



(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

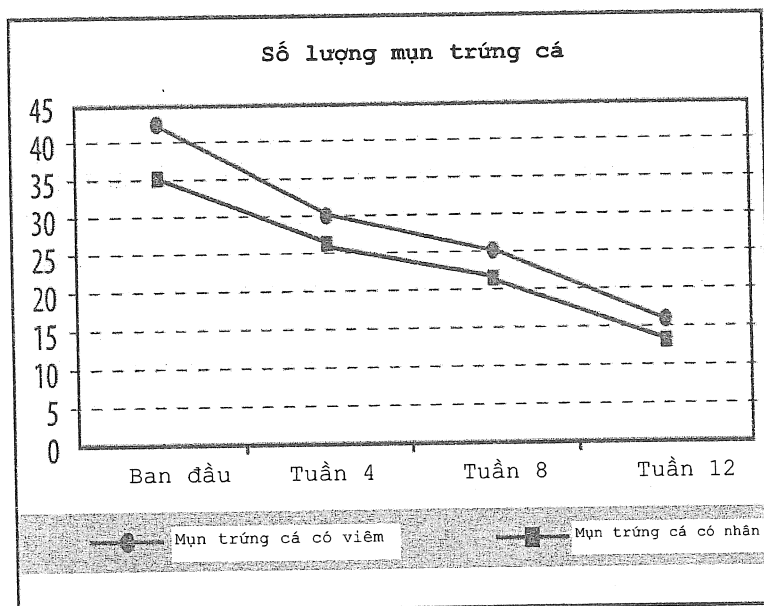
(11) 
1-0022824

(51)⁷ **A61K 31/215, A61P 17/10, A61K 38/10** (13) **B**

(21) 1-2015-00703 (22) 29.07.2013
(86) PCT/IB2013/056199 29.07.2013 (87) WO2014/020516 06.02.2014
(30) BS2012A000126 01.08.2012 IT
(45) 27.01.2020 382 (43) 25.05.2015 326
(73) GENERAL TOPICS S.R.L. (IT)
Località Santigaro 32, I-25010 San Felice del Benaco (BS), Italy
(72) DE PAOLI AMBROSI, Gianfranco (IT)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) **CHẾ PHẨM KHÁNG KHUẨN ĐỂ SỬ DỤNG KHU TRÚ, MỸ PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn, tốt hơn là để sử dụng khu trú, chứa trietyl xitrat và peptit gồm 15 axit amin có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, trong đó F là phenylalanin, A là alanin, K là lysin và L là leuxin, cụ thể là để điều trị bệnh trứng cá, bệnh viêm tuyến mô hôi mưng mủ hoặc không mưng mủ, chứng viêm da cơ địa dị ứng có liên quan đến sự xâm thực của vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*, bệnh chốc, bệnh nhiễm khuẩn ở gian ngón, bệnh viêm nang, bệnh nhọt, bệnh nhiễm khuẩn sau chấn thương, và bệnh nhiễm khuẩn trên da do bỏng. Sáng chế còn đề cập đến mỹ phẩm hoặc dược phẩm chứa chế phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kháng khuẩn để sử dụng khu trú, và cụ thể là đề cập đến chế phẩm thuộc loại nêu trên để ức chế sự hình thành tập đoàn vi khuẩn và có thể sử dụng trên da bị tổn thương và không bị tổn thương cũng như trên các niêm mạc, kể cả niêm mạc miệng. Sáng chế còn đề cập đến mỹ phẩm và dược phẩm chứa chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng các chất kháng sinh kìm hãm vi khuẩn hoặc diệt khuẩn đã được biết là để chống các bệnh nhiễm khuẩn mà con người mắc phải, các bệnh này có thể khác nhau về bản chất.

Mặc dù các chất kháng sinh là có lợi nhưng chúng không phải là không có nhược điểm do thường có các tác dụng phụ như làm mất cân bằng hệ vi khuẩn trên da, gây các phản ứng dị ứng, gây độc tính ở các vùng khác nhau của cơ thể, cũng như tình trạng không dung nạp trong trường hợp tương tác với các chất khác, đặc biệt là các dược chất khác.

Ngoài ra, việc sử dụng quá nhiều chất kháng sinh có thể dẫn đến hiện tượng tác nhân gây bệnh kháng thuốc kháng sinh, do đó liệu pháp thuốc kháng sinh sẽ không có hiệu quả và cần phải sử dụng kéo dài hoặc tương đối dài để việc điều trị thành công.

Trong trường hợp bất kỳ, việc lạm dụng các chất kháng sinh có thể gây hậu quả nghiêm trọng đối với cơ thể người mà thậm chí có thể dẫn đến tử vong.

Để khắc phục các nhược điểm nêu trên, giải pháp thay thế các chất kháng sinh đã được nghiên cứu, cụ thể là để điều trị trên da và niêm mạc như bệnh trứng cá, trong đó phương pháp cho thấy hiệu quả kháng vi sinh vật của peptit đã được mô tả trong tài liệu sáng chế số US 2007/0207112.

