagen) và giai đoạn ngừng phát triển (telogen). Giai đoạn tăng trưởng là giai đoạn lông, tóc phát triển mạnh. Ở da đầu, giai đoạn này kéo dài từ 3 đến 5 năm. Giai đoạn thoái triển là giai đoạn chuyển tiếp ngắn từ 1 đến 2 tuần từ giai đoạn tăng trưởng sang giai đoạn ngừng phát triển. Giai đoạn ngừng phát triển cuối cùng được xem là "giai đoạn dừng" trong đó tóc ngừng phát triển. Giai đoạn này cũng tương đối ngắn, kéo dài khoảng từ 3 đến 4 tháng trước khi tóc rụng và tóc mới bắt đầu mọc. Khi bắt đầu bị rụng tóc, tỷ lệ tóc trong giai đoạn ngừng phát triển tăng dần và tỷ lệ tóc trong giai đoạn tăng trưởng giảm một cách tương ứng.

Ngoài ra, có nhiều loại lông, tóc bao gồm lông trưởng thành, lông tơ và lông trưởng thành đã biến đổi. Lông trưởng thành là các sợi lông dài, thô, có màu trong đó phần hành (phình) của nang lông nằm sâu trong hạ bì. Trái lại, lông tơ là các sợi lông ngắn, mềm, mỏng, không có màu, trong đó phần hành lông nằm trên bề mặt trong lớp hạ bì. Lông trưởng thành đã biến đổi được thấy ở lông mi và lông mày. Khi tình trạng hói tiến triển, giai đoạn chuyển tiếp diễn ra trong đó chính các sợi lông biến đổi từ dạng trưởng thành sang dạng lông tơ. Do đó, hói (rụng tóc) còn bao gồm cả tình trạng thiếu lông trưởng thành.

Một phương pháp điều trị tình trạng hói không dùng thuốc là phương pháp cấy tóc. Các phần da có tóc được cấy ghép từ vùng da đầu có mọc tóc sang vùng hói. Phương pháp này có thể thành công ở mức độ nhất định, nhưng lại tốn kém, mất nhiều thời gian và gây đau đớn. Các phương pháp liên quan không dùng thuốc khác để điều trị tình trạng hói bao gồm phương pháp dùng bức xạ cực tím, phương pháp xoa bóp, phương pháp điều trị tâm lý và liệu pháp tập luyện. Tuy nhiên, nói chung không có phương pháp nào trong số các phương pháp này được coi là có hiệu quả. Thậm chí cả các biện pháp như phẫu thuật tái tạo mạch hoặc châm cứu cũng chỉ có hiệu quả rất thấp.

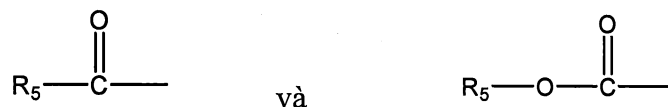
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm để dùng khu trú chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một chất tăng thẩm và axit xyclopentan heptanoic, hợp chất 2-xycloalkyl hoặc arylalkyl có công thức I:



trong đó các liên kết nét đứt biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết đôi mà có thể có cấu hình cis hoặc cấu hình trans, A là gốc alkylen hoặc alkenylen có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, gốc này có thể bị ngắt bởi một hoặc nhiều gốc oxo và được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, oxo, alkyloxy hoặc alkylcarboxy, trong đó gốc alkyl chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon; B là gốc xycloalkyl có từ ba đến bảy

nguyên tử cacbon, hoặc gốc aryl, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc alkyl thấp có từ bốn đến mười nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử nitơ, oxy và lưu huỳnh; X là $-N(R_4)_2$, trong đó R_4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon,



trong đó R_5 là gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon; Z là $=O$; một trong số các gốc R_1 và R_2 là nhóm $=O$, $-OH$ hoặc $-O(CO)R_6$, và gốc kia 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 từ 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 nêu trên, ở dạng tự do hoặc muối được dùng của nó, kết hợp với chất tăng thấm trong các chế phẩm cụ thể đã được làm thích ứng để dùng khu trú lên da của động vật có vú.

Theo một phương án, axit xyclopentan heptanoic, hợp chất 2-xycloalkyl hoặc arylalkyl có công thức I, là hợp chất bimatoprost.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa bimatoprost ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,5% khối lượng, từ 0,01 đến 1,0% khối lượng, từ 0,02 đến 1,0% khối lượng, từ 0,03 đến 1,0% khối lượng, từ 0,03 đến 0,9% khối lượng, từ 0,04 đến 0,8% khối lượng, từ 0,05 đến 0,7% khối lượng, từ 0,06% đến 0,6% khối lượng, từ 0,07% đến 0,5% khối lượng, từ 0,08 đến 0,4% khối lượng, từ 0,09 đến 0,3% khối lượng, 0,1% khối lượng, 0,2% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,4% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,6% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,8% khối lượng, 0,9% khối lượng và 1,0% khối lượng. Các tá dược sau cũng có thể được đưa vào: Carbome ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1,0% khối lượng; bazơ ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0% khối lượng; etanol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 90% khối lượng; glyxerin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 20% khối lượng; dietylen glycol monoetyl ete ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50% khối lượng; polysorbat 20 ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; polysorbat 40 ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; polysorbat 60 ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; polysorbat 80 ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; PPG-5