Cụ thể, tài liệu này mô tả rằng có thể phòng trừ sự hình thành tập đoàn vi khuẩn ở bệnh nhân bị trứng cá bằng peptit có trình tự gồm 15 axit amin bao gồm phenylalanin (F), alanin (A), lysin (K) và leuxin (L) theo thứ tự FAKALKALKALKAL-NH₂.

Peptit này có nguồn gốc từ protein diệt sinh vật được xác định là "protein làm tăng độ thấm của vi khuẩn", thường được gọi là BPI (bacterial/permeability-increasing protein), peptit này tạo ra một phản hệ miễn dịch bẩm sinh như được mô tả trong tài liệu sáng chế số US 2005/0148495.

Mặc dù (các) chất BPI có hoạt tính diệt sinh vật, nhưng chúng cũng đã được biết là chỉ có hoạt tính chủ yếu đối với vi khuẩn Gram-âm.

Tài liệu sáng chế số WO 02/079408 mô tả các peptit ngắn có hoạt tính sinh học chứa các gốc phenylalanin, leuxin, alanin, và lysin mà có thể được sử dụng trong các ứng dụng kháng khuẩn, kháng nấm, chống ung thư và các ứng dụng sinh học khác.

Tài liệu sáng chế số EP 1 269 991 bộc lộ chế phẩm sử dụng khu trú, đặc biệt nhằm mục đích chăm sóc da và cải thiện các điều kiện thẩm mỹ chăm sóc da, chứa ít nhất một yếu tố hoạt tính được chọn từ este etylic của axit linoleic và este trietyl của axit xitric làm thành phần hoạt tính.

Tài liệu sáng chế số WO 2007/066371 bộc lộ chế phẩm để sử dụng khu trú để bảo vệ triglycerit chống lại sự thủy phân bởi enzym, mà nó chứa trietyl xitrat làm thành phần hoạt tính ở dạng nguyên chất hoặc kết hợp với một số chất hỗ trợ.

Tài liệu "CHARAKIDA A ET AL: "Double-blind, randomized placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris.", THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY SEP 2007, VOL.157, NO. 3 September 2007 (2007-09), pages 569-574, ISSN: 0007-0963" bộc lộ nước thơm để sử dụng khu trú chứa trietyl xitrat và etyl etyl linoleat mà có hiệu quả và dung nạp tốt trong việc điều trị cả mụn trứng cá và tăng tiết bã nhờn.

Tài liệu "DATABASE EMBASE [Online], ELSEVIER SCIENCE

PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2011, PLACEK W ET AL: "Topical treatment of acne", Database accession no. EMB-2011695323 ; & PLACEK W ET AL: "Topical treatment of acne", PRZEGLAD DERMATOLOGICZNY 2011 WYDAWNICTWO CZELEJ SP. Z.O.O. POL, vol. 98, no. 5, 2011, pages 442-448, ISSN: 0033-2526" bộc lộ việc sử dụng trietyl xitrat trong việc điều trị mụn trứng cá và tăng tiết bã nhờn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo đó, vấn đề kỹ thuật cần giải quyết của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng khuẩn có khả năng khắc phục được nhược điểm của các giải pháp đã biết nêu trên, cụ thể là chế phẩm có hiệu quả cao và thích hợp để điều trị nhiều loại bệnh về da trong khi không có tác dụng phụ bất kỳ hoặc nói theo cách khác là không có tác dụng không mong muốn.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu vấn đề nêu trên được giải quyết bằng chế phẩm kháng khuẩn để sử dụng khu trú, có thể sử dụng được trên cả vùng da bị tổn thương và không bị tổn thương, các niêm mạc kể cả niêm mạc miệng, và các phần phụ của da, và chứa trietyl xitrat và peptit gồm 15 axit amin có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, trong đó F là phenylalanin, A là alanin, K là lysin và L là leuxin.

Bất ngờ là chế phẩm theo sáng chế có tác dụng hiệp đồng, và cụ thể là có tác dụng diệt vi sinh vật ở mức cao và khả năng ức chế cao đối với sự hình thành tập đoàn vi khuẩn bao gồm cả vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí, ví dụ không giới hạn về các vi khuẩn này bao gồm: *Staphylococcus Aureu*, *Propionibacterium acne*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermis*, trong khi chế phẩm này đồng thời có thể ức chế sự thoái biến của các phân tử triglyxerit trên da do các enzym mà vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí giải phóng gây ra, nhờ đó ngăn ngừa sự hình thành quá trình viêm do các axit béo tự do sinh ra từ quá trình thủy phân triglyxerit.

Do đó, chế phẩm theo sáng chế có khả năng chống lại bệnh nhiễm khuẩn trên da, niêm mạc và các phần phụ của da, và có thể dùng để điều trị các bệnh lý trong đó

sự nhiễm khuẩn trên da gây ra hoặc góp phần gây ra các tổn thương phát hiện được trên da, ví dụ như bệnh trứng cá, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ hoặc không mưng mủ, chứng viêm da cơ địa dị ứng có liên quan đến sự xâm thực của vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*, bệnh chốc, bệnh nhiễm khuẩn ở gian ngón, bệnh viêm nang, bệnh nhọt, bệnh nhiễm khuẩn sau chấn thương, và bệnh nhiễm khuẩn trên da do bỏng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa trietyl xitrat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 45% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5% đến 15% trọng lượng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa peptit nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,35% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,125% trọng lượng.

Theo các phương án khác của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ các axit béo thiết yếu kể cả các muối và este của chúng, axit salixylic kể cả các muối và este của nó, kẽm và dẫn xuất của nó, axit azelaic, axit octadexendioic, và các chất kháng sinh.

Tốt hơn, nếu một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm bao gồm các axit béo thiết yếu và các muối và este của chúng được đưa vào chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 15% trọng lượng, và có lợi nếu axit linoleic, axit linolenic và axit oleic được ưu tiên hơn.

Tốt hơn, nếu một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm bao gồm axit salixylic và các muối và este của chúng được đưa vào chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng.

Tốt hơn, nếu một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm bao gồm kẽm và dẫn xuất của nó được đưa vào chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong

khoảng từ 0,2% đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng, và có lợi nếu kẽm oxit, kẽm sulfat, kẽm pyrithion, kẽm mandelat, kẽm axetat, kẽm glycolat, kẽm salixylat, kẽm lactat, kẽm pyruvat, được ưu tiên hơn.

Tốt hơn, nếu một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm bao gồm axit azelaic và axit octadexendioic được đưa vào chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 65% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% đến 15% trọng lượng.

Tốt hơn, nếu một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm bao gồm các chất kháng sinh được đưa vào chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng, và có lợi nếu các chất kháng sinh isoxaxilin bao gồm oxaxilin, cloxacilin, dicloxacilin, nafxilin và flucloxacilin; các chất kháng sinh aminopenixilin bao gồm ampixilin và amoxixilin; các chất kháng sinh carboxypenixilin bao gồm carbenixilin và ticarxilin; các chất kháng sinh ureidopenixilin bao gồm mezloxilin, piperaxilin, azloxilin và apalxilin; cũng như benzylpenixilin, sulfadimidin, sulfamerazin, streptomycin, sulfadiazin, clotetraxyclin, cloramphenicol, neomycin, oxytetraxyclin, penixilin G procain, erythromycin, benzathin penixilin, spiramycin, tetraxyclin, thiamphenicol, vancomycin, phenoxymethylpenixilin, colistin, demecloxylin, virginiamycin, methixilin, metronidazol, ampixilin, spectinomycin, sulfamethoxazol, trimethoprim, cloxacilin, axit fusidic, fusafungin, limexyclin, gentamixin, doxyxiclin, carbenixilin, rifampixin, clindamycin, xephalexin, xefazolin, pivampixilin, tinidazol, amoxixilin, xephradin, minoxycyclin, pristnamycin, fosfomycin, talampixilin, tobramycin, bacampixilin, ticarxilin, amikaxin, azloxilin, xefadroxil, xefamandol, xefoxitin, xefuroxim, mezloxilin, pivmexilinam, xefaclo, xefmetazol, xefotaxim, xefsulodin, piperaxilin, amoxixilin/axit clavulanic (co-amoxiclav), xefperazon, xefotiam, xefsulodin, latamoxef, netilmixin, apalxilin, xeftriaxon, micromycin, xefmenoxim, xeftazidim, xeftizoxim, norfloxacin, xefonixit, xefotetan, temoxilin, xefpiramit, imipenem/xilastatin, ofloxacin, mupiroxin, aztreonam, xefoperazon/sulbactam, ticarxilin/axit clavulanic, ampixilin/ sulbactam,

xeftim, roxithromyxin, sultamixilin, xiprofloxacin, rifaximin, azithromyxin, xefaclo, flomoxef, isepamycin, midecamycin, rifapentin, teicoplanin, xefpodoxime, enrofloxacin, lomefloxacin, arbekacin, xefozidim, clarithromyxin, xefdinir, xefetamet, xefpirom, xefprozil, xeftibufen, fleroxacin, loracarbef, piperaxilin/tazobactam, rufloxacin, brodimoprim, dirithromyxin, levofloxacin, nadifloxacin, panipenem/betamipron, sparfloxacin, xefepim, quinupristin-dalfopristin, linezolit, telithromyxin, daptomycin, tigecyclin, doripenem, telavanxin được ưu tiên hơn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất mỹ phẩm và/hoặc dược phẩm chứa chế phẩm nêu trên và chất dẫn thuốc hoặc chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, cụ thể là để điều trị bệnh về da và tốt hơn là để sử dụng khu trú.

Có lợi, nếu chế phẩm nêu trên có thể ở dạng nhũ tương nước trong dầu, nhũ tương dầu trong nước, gel một pha, gel một pha dạng mixen nhỏ, dung dịch một pha trong nước, dung dịch một pha trong rượu, kem, sữa, pomat, thuốc mỡ mà có thể cung cấp qua tắm bông thấm ướt chúng, phun và phương pháp tương tự.