ceteth-20 ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; axit oleic ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% khối lượng; isostearyl isostearat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng; isopropyl myristat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng; dipropylen glycol đimetyl ete ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 50% khối lượng; dietylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 50% khối lượng; dipropylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 50% khối lượng; caprylic/capric ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng; rượu benzylic ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0% khối lượng; silicon ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng; và/hoặc nước ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0 đến 90% khối lượng.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,10% khối lượng carbome; khoảng 0,035% khối lượng NaOH; khoảng 15,0% khối lượng etanol; khoảng 10,0% khối lượng dietylen glycol monoetyl ete; và khoảng 74,8% khối lượng nước.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,15% khối lượng carbome; khoảng 0,22% khối lượng trietylamin (TEA); khoảng 15,0% khối lượng etanol; khoảng 10,0% khối lượng dietylen glycol monoetyl ete; khoảng 4,0% khối lượng polysorbat 20; và khoảng 70,5% khối lượng nước.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,125% khối lượng carbome; khoảng 0,18% khối lượng TEA; khoảng 30,0% khối lượng etanol; khoảng 20,0% khối lượng dietylen glycol monoetyl ete; và khoảng 49,59% khối lượng nước.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,10% khối lượng carbome; khoảng 0,15% khối lượng TEA; khoảng 30,0% khối lượng etanol; khoảng 20% khối lượng propylen glycol; và khoảng 49,7% khối lượng nước.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,20% khối lượng carbome; khoảng 0,22% khối lượng TEA; khoảng 60,0% khối lượng etanol; khoảng 5,0% khối lượng glyxerin; và khoảng 34,48% khối lượng nước.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,25% khối lượng carbome; khoảng 0,38% khối lượng TEA; khoảng 60,0% khối lượng etanol; khoảng 4,0% khối lượng polysorbat 20; và khoảng 35,27% khối lượng nước.

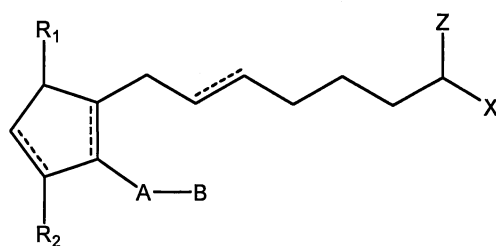
Theo phương án khác, chế phẩm chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost; khoảng 0,25% khối lượng carbome; khoảng 0,38% khối lượng TEA; khoảng 50,0% khối lượng etanol; khoảng 10% khối lượng đietylen glycol monoetyl ete; khoảng 4,0% khối lượng polysorbat 20; và khoảng 35,27% khối lượng nước.

Các chế phẩm này được sản xuất theo quy trình chung. Các thành phần không chứa nước (ví dụ bimatoprost, etanol, glycol) được kết hợp vào cốc có mỏ và được khuấy bằng cách sử dụng thiết bị khuấy phía trên kiểu cánh quạt cho đến khi dung dịch này trở nên trong. Nước được bổ sung vào hỗn hợp không chứa nước, tiếp theo bổ sung chất làm đặc. Sau khi phân tán chất làm đặc, bazơ được bổ sung vào để trung hòa polyme này và làm đặc dung dịch này thành gel.

Mô tả chi tiết sáng chế

Bimatoprost là hợp chất hòa tan vừa phải được nhằm phân phối khu trú vào da để kích thích sự mọc lông, tóc. Sự mọc lông, tóc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích sự chuyển hóa lông tơ mọc như lông trưởng thành cũng như tăng tốc độ mọc của lông trưởng thành. Các phương án nêu trong bản mô tả này đề xuất chế phẩm chứa bimatoprost và các hợp chất tương tự cùng với các chất tăng thấm. Các chất tăng thấm này tạo điều kiện thuận lợi cho hoạt chất thấm vào và/hoặc duy trì ở vị trí hoạt động của nó trên da. Các chế phẩm nêu trong bản mô tả này có thể tự bảo quản hoặc chứa tác nhân kháng vi sinh vật như rượu benzylic.

Theo các phương án nêu trong bản mô tả này, thành phần hoạt tính có công thức:

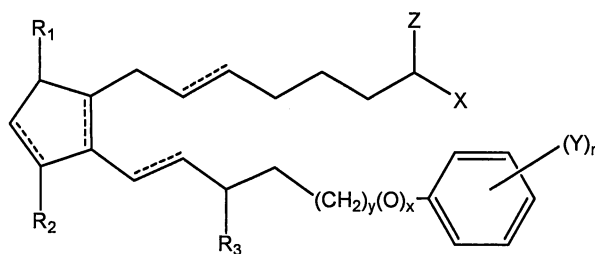


Các thành phần hoạt tính được đề xuất trong các chế phẩm cụ thể chứa cả các chất tăng thẩm. Một số ví dụ đại diện về các hợp chất hữu dụng trong việc áp dụng các phương án nêu trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1. Các hợp chất đại diện

xycllopentan heptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$] xycllopentan N,N-đimetylheptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan heptenylamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-clophenoxy-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan heptenylamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-triflometylphenoxy-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan N-isopropyl heptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan N-etyl heptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan N-metyl heptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]
xycllopentan heptenamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-clophenoxy-1-trans-butenyl)-3,5-đihydroxy, [1 $_{\alpha}$,2 $_{\beta}$,3 $_{\alpha}$,5 $_{\alpha}$]

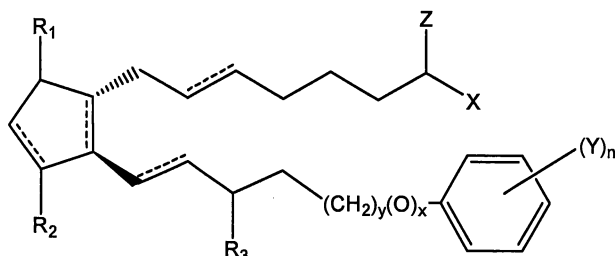
Theo một phương án, hợp chất là axit xycllopentan heptanoic, 2-(phenyl alkyl hoặc phenyloxyalkyl) có công thức II:



trong đó y bằng 0 hoặc 1, x bằng 0 hoặc 1 và x và y không cùng bằng 1, Y được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, ví dụ flo, clo, v.v., nitro, amino, thiol, hydroxy,

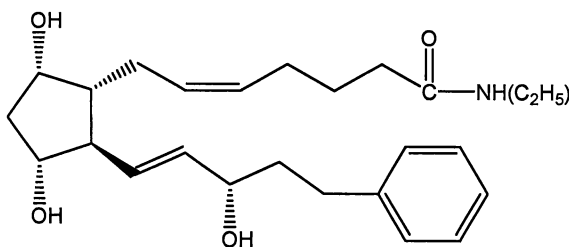
alkyloxy, alkylcarboxy, alkyl được thế bằng halogen, trong đó gốc alkyl này chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon, v.v. và n bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và R_3 là $=O$, $-OH$ hoặc $-O(CO)R_6$, trong đó R_6 là như nêu trên hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, hợp chất này là hợp chất có công thức III:



trong đó các đường gạch chéo biểu thị cấu hình α , các tam giác đặc (màu đen) được sử dụng để biểu thị cấu hình β . Theo phương án khác, y bằng 1 và x bằng 0 và R_1 , R_2 và R_3 là hydroxy.

Một hợp chất làm ví dụ là xyclopentan N-etyl heptanamit-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-di-hydroxy, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α], còn được gọi là bimatoprost và được Allergan, Inc., California, USA bán trên thị trường dưới tên thương mại là LUMIGAN[®]. Hợp chất này có công thức cấu trúc sau:



Quy trình tổng hợp các hợp chất nêu trên đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,607,978, mà được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Lượng hữu hiệu của hoạt chất có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, nhưng sẽ thay đổi tùy theo hợp chất được sử dụng, tần suất sử dụng và kết quả mong muốn. Hợp chất này thường chiếm khoảng từ 1×10^{-7} đến 50% khối lượng của chế phẩm, theo một phương án là từ 0,001 đến 50% khối lượng của chế phẩm và theo phương án khác là từ 0,1 đến 30% khối lượng của chế

phẩm. Các khoảng khối lượng từ 10 đến 50% khối lượng; khoảng từ 20 đến 50% khối lượng; khoảng từ 30 đến 40% khối lượng và khoảng 35% cũng được bao gồm.

Các dược phẩm nêu trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều chất tăng thấm. Thuật ngữ "chất tăng thấm" bao gồm tác nhân bất kỳ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chuyển thành phần hoạt tính đến vị trí hoạt động của nó hoặc duy trì nó ở vị trí hoạt động. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm chất tăng thấm thích hợp bao gồm rượu, glycol, axit béo, ete, este, chất hút giữ và chất hoạt động bề mặt. Các ví dụ đại diện về các nhóm này được nêu dưới đây.

Các rượu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, propanol, N-propanol, isopropanol, rượu butylic, octanol, rượu benzylic và rượu axetylic, như được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,789,244, toàn bộ nội dung của nó được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Các rượu béo bao gồm, ví dụ, rượu stearyllic và rượu oleylic.

Các glycol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glycerin, propylenglycol, polyetylenglycol và các glycol phân tử lượng thấp khác như glyxerol và thioglyxerol.

Các axit béo, este và ete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit oleic, axit palmitoleic, các axit monocarboxylic và dicarboxylic no, mạch thẳng có 4 đến 20 nguyên tử cacbon, các axit octanoic và decanoic, methyl laurat, etyl oleat, polyetylen glycol monolaurat, propylen glycol monolaurat, propylen glyxerol đilaurat, glyxerol monolaurat, glyxerol monooleat, isopropyl n-decanoat, octylđodexyl myristat, dietylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monometyl ete và các hợp chất mà trong đó C₂-C₄ alkan diol hoặc triol được thế bằng một hoặc hai phần tử thế là ete béo.

Các chất hút giữ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silicon, dầu khoáng và mỡ động vật, các axit mạch dài, chất béo động vật và mỡ động vật, các chất béo thực vật và mỡ thực vật, các polyme không hòa tan trong nước, parafin, dầu parafin, parafin lỏng, mỡ khoáng, mỡ khoáng lỏng, mỡ khoáng trắng, mỡ khoáng vàng, sáp vi tinh thể và xeresin.

Các chất hoạt động bề mặt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat 20, 40, 60 và 80, TWEEN[®] (20, 40, 60, 80), POLOXAMER[®] (231, 182, 184), natri đodexyl sulfat (SDS), lexitin, lysolexitin, nonylphenoxypolyoxyetylen, lysophosphatidylcholin, polyetylenglycol 400, polyoxyetylen ete, các chất hoạt động

bề mặt polyglycol ete, DMSO, natri laurat, natri lauryl sulfat, xetyltrimetylamonium bromua, và benzalkonium clorua.

Các chất tăng thẩm khác là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực phân phối thuốc khu trú, và/hoặc được bộc lộ trong các văn bản liên quan và tài liệu kỹ thuật.