Về cơ bản, bất ngờ là chế phẩm theo sáng chế như được bộc lộ trong các phương án đã mô tả trên đây, và do đó chế phẩm này cũng có khả năng phòng trừ cao đối với sự phát triển của vi khuẩn cũng như có hoạt tính diệt sinh vật ở mức cao và có hoạt tính diệt nhiều loại vi khuẩn trong số các vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí, do sự có mặt kết hợp của các hoạt chất đặc trưng của nó, cụ thể là trietyl xitrat và peptit nêu trên có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, trong khi đồng thời có khả năng bảo vệ đối với lipit trên da ở mức cao, cụ thể là đối với các thay đổi định tính và định lượng, chế phẩm này cũng có khả năng tạo ra hiệu quả đáng kể do khả năng ức chế sự thủy phân các phân tử triglyxerit trên da do enzym lipaza của vi khuẩn gây ra, nghĩa là do các enzym mà chính vi khuẩn giải phóng ra, cụ thể là cả vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí.

Khi chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng như đã mô tả trên đây, chế phẩm này đặc biệt có lợi, đặc biệt là để điều trị đặc hiệu cho da.

Về mặt này, cần nhấn mạnh rằng chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm các chất kháng sinh nêu trên, có lợi nếu chế phẩm này có thể phòng trừ sự xuất hiện tình trạng vi khuẩn kháng thuốc, trong khi nếu không có mặt các chất có tác dụng hiệp đồng thuộc nhóm này, chế phẩm theo sáng chế có ưu điểm là không gây ra tình trạng vi khuẩn kháng thuốc, nghĩa là tình trạng kháng thuốc kháng sinh.

Các đặc điểm và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn khi xem xét phần mô tả chi tiết một số phương án được ưu tiên sau đây cùng với các hình vẽ kèm theo. Các phương án này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình ảnh thể hiện vùng da, cụ thể là vùng da ở lưng, của đối tượng bị bệnh trứng cá có nhân và bệnh trứng cá có gây loại nhẹ, trước khi điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế;

Fig.2 là hình ảnh thể hiện vùng da trên Fig.1 sau khi điều trị 12 tuần bằng chế phẩm theo sáng chế;

Mỗi Fig.3A và Fig.3B là các hình ảnh thể hiện bốn mẫu, trong đó ba mẫu chứa dung dịch nước của chế phẩm theo sáng chế chứa trietyl xitrat và peptit FAKALKALLKALKAL-NH₂ với nồng độ khác nhau, cùng với canh thang nuôi cấy chứa vi sinh vật thử nghiệm *Propionibacterium acne* có số ATCC 11827, mẫu thứ tư là mẫu đối chứng dương chỉ chứa canh thang nuôi cấy nêu trên;

Fig.4 là hình ảnh thể hiện bốn mẫu, trong đó ba mẫu chứa dung dịch nước của chế phẩm theo sáng chế bao gồm trietyl xitrat và peptit FAKALKALLKALKAL-NH₂, có nồng độ khác nhau cùng với canh thang nuôi cấy chứa vi sinh vật thử nghiệm *Staphylococcus Aureu* có số ATCC 6538, mẫu thứ tư là mẫu đối chứng dương chỉ chứa canh thang nuôi cấy nêu trên;

Fig.5 là hình ảnh cho thấy không có sự phát triển của vi sinh vật thử nghiệm trong các đĩa được cấy ghép mẫu trên Fig.4 với nồng độ của chế phẩm theo sáng chế là

thấp nhất;

Fig.6 là hình ảnh thể hiện sự tăng sinh của vi sinh vật thử nghiệm trong đĩa được cấy ghép mẫu đối chứng dương trên Fig.4;

Fig.7 là đồ thị thể hiện mức độ bệnh trứng cá có viêm và bệnh trứng cá có nhân tương ứng, cho thấy số lượng vết tổn thương nhìn thấy được trên mẫu da là hàm số theo thời gian, cụ thể là trước khi điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế (tình trạng ban đầu) và ở các thời điểm khác nhau trong quá trình điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế chứa trietyl xitrat và peptit gồm 15 axit amin có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, trong đó F là phenylalanin, A là alanin, K là lysin, và L là leuxin.

Hợp chất trietyl xitrat là este etyl của axit xitric có tên theo danh mục hóa chất thương mại hiện hành của châu Âu (EINECS) là trietyl-2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, số CAS là 201-070-7, công thức phân tử C₁₂H₂₀O₇ và trọng lượng phân tử 276,29, và là hợp chất dạng dầu tan cả trong nước với nồng độ tới 4,5% và tan cả trong lipid

Sau đây, peptit có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, còn được gọi đơn giản là peptit, đã được biết là có hoạt tính kháng vi sinh vật và cụ thể là có hiệu quả trong việc phòng trừ sự xâm thực của vi khuẩn ở các bệnh nhân bị bệnh trứng cá, như được mô tả trong tài liệu sáng chế số US 2007/0207112, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Peptit này có nguồn gốc từ protein diệt sinh vật được xác định là "protein làm tăng tính thấm của vi khuẩn", thường được gọi là (bacterial/permeability-increasing protein: BPI), peptit này tạo ra một phần hệ miễn dịch bẩm sinh như được mô tả trong tài liệu sáng chế số US 2005/0148495, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm theo sáng chế chứa trietyl xitrat và peptit làm các thành phần có hoạt tính, có tác dụng hiệp đồng cao bất ngờ và cụ thể là chế phẩm này có tác dụng diệt vi sinh vật rõ ràng và có khả năng ức chế đối với sự xâm thực của vi khuẩn ở mức cao, gồm cả vi khuẩn Gram-dương và vi khuẩn Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí, trong khi đồng thời có thể ức chế sự thoái biến của các phân tử triglyxerit trên da do enzym mà vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí giải phóng gây ra.

Các vi khuẩn được phát hiện là mẫn cảm với chế phẩm theo sáng chế là *Staphylococcus Aureu*, *Propionibacterium acne*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermis*.

Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể chống lại bệnh nhiễm khuẩn trên da, niêm mạc và các phần phụ của da, và có thể dùng để điều trị các bệnh lý trong đó sự nhiễm khuẩn trên da gây ra hoặc góp phần gây ra, các tổn thương phát hiện được trên da, ví dụ như trong bệnh trứng cá, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ hoặc không mưng mủ, chứng viêm da cơ địa dị ứng có liên quan đến sự xâm thực của vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*, bệnh chốc, bệnh nhiễm khuẩn ở gian ngón, bệnh viêm nang, bệnh nhọt, bệnh nhiễm khuẩn sau chấn thương, và bệnh nhiễm khuẩn trên da do bỏng.

Theo phần đã mô tả trên đây, chế phẩm theo sáng chế đã được chứng minh là chỉ định đặc biệt để sử dụng kết hợp với chất dẫn thuốc hoặc chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, và đặc biệt là với chất dẫn thuốc hoặc chất mang chấp nhận được về mặt mỹ phẩm và/hoặc dược phẩm, để tạo ra mỹ phẩm và/hoặc dược phẩm, tốt hơn là dùng để sử dụng khu trú trong việc điều trị bệnh lý trên da.

Chế phẩm theo sáng chế chứa trietyl xitrat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 45% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2,5% đến 15% trọng lượng.

Chế phẩm theo sáng chế chứa peptit với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,35% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,125% trọng lượng.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ các axit béo thiết yếu kể cả các muối và este của chúng, axit salixylic kể cả các muối và este của nó, kẽm và dẫn xuất của nó, axit azelaic, axit octadexendioic và các chất kháng sinh như đã nêu trên đây.

Tính chất kháng khuẩn của sản phẩm theo sáng chế được minh họa thêm trong các Ví dụ và thử nghiệm thực hiện sáng chế sau đây và được mô tả cùng với các hình vẽ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ thử nghiệm

Mục đích của các ví dụ thử nghiệm là để xác định - và do đó chứng minh - hoạt tính kháng khuẩn của chế phẩm chứa trietyl xitrat và peptit (chế phẩm theo sáng chế).

- Mô tả phương pháp

Loạt các ống đựng mẫu, sau đây còn được gọi là mẫu được chuẩn bị, chứa canh thang nuôi cấy được cấy vi sinh vật thử nghiệm và được bổ sung thêm dung dịch nước chứa chế phẩm theo sáng chế cần thử nghiệm với nồng độ tương ứng giảm dần, và mẫu đối chứng dương chỉ chứa canh thang nuôi cấy nêu trên.

- Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn

Môi trường nuôi cấy chứa các vi sinh vật thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ và điều kiện sinh trưởng tối ưu đối với vi sinh vật thử nghiệm cụ thể được chọn, và trong khoảng thời gian đủ để cho phép vi sinh vật phát triển.

Sau đó, các mẫu có sự phát triển hữu hiệu của quần thể vi khuẩn được nhận biết bằng cách quan sát bằng mắt thường về độ đục của chúng làm dấu hiệu chỉ báo sự phát triển.

Cụ thể, các mẫu chứa chế phẩm theo sáng chế với nồng độ đủ để ức chế sự phát triển của vi khuẩn vẫn trong suốt.

Các trường hợp trong đó hoặc chính mẫu có khả năng ngăn cản việc quan sát mẫu bằng mắt thường hoặc cần xác định xem sự không phát triển vi khuẩn trong mẫu này có phải là do tác dụng kìm hãm vi khuẩn hoặc diệt vi khuẩn hay không, việc cấy ghép trong môi trường aga thích hợp được tiến hành để kiểm tra.

- Nồng độ thử nghiệm

Chuẩn bị các mẫu chứa canh thang nuôi cấy thu được trực tiếp từ môi trường nuôi cấy và dung dịch nước chứa 4,5% trọng lượng trietyl xitrat, 0,0025% trọng lượng peptit và nước với lượng đủ để thu được 100% trọng lượng với nồng độ giảm dần, cụ thể là chứa tương ứng 50,00g, 25,00g và 12,50g dung dịch nêu trên trong 100ml canh thang nuôi cấy.

- Chủng vi sinh vật thử nghiệm

Chủng vi sinh vật được sử dụng cho các thử nghiệm là như sau:

Vi khuẩn *Propionibacterium acne* có số ATCC 11827 với nồng độ $1,4 \times 10^6$ đơn vị tạo khuẩn lạc (cfu)/ml môi trường.