Chế phẩm theo các phương án nêu trong bản mô tả này còn có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt. Các chất thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methylxenuloza, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, axit hyaluronic và chondroitin sulfat.

Chế phẩm theo một số phương án trong bản mô tả này có thể chứa các chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu benzylic, benzalkonium clorua, clorhexidin, clobutanol, các axit metyl-, propyl-, hoặc butyl-parahydroxybenzoic, các muối phenyl thủy ngân bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitrat, clorua, axetat, và borat và betain.

Ngoài các chất nêu trên, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất phụ gia khác nhau. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa, chất làm se, chất thơm, chất làm mềm, chất màu, thuốc nhuộm, chất giữ ẩm, chất đẩy, và chất chống nắng, cũng như các nhóm chất khác mà sự có mặt của chúng được mong muốn cho mục đích thẩm mỹ, y tế hoặc mục đích khác. Các chế phẩm và chế phẩm công thức này còn có thể được kết hợp với minoxidil và propecia.

Các chế phẩm còn có thể được bào chế ở dạng chế phẩm “giải phóng chậm” sao cho hoạt tính của thành phần hoạt tính được duy trì trong thời gian dài giữa các lần điều trị.

Mặc dù các chế phẩm theo phương án cụ thể nêu trong bản mô tả này có thể chứa từng thành phần trong số các thành phần nêu trên, chế phẩm theo các phương án cụ thể khác có thể được yêu cầu là “hầu như không chứa” một hoặc nhiều trong số các thành phần này trong các tổ hợp khác nhau. Thuật ngữ “hầu như không chứa” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ thành phần không được bổ sung vào chế phẩm và không thể có mặt với lượng bất kỳ lớn hơn khoảng 1% khối lượng.

Mặc dù chế phẩm theo các phương án cụ thể nêu trong bản mô tả này không giới hạn phạm vi của dấu hiệu loại trừ đặc biệt trong đoạn nêu trên, chế phẩm theo các phương án này có thể hầu như không chứa một hoặc nhiều trong số bimatoprost, carbome, NaOH, TEA, etanol, glycerin, dietylen glycol, monoetyl ete, propylen glycol, polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, PPG-5 ceteth-20, axit oleic, isostearyl isostearat, isopropyl myristat, dipropylen glycol dimetyl ete, dietylen glycol, dipropylen glycol, triglyxerit, caprylic/capric, rượu benzylic, silicon và nước.

Tất cả các thành phần của chế phẩm theo sáng chế sẽ được đưa vào với lượng chấp nhận được theo chuyên khoa da liễu. Thuật ngữ “chấp nhận được theo chuyên khoa da liễu” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các chế phẩm hoặc thành phần của chúng thích hợp cho việc sử dụng trực tiếp cho da người mà không có độc tính, tính bất tương thích, tính không ổn định, phản ứng dị ứng không thích hợp, và các tác dụng tương tự. Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả cho các hoạt chất và các tá dược để chỉ mức độ thay đổi về nồng độ mà được xem là tương đương về mặt sinh học.

Các phương án bộc lộ trong bản mô tả này có thể được áp dụng cho các loài động vật có vú, bao gồm cả người và động vật. Ở người, các hợp chất theo các phương án nêu trong bản mô tả này có thể được dùng không giới hạn cho da đầu, mặt, râu, đầu, vùng mu, môi trên, lông mày, và mí mắt. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn rụng tóc khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tình trạng hói từng mảng, rụng tóc giai đoạn ngừng phát triển, rụng tóc giai đoạn tăng trưởng, tình trạng rụng tóc có sẹo và tình trạng rụng tóc tạo sẹo; các hiện tượng bất thường ở thân lông, tóc như bệnh tóc gãy dòn có hạt, hội chứng phát triển lông, tóc yếu, thói giật tóc và tình trạng rụng tóc do lực kéo; các rối loạn ở tóc do viêm nhiễm như bệnh nấm da đầu, bệnh viêm da do tăng tiết bã nhờn, và bệnh viêm nang ở da đầu; các rối loạn di truyền như hói do androgen gây ra và các bệnh nhân bị rụng tóc do hóa trị liệu gây ra, do tình trạng mất cân bằng hormon (ví dụ, các tình trạng bệnh lý tuyến giáp như giảm năng tuyến giáp và cường tuyến giáp, mang thai, sinh đẻ, ngừng dùng thuốc tránh thai và thay đổi chu kỳ kinh nguyệt), do bệnh nhiễm nấm ở da đầu như bệnh nấm da, do các loại thuốc gây rụng tóc như các chất chống đông, thuốc điều trị bệnh gut, bệnh trầm cảm, bệnh huyết áp cao và một số loại thuốc dùng cho tim. Các

chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị tình trạng rụng tóc liên quan đến bệnh khác như bệnh tiểu đường, bệnh luput, và suy dinh dưỡng, trạng thái căng thẳng thần kinh và thể chất như do phẫu thuật, ốm và sốt cao. Các yếu tố môi trường và các hóa chất được sử dụng trong xử lý tóc (nhuộm, nhuộm màu nhẹ và tẩy màu).

Ở động vật được nuôi lấy da, ví dụ, chồn vizon, các chế phẩm này có thể được sử dụng trên toàn bộ bề mặt cơ thể để hoàn thiện toàn bộ da cho các mục đích thương mại. Quy trình này có thể còn được áp dụng ở động vật dùng cho các mục đích thẩm mỹ, ví dụ, dùng cho da chó và mèo có các mảng trụi lông do bệnh ghẻ lở hoặc bệnh khác gây rụng lông ở mức độ nhất định.

Các chế phẩm và các phương pháp theo sáng chế có thể được áp dụng cho các bệnh nhân mắc tình trạng rụng lông, tóc hoặc ở các bệnh nhân khỏe mạnh chỉ đơn giản muốn tăng mức độ phát triển của lông, tóc trên phần cơ thể bất kỳ.

Các chế phẩm bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế để sử dụng khu trú. Thuật ngữ "sử dụng khu trú" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng chế phẩm theo sáng chế cho phần ngoài da hoặc lông, tóc. Việc sử dụng này thường được thực hiện trên hoặc gần vùng muốn lông, tóc phát triển.

Do đó, các dạng chế phẩm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, gel, thuốc mỡ, bột, màng, dầu xoa bóp, kem bôi, dầu gội, thuốc xức, bột nhão, keo đông, thuốc xịt và sol khí. Các chế phẩm này có thể được sử dụng trong các vật cắt, miếng dán lên da, dụng cụ bôi hoặc bằng cách sử dụng miếng thấm tùy theo hoàn cảnh và phần cơ thể cần được điều trị.

Thông thường, các chế phẩm theo sáng chế được dùng theo cách lặp lại trong khoảng thời gian kéo dài cho phần cơ thể cần được điều trị. Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm nêu trong bản mô tả này có thể được dùng một hoặc nhiều lần hàng ngày, một hoặc nhiều lần hàng tuần, một hoặc nhiều lần hàng tháng hoặc một hoặc nhiều lần hàng năm trong giai đoạn điều trị ít nhất một ngày, ít nhất một tuần, ít nhất một tháng, ít nhất một năm hoặc cho đến khi đạt được hoặc đạt được và duy trì được kết quả mong muốn.

Các chế phẩm theo sáng chế sẽ được dùng với lượng an toàn và hữu hiệu. Thuật ngữ "lượng an toàn và hữu hiệu" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ lượng đủ để

chế phẩm mang lại hiệu quả kích thích sự mọc lông, tóc mong muốn ở tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý kèm theo việc điều trị y tế bất kỳ. Trong phạm vi ý kiến y khoa, lượng của các thành phần hoạt tính được sử dụng có thể thay đổi theo tình trạng bệnh lý cụ thể đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, nguyên nhân của tình trạng bệnh, khoảng thời gian điều trị, thành phần hoạt tính cụ thể được sử dụng, nồng độ của nó, chất dẫn cụ thể được sử dụng, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với các tác dụng khác nhau của việc dùng thuốc, các thuốc khác đang được dùng cho bệnh nhân, và các yếu tố tương tự thuộc phạm vi kiến thức và kinh nghiệm cụ thể của bệnh nhân hoặc bác sỹ điều trị.

Để dùng hằng ngày, liều thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, liều nằm trong khoảng từ 0,1ng đến 100mg, từ 1ng đến 10mg mỗi ngày hoặc theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 10ng đến 1mg mỗi ngày.

Các ví dụ không giới hạn về một số thành phần với khoảng nồng độ thích hợp của chúng và chức năng của chúng được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Các ví dụ cụ thể về các chế phẩm không nhằm giới hạn được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 1: Các thành phần làm ví dụ với chức năng và khoảng nồng độ

Thành phần	Chức năng	Chế phẩm (% khối lượng)
bimatoprost	Hoạt chất	0,03 - 1,0
carbome	Chất làm đặc	0,05 - 1,0
bazơ	Chất trung hòa	0,01 - 2,0
etanol	Chất tăng thấm	10 - 90
glycerin		1,0 - 20
đietylen glycol monoethyl ete		1,0 - 50
propylen glycol		1 - 50
polysorbat 20		0,1 - 5,0
polysorbat 40		0,1 - 5,0
polysorbat 60		0,1 - 5,0
polysorbat 80		0,1 - 5,0
PPG-5 ceteth-20		0,1 - 5,0
axit oleic		0,1 - 5,0
isostearyl isostearat		0,1 - 10
isopropyl myristat		0,1 - 10
đipropylen glycol đimetyl ete		1 - 50
đietylen glycol		1 - 50
đipropylen glycol		1 - 50
caprylic/capric triglyxerit		0,1 - 10
rượu benzylic	Chất bảo quản	0,1 - 2,0
silicon	Chất hút giữ	0,1 - 10

nước	Chất dẫn	0 - 90
------	----------	--------

Bảng 2: Các chế phẩm ví dụ

Thành phần	Chức năng	Thành phần (% khối lượng)						
bimatoprost	Hoạt chất	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
carbome	Chất làm đặc	0,10	0,15	0,125	0,10	0,20	0,25	0,25
NaOH	Chất trung hòa	0,035						
TEA	Chất trung hòa		0,22	0,18	0,15	0,22	0,38	0,38
etanol	Chất tăng thấm	15,0	15,0	30,0	30,0	60,0	60,0	50,0
glycerin						5,0		
đietylen glycol monoethyl ete		10,0	10,0	20,0				10
propylen glycol					20			
polysorbat 20			4,0				4,0	4,0
nước	Chất dẫn	74,8	70,5	49,595	49,7	34,48	35,27	35,27

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Bào chế các chế phẩm gel để làm mọc tóc chứa bimatoprost