Vi khuẩn *Staphylococcus Aureu* có số ATCC 6538 với nồng độ $3,5 \times 10^3$ cfu/ml môi trường

- Điều kiện nuôi cấy trong thử nghiệm

Đối với môi trường chứa vi khuẩn *Propionibacterium acne*, môi trường lỏng (môi trường thioglycolat lỏng) được sử dụng ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kỵ khí.

Đối với việc cấy ghép mẫu được sử dụng để kiểm tra sự phát triển trong môi trường lỏng, môi trường thioglycolat lỏng được sử dụng ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kỵ khí.

Đối với môi trường chứa vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*, môi trường canh thang đậu tương chứa tripin (Tryptic Soy Broth: TSB) được sử dụng ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ và ủ 24 giờ trong điều kiện ưa khí.

Đối với việc cấy ghép mẫu được sử dụng để xác nhận sự phát triển trong môi trường aga, môi trường thạch đậu tương chứa tripsin được sử dụng và các đĩa Petri được ủ ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện ưa khí.

- Đánh giá sự không có mặt vi khuẩn kỵ khí trong 1g dung dịch chứa các hoạt chất được pha loãng bằng canh thang nuôi cấy.

Sự không có mặt vi khuẩn kỵ khí trong 1g dung dịch chứa các hoạt chất nêu trên được khẳng định bằng cách cấy trong môi trường thioglycolat lỏng và ủ ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện kỵ khí trong thời gian 72 giờ.

Ngoài ra, sự không có mặt các vi sinh vật ưa khí và ưa nước trung bình trong 1g chính dung dịch chứa các hoạt chất nêu trên được kiểm tra bằng cách cấy trong môi trường canh thang đậu tương chứa tripsin và ủ ở nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 48 giờ.

- Các mẫu đối chứng dương

Khả năng sinh sản trong môi trường và khả năng sống của các vi sinh vật: Đối với cả hai chủng vi sinh vật nêu trên, các thử nghiệm được tiến hành với cả môi trường và các vi sinh vật nhưng không có mặt dung dịch nước chứa chế phẩm theo sáng chế, trong cùng điều kiện nuôi cấy được sử dụng trong quá trình thử nghiệm như đã mô tả trên đây.

- Độ tiệt trùng của môi trường và kiểm tra các điều kiện vô trùng

Đối với cả hai môi trường nuôi cấy được sử dụng để ủ, các thử nghiệm được tiến hành khi không có mặt cả dung dịch nước chứa chế phẩm theo sáng chế và các vi sinh vật, trong các điều kiện được sử dụng trong quá trình thử nghiệm như đã mô tả trên đây.

- Kết quả thử nghiệm đối với vi khuẩn *Propionibacterium acne*

Các kết quả thu được từ việc quan sát hai lần bằng mắt thường:

Các kết quả thu được bằng cách quan sát bằng mắt thường sự phát triển của vi

khuẩn trong các mẫu nêu trên (các ống đựng mẫu) như đã chuẩn bị trên đây, các mẫu này được đánh giá trên cơ sở độ đục của môi trường nuôi cấy sau khi ủ khoảng thời gian 72 giờ.

Các kết quả được đánh giá hai lần như đã nêu trên được thể hiện trong các mẫu trên Fig.3A và Fig.3B, trong đó A, B và C và A1, B1 và C1 lần lượt thể hiện các mẫu nêu trên với nồng độ tương ứng giảm dần như đã thể hiện trên đây (50, 25, và 12,5% trọng lượng).

Từ các hình vẽ nêu trên, có thể thấy rằng tất cả các mẫu chứa dung dịch nước trên cơ sở chế phẩm theo sáng chế, mặc dù có nồng độ khác nhau, vẫn có độ trong suốt, trái ngược với mẫu đối chứng dương, được thể hiện bằng mẫu thứ tư, ký hiệu tương ứng là D và D1, trong đó quan sát được sự phát triển tích cực trong cả hai ống đựng mẫu chứa môi trường thioglycolat lỏng và vi khuẩn *Propionibacterium acne*.

Các kết quả thu được từ việc quan sát này được khẳng định bằng cách tiến hành việc cấy ghép sau đó trong môi trường lỏng sau khi ủ khoảng thời gian 72 giờ.

Bảng 1 thể hiện nồng độ mỗi mẫu được làm tròn đến hai chữ số thập phân, Kết quả của việc cấy ghép với cùng nồng độ.

Bảng 1

	A	B	C
Nồng độ mẫu	50,00%	25,00%	12,50%
Sự phát triển trong môi trường aga	Không phát triển	Không phát triển	Không phát triển

- Độ vô khuẩn của môi trường và kiểm tra các điều kiện vô trùng

Không phát hiện thấy sự phát triển của vi khuẩn.

- Kết quả của thử nghiệm đối với vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*

Kết quả của việc quan sát bằng mắt thường:

Các kết quả liên quan đến việc quan sát bằng mắt thường sự phát triển của vi

khuẩn trong các mẫu (ống đựng mẫu) đã chuẩn bị trên đây, được đánh giá trên cơ sở độ đục của môi trường nuôi cấy sau khi ủ khoảng 24 giờ.