Rượu etylic được cân vào bình đựng môi trường thích hợp được trang bị để trộn, sau đó bổ sung bimatoprost vào rượu etylic này và khuấy ở tốc độ vừa phải cho đến khi bimatoprost hòa tan. Nước để tiêm, glycerin, đietylen glycol monoethyl ete, và propylen glycol được bổ sung vào thùng trộn riêng và trộn cho đến khi các dung môi này được phân tán. Tiếp theo, dung dịch rượu etylic/bimatoprost được bổ sung vào hỗn hợp nước và trộn cho đến khi các thành phần này được trộn đồng nhất (khoảng 5 phút trộn). Bổ sung chất làm đặc carbome vào hỗn hợp nêu trên và trộn cho đến khi phân tán đều, sau khi phân tán xong bazơ được bổ sung vào để làm đặc dung dịch này thành gel. Các chế phẩm đại diện được bào chế theo phương pháp nêu trên được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Các chế phẩm gel dùng khu trú để làm mọc tóc chứa bimatoprost

Thành phần (% khối lượng)	Chức năng	Dung dịch bimatoprost 0,03% (propylen glycol)	Dung dịch bimatoprost 0,1% (propylen glycol)	Dung dịch bimatoprost 0,3% (propylen glycol)	Dung dịch bimatoprost 0,2% (propylen glycol)
Bimatoprost	Hoạt chất	0,03	0,1	0,3	0,2
Propylen glycol	Chất tăng thẩm	10,0	10,0	10,0	10,0
Đietylen glycol monoetyl ete		10,0	10,0	10,0	10,0
Rượu etylic		30,0	30,0	30,0	30,0
Glycerin		2,0	2,0	2,0	2,0
Carbome (Ultrez 10)	Chất làm đặc	0,15	0,15	0,15	0,15
Trietanolamin	Chất trung hòa	0,16	0,16	0,16	0,16
Nước tinh khiết	Chất dẫn	47,66	47,59	47,39	47,49

Ví dụ 2. Điều trị *in vivo*

Nghiên cứu được triển khai để đánh giá một cách có hệ thống sự xuất hiện của tóc trên da đầu và lông mày ở người đã dùng các chế phẩm gel chứa bimatoprost như được thể hiện trong Bảng 3. Nghiên cứu này được thực hiện với 10 đối tượng, 5 nam, 5 nữ, độ tuổi trung bình 70 (trong khoảng từ 50 đến 94 tuổi). Từng đối tượng được điều trị hằng ngày bằng cách dùng khu trú bimatoprost bằng chế phẩm chứa 0,3% khối lượng bimatoprost nêu trong Bảng 3.

Nghiên cứu này giới hạn ở các đối tượng đã dùng bimatoprost hơn 3 tháng. Khoảng thời gian trung bình tiếp xúc với chế phẩm gel chứa 0,3% khối lượng bimatoprost trước khi đánh giá chỉ số mọc tóc hoặc mọc lông mày giữa đối chứng và mắt nghiên cứu là 129 ngày (trong khoảng từ 90 đến 254 ngày). Các quan sát được thực hiện với độ phóng đại cao trên kính hiển vi sinh học có đèn khe. Việc ghi nhận các khác biệt giữa vùng đối chứng và vùng điều trị được thực hiện bằng cách sử dụng

máy chụp được làm thích ứng một cách đặc biệt để sử dụng cùng với kính hiển vi sinh học có đèn khe.

Kết quả quan sát là như sau:

Chiều dài tóc và lông mày: Quan sát thấy chiều dài lông, tóc tăng đều ở cả hai nhóm. Khác biệt về chiều dài dao động trong khoảng từ 10% đến nhiều nhất là 30%.

Số lượng tóc và lông mày: Quan sát thấy số lượng lông, tóc tăng ở da đầu và lông mày của mỗi bệnh nhân. Khác biệt về số lượng tóc và lông mày dao động trong khoảng từ 5% đến nhiều nhất là 30%. Cho dù có ý nghĩa thống kê hay không, bimatoprost cùng với chất tăng thấm cho kết quả tốt hơn và/hoặc nhanh hơn so với bimatoprost không có chất tăng thấm.

Các quan sát trên đây cho thấy rằng thành phần bimatoprost 0,03% khối lượng thấm vào da và khiến lông, tóc phát triển.

Ví dụ 3. Kem bôi khu trú

Kem bôi khu trú chứa 0,2% khối lượng bimatoprost được bào chế như sau: Tegacid và spermaceti được làm nóng chảy cùng nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C. Metylparaben hòa tan trong khoảng 500g nước và propylen glycol, polysorbat 80, bimatoprost và chất tăng thấm lần lượt được bổ sung vào, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 80°C. Hỗn hợp metylparaben này được bổ sung từ từ vào Tegacid và spermaceti đã nóng chảy, khuấy đều. Tiếp tục bổ sung trong ít nhất 30 phút và khuấy thêm cho đến khi nhiệt độ giảm đến khoảng từ 40 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.

Ví dụ 4. Kem bôi khu trú

Kem bôi khu trú chứa 0,1% khối lượng bimatoprost được bào chế như sau: Tegacid và spermaceti được làm nóng chảy cùng nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C. Metylparaben hòa tan trong nước và propylen glycol, polysorbat 80, bimatoprost và chất tăng thấm được bổ sung lần lượt vào, duy trì nhiệt độ trong khoảng từ 75 đến 80°C. Hỗn hợp metylparaben này được bổ sung từ từ vào Tegacid và spermaceti đã nóng chảy, khuấy đều. Tiếp tục bổ sung trong ít nhất 30 phút và khuấy thêm cho đến khi nhiệt độ giảm đến khoảng từ 40 đến 45°C. Cuối cùng, nước được bổ

sung vào đủ để đạt đến khối lượng cuối cùng 1000g và chế phẩm được khuấy để duy trì độ đồng nhất cho đến khi nguội và đông lại.

Ví dụ 5. Thuốc mỡ bôi khu trú

Thuốc mỡ chứa 2,0% khối lượng bimatoprost được bào chế như sau:

Mỡ khoáng trắng và mỡ lông cừu được làm nóng chảy, lọc và mỡ khoáng lỏng được bổ sung vào đó. Bimatoprost, chất tăng thấm, kẽm oxit, và calamin được bổ sung vào phần mỡ khoáng lỏng còn lại và hỗn hợp này được nghiền cho đến khi bột được trộn đều và phân tán đồng nhất. Hỗn hợp này được khuấy vào mỡ khoáng trắng, làm nóng chảy và làm nguội kèm theo khuấy cho đến khi thuốc mỡ đông lại. Theo phương án khác, có thể bỏ qua kẽm oxit và/hoặc calamin sao cho chế phẩm này hầu như không chứa kẽm oxit hoặc calamin.

Ví dụ 6. Thuốc mỡ

Thuốc mỡ chứa 5% khối lượng bimatoprost và chất tăng thấm được bào chế bằng cách bổ sung hoạt chất vào mỡ khoáng lỏng nhẹ. Mỡ khoáng trắng được làm nóng chảy cùng với mỡ lông cừu, được lọc, và nhiệt độ được điều chỉnh đến khoảng từ 45 đến 50°C. Huyền phù đặc của dầu khoáng lỏng được bổ sung vào và thuốc mỡ được khuấy cho đến khi đông lại. Thuốc mỡ này có thể được đóng gói vào các ống cỡ 30g.

Ví dụ 7. Chế phẩm xịt

Chế phẩm nước để xịt chứa 0,03% khối lượng bimatoprost và chất tăng thấm được bào chế như sau. Bimatoprost và chất tăng thấm được hòa tan trong nước và dung dịch thu được được tiệt trùng bằng cách lọc. Dung dịch này được nạp trong điều kiện vô trùng vào vật chứa vô trùng có vòi xịt để dùng lên đỉnh đầu. Thành phần là như sau:

Bảng 4. Chế phẩm xịt chứa bimatoprost theo Ví dụ 7

Thành phần (% khối lượng)	Chức năng	Chế phẩm xịt
Bimatoprost	Hoạt chất	0,03
Propylen glycol	Chất tăng thấm	5

Đietylen glycol monoetyl ete		5
Rượu etylic		15
Dầu khoáng nhẹ		--
Ceteareth 12		--
Glycerin		1
Carbome (Ultrez 10)	Chất làm đặc	--
Trietanolamin	Chất trung hòa	--
Nước tinh khiết	Chất dẫn	24
Chất đẩy hydroflocarbon, hydrocacbon, CO ₂ , hoặc, nitơ	Chất đẩy	49,97

Ví dụ 8. Thuốc xức

Mẫu chứa bimatoprost và chất tăng thấm hòa tan trong chất dẫn N-metyl pyrrolidon và propylen glycol để tạo ra thuốc xức chứa 0,5% khối lượng bimatoprost để dùng cho da đầu hoặc các phần khác của cơ thể để lông, tóc phát triển.

Ví dụ 9. Sol khí

Sol khí chứa khoảng 0,1% khối lượng bimatoprost và chất tăng thấm được bào chế bằng cách hòa tan bimatoprost và chất tăng thấm trong rượu tuyệt đối. Dung dịch thu được được lọc để loại bỏ các hạt và xơ vải. Dung dịch này được làm lạnh đến -30°C. Sau đó, hỗn hợp lạnh chứa diclođiflometan và diclotetrafloetan được bổ sung vào dung dịch này. Các chai bằng hồ phách bọc nhựa loại dung tích mười ba ml có thể được nạp trong điều kiện lạnh với 11,5g từng dung dịch thu được và được đậy nắp. Sol khí có thể được xịt lên da đầu hoặc các phần khác của cơ thể để làm lông, tóc phát triển.

Ví dụ 10. Chế phẩm bột dùng khu trú

Chế phẩm bột dùng khu trú chứa 0,1% khối lượng bimatoprost được bào chế như sau: Metylparaben được hòa tan trong khoảng 500g nước và propylen glycol, polysorbat 80, bimatoprost và chất tăng thấm được lần lượt bổ sung vào, duy trì nhiệt

độ trong khoảng từ 75 đến 80°C. Hỗn hợp metylparaben này được bổ sung từ từ vào Tegacid và spermaceti, khuấy đều. Tiếp tục bổ sung trong ít nhất 30 phút và khuấy thêm cho đến khi nhiệt độ giảm xuống đến từ 40 đến 45°C. Cuối cùng, nước được bổ sung vào đủ để đạt đến khối lượng cuối cùng 1000g và chế phẩm này được khuấy để duy trì độ đồng nhất cho đến khi nguội và đông lại.