Các kết quả được thể hiện trong mẫu trên Fig.4, trong đó A2, B2 và C2 thể hiện các mẫu nêu trên với nồng độ giảm dần, có độ trong suốt, trái với mẫu đối chứng dương chứa môi trường canh thang đậu tương chứa tripsin cùng với vi khuẩn *Staphylococcus Aureu* - được ký hiệu là D2 - có sự phát triển tích cực của vi khuẩn.

Các kết quả thu được từ việc quan sát này được kiểm tra bằng cách tiến hành cấy ghép sau đó trong môi trường chất rắn sau khi ủ khoảng thời gian 24 giờ.

Mẫu trên các hình vẽ Fig.6 và Fig.7 thể hiện và cho thấy rõ là không có sự phát triển vi khuẩn trong tấm thạch đậu tương chứa tripsin được cấy ghép với nồng độ thử nghiệm của mẫu tương ứng là thấp nhất (12,50%), so với việc cấy ghép mẫu đối chứng dương trong đó quan sát thấy có sự phát triển của vi khuẩn.

Bảng 2 thể hiện nồng độ của mỗi mẫu được làm tròn đến hai chữ số thập phân như đã nêu trên đây, kết quả thu được cuối cùng đối với việc ghép với cùng nồng độ thử nghiệm.

Bảng 2

	A	B	C
Nồng độ mẫu	50,00%	25,00%	12,50%
Sự phát triển trong môi trường aga	Không phát triển	Không phát triển	Không phát triển

- Độ vô khuẩn của môi trường và kiểm tra các điều kiện vô trùng

Không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn.

Từ bảng trên đây, có thể thấy rằng chế phẩm theo sáng chế, cụ thể là chế phẩm chứa trietyl xitrat (4,5% trọng lượng) và peptit (0,025% trọng lượng), có hoạt tính kháng khuẩn rất tốt đối với cả hai vi sinh vật được thử nghiệm.

Trên thực tế, cần thấy rằng không mẫu nào trong số các mẫu thử nghiệm, với

nồng độ tương ứng, cho phép vi sinh vật phát triển.

Ngoài ra, cần thấy rõ rằng, theo chính các sản phẩm như đã mô tả trên đây, chế phẩm trên cơ sở trietyl xitrat, nghĩa là chỉ chứa trietyl xitrat với nồng độ 4,5% trọng lượng và nước được bổ sung vừa đủ đến 100% trọng lượng nhưng không chứa peptit, có hoạt tính diệt vi sinh vật rất thấp (tỷ lệ sống của quần thể vi khuẩn là 25%), trái với tỷ lệ ức chế toàn bộ vi khuẩn sống bằng chế phẩm theo sáng chế.

- Việc đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp trong việc điều trị bệnh trứng cá có viêm và bệnh trứng cá có nhân khu trú ở vùng ngực và lưng bằng cách sử dụng nhũ tương dầu trong nước chứa chế phẩm theo sáng chế thu được là như sau:

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
Pha A)		
01	Xetearyl glucosit	4,2%
02	Hydroxytoluen butyl hóa	0,01%
03	Etyl linoleat	3,0%
04	Axit salixylic	0,5%
05	Trietyl xitrat	9%
Pha B)		
06	Peptit	0,0025%
07	Nước đã loại chất khoáng	5,0%
Pha C)		
08	Propylen glycol	1,5%
09	Phenoxyetanol	0,8%
10	Muối natri metylparaben	0,25%
11	Kẽm lactat	1,25%
12	Nước	vừa đủ đến 100%

Phương pháp bào chế:

Bước A): trộn lẫn các thành phần 01+02+03+04+05 và gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C;

Bước B): hòa tan thành phần 06 trong thành phần 07;

Bước C): hòa tan thành phần 10 + 11 trong thành phần 12; trộn lẫn thành phần 08+09 với dung dịch thu được và gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C.

Khi nhiệt độ đạt 75°C, kết hợp Pha A) với Pha C). Ngừng khuấy trong khi loại không khí và, khi ở nhiệt độ 35°C, bổ sung Pha B).

Hiệu quả và khả năng dung nạp của nhũ tương chứa chế phẩm theo sáng chế như đã thể hiện trên đây, trong việc điều trị bệnh trứng cá có viêm và bệnh trứng cá có nhân khu trú ở lưng và vùng da cổ, được thử nghiệm.

Số lượng bệnh nhân được chọn: 12 bệnh nhân trong độ tuổi từ 13 đến 22 và bị bệnh trứng cá mức độ nhẹ đến trung bình trên lưng và/hoặc vùng da cổ.

Mô hình nghiên cứu: thử nghiệm đánh dấu mở.

Bôi nhũ tương (nước xức): hai lần một ngày trong 12 tuần.

Tiếp theo: trong 4, 8 và 12 tuần.

Đánh giá: đếm số lượng mụn trên vùng tham chiếu và đánh giá hình ảnh.

Số bệnh nhân tham gia hết 12 tuần điều trị: 12

Kết quả đánh giá của người thực hiện thử nghiệm: nhũ tương có hiệu quả.