Chế phẩm bột khác được bào chế theo cách tương tự như nêu trong Ví dụ 10 trong Bảng 5 là như sau:

Thành phần (% khối lượng)	Chức năng	Chế phẩm bột
Bimatoprost	Hoạt chất	0,03
Propylen glycol	Chất tăng thấm	-
Dietylen glycol monoethyl ete		5
Rượu etylic		10
Dầu khoáng nhẹ		6
Ceteareth 12		5
Glyxerin		-
Carbome (Ultrez 10)	Chất làm đặc	-

Ví dụ 11. Bột để phun

Bột chứa hợp chất bimatoprost và chất tăng thấm được bào chế bằng cách trộn ở dạng khô với bột talc theo tỷ lệ khối lượng 1:1:10.

Ví dụ 12. Các hợp chất có liên quan

Theo các quy trình nêu trong các Ví dụ nêu trên, các chế phẩm được bào chế theo cách tương tự bằng cách thay thế lượng đương lượng mol hợp chất trong Bảng 1 cho bimatoprost nêu trong các Ví dụ nêu trên.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các số biểu thị lượng của các thành phần, các tính chất như phân tử lượng, các điều kiện phản ứng, v.v. được sử dụng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ cần được hiểu là có thể thay đổi trong các trường hợp nhờ thuật ngữ “khoảng”. “Khoảng” có nghĩa là dao động về nồng độ của các tá

được và loại tá dược mà được xem là tương đương về mặt sinh học theo Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (Food and Drug Administration – FDA) và các cơ quan có thẩm quyền khác.

Ví dụ 13

Một người đàn ông Capca 44 tuổi bị rụng tóc do tình trạng hói từng mảng sử dụng chế phẩm chứa 0,1% khối lượng bimatoprost theo Bảng 3 mỗi ngày một lần trước khi ngủ trong khoảng thời gian 6 tháng. Sau khi dùng 3 tháng, người này thấy mọc tóc mới ở nơi mà trước kia không có tóc và phần nang của tóc cũ trở nên sẫm màu. Quan sát hiện tượng mọc tóc mới được thực hiện dưới kính hiển vi sinh học có đèn khe với độ phóng đại cao và nhờ phân tích hình ảnh có sự trợ giúp của máy tính. Việc ghi các khác biệt giữa đối chứng và các vùng điều trị được thực hiện bằng cách sử dụng máy chụp được làm thích ứng một cách đặc biệt để sử dụng cùng với kính hiển vi sinh học có đèn khe.

Ví dụ 14

Một người đàn ông Tây Ba Nha 37 tuổi mắc chứng mất tóc do hói kiểu đàn ông do androgen gây ra dùng chế phẩm chứa 0,2% khối lượng bimatoprost trong Bảng 3 mỗi ngày hai lần trên các vùng tóc thưa một cách đáng kể. Sau 63 ngày sử dụng, quan sát thấy mức độ mọc tóc tăng khi tóc mọc mới được đo ở độ phóng đại cao trên kính hiển vi sinh học có đèn khe và nhờ phân tích hình ảnh có sự trợ giúp của máy tính. Sau khi quan sát thấy mức độ mọc tóc đáng hài lòng, bệnh nhân chỉ dùng chế phẩm chứa 0,2% khối lượng bimatoprost hai lần mỗi tuần.

Ví dụ 15

Một phụ nữ Capca khỏe mạnh 29 tuổi muốn có tóc dày hơn và mọc nhiều tóc hơn mặc dù bác sỹ không chẩn đoán thấy bệnh hoặc tình trạng rụng tóc nào cả. Bệnh nhân này dùng chế phẩm chứa 0,3% khối lượng bimatoprost trong Bảng 3 mỗi ngày một lần cho đến khi quan sát thấy tóc mọc nhiều hơn sau khoảng ba tháng sử dụng chế phẩm. Bệnh nhân này tiếp tục sử dụng chế phẩm mỗi tuần một lần để duy trì mức độ mọc tóc cao hơn.

Ví dụ 16

Một người đàn ông Mỹ gốc Phi 35 tuổi đã được chẩn đoán hội chứng thoái hóa nang và kèm theo rụng tóc sử dụng chế phẩm chứa 0,03% khối lượng bimatoprost theo Bảng 3. Chế phẩm này được sử dụng mỗi ngày hai lần, một lần vào buổi sáng sau khi tắm và một lần vào buổi tối. Sau 46 ngày sử dụng chế phẩm, nhận thấy tóc mọc nhiều hơn và các triệu chứng của hội chứng thoái hóa nang thuyên giảm. Bệnh nhân này tiếp tục dùng chế phẩm trong 6 tháng nữa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để sử dụng khu trú trên da của người, trong đó chế phẩm này chứa: bimatoprost với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% khối lượng ở dạng tự do hoặc muối được dụng của nó; và chất tăng thấm chứa hỗn hợp của nhóm gồm etanol, propylen glycol, và dietylen glycol monoethyl ete, và lượng hữu hiệu của ít nhất hai hợp chất được chọn từ nhóm gồm glyxerol monooleat, axit oleic, và rượu benzylic.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất tăng thấm gồm etanol, propylen glycol, dietylen glycol monoethyl ete, glyxerol monooleat, axit oleic và rượu benzylic.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa bimatoprost với lượng là 5% khối lượng/khối lượng.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa bimatoprost với lượng là 1% khối lượng.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa bimatoprost với lượng là 0,3% khối lượng.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm chứa bimatoprost với lượng là 0,1% khối lượng.
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở một trong số các dạng được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch, gel, thuốc mỡ, bột, màng, dầu xoa bóp, kem, nước gội đầu, thuốc xức, bột nhào, keo đông, thuốc xịt và sol khí.
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở dạng gel.
9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở dạng dung dịch.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm ở dạng thuốc mỡ.