Kết quả đánh giá của bệnh nhân: nhũ tương có hiệu quả:

Việc đánh giá theo các bệnh nhân sau khi điều trị: tốt, bệnh nhân hài lòng

Khả năng dung nạp: rất tốt

Tác dụng phụ quan sát được: không

Fig.7 là đồ thị thể hiện số liệu của thử nghiệm đã mô tả trên đây, trong khi Fig.1 và Fig.2 lần lượt thể hiện mẫu da của một trong số 12 bệnh nhân tham gia thử nghiệm, trước và sau khi điều trị như được mô tả trên đây.

Ví dụ khác về các mỹ phẩm và/hoặc dược phẩm hoặc dạng trình bày chứa chế phẩm theo sáng chế, cùng với việc bào chế và sử dụng của chúng, được đưa ra dưới đây:

Chế phẩm 1 –dung dịch một pha rượu-nước dùng để điều trị bệnh trứng cá

Số thứ tự	Mô tả	tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	10%
02	Peptit	0,01%
03	Rượu etylic	45,0%
04	Nước	vừa đủ đến 100%

Phương pháp bào chế: hòa tan thành phần 02 trong thành phần 03; bổ sung thành phần 01 vào dung dịch thu được, tạo thể tích đến 100% bằng thành phần 04 trong khi khuấy

Chế phẩm 2 – gel một pha dùng để điều trị bệnh trứng cá

Số thứ tự	Mô tả	tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	4,5%
02	Peptit	0,0025%
03	Carbome	1,0%
04	Natri hydroxit	vừa đủ để độ pH = 6
05	Nước đã loại chất khoáng	vừa đủ đến 100,00%

Phương pháp bào chế: trộn lẫn thành phần 01 với thành phần 05, hòa tan thành phần 02 trong dung dịch tạo thành; phân tán thành phần 03 trong dung dịch thu được; làm trung hòa bằng thành phần 04. Toàn bộ quá trình thao tác được tiến hành trong khi khuấy.

Chế phẩm 3 – nhũ tương dầu trong nước để điều trị chứng viêm da cơ địa dị ứng

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
Pha A)		

01	Steareth 2	3,0%
02	Steareth 21	2,0%
03	Ete stearyl PPG-15	8,0%
04	Hydroxytoluen được butyl hóa	0,01%
05	Trietyl xitrat	10,0%
06	Xeramit IV	0,005%

Pha B)

07	Peptit	0,0025%
08	Nước đã loại chất khoáng	5,0%

Pha C)

09	Propylen glycol	1,5%
10	Phenoxyetanol	0,8%
11	Muối metylparaben natri	0,25%
12	Nước	vừa đủ đến 100%

Phương pháp bào chế:

Bước A): trộn lẫn thành phần 01+02+03+04+05+06 và gia nhiệt đến +75°C;

Bước B): hòa tan thành phần 07 trong thành phần 08;

Bước C): hòa tan thành phần 11 trong thành phần 12; trộn lẫn thành phần 10 + 09 với dung dịch thu được, và gia nhiệt đến 75°C.

Khi ở nhiệt độ 75°C, kết hợp Pha A) với Pha C). Ngừng khuấy trong khi loại không khí và khi ở nhiệt độ 35°C, bổ sung thêm Pha B).

Chế phẩm 4 – dung dịch trong rượu để điều trị bệnh viêm tuyến mô hôi có mưng mủ

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	40,0%
02	Peptit	0,01%
03	Rượu etylic	vừa đủ đến 100,0%

Phương pháp bào chế: hòa tan thành phần 02 trong thành phần 03; trộn lẫn thành phần 01 với dung dịch thu được.

Chế phẩm 5 – dung dịch kháng khuẩn

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	4,5%
02	Peptit	0,0025%
03	Nước đã loại chất khoáng	vừa đủ đến 100,0%

Phương pháp bào chế: hòa tan thành phần 02 trong thành phần 03; trộn lẫn thành phần 01 với dung dịch thu được.

Chế phẩm 6 – dung dịch kháng khuẩn và trị bệnh trứng cá

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	4,5%
02	Peptit	0,0025%
03	Clindamycin	1%
04	Rượu etylic	vừa đủ đến 100,0%

Phương pháp bào chế: hòa tan thành phần 02 + 03 trong thành phần 04; trộn lẫn thành phần 01 với dung dịch thu được.

Chế phẩm 7 – dung dịch kháng khuẩn và trị bệnh trứng cá

Số thứ tự	Mô tả	Tỷ lệ % trọng lượng
01	Trietyl xitrat	4,5%
02	Peptit	0,0025%
03	Erythromycin	1,5%
03	Rượu etylic	vừa đủ đến 100,0%

Phương pháp bào chế: hòa tan thành phần 02 + 03 trong thành phần 04; trộn lẫn thành phần 01 với dung dịch thu được.

Các ưu điểm của sáng chế đã trở nên rõ ràng qua phần mô tả trên đây, có thể được tóm tắt bằng cách chỉ ra rằng chế phẩm kháng khuẩn được đề xuất theo sáng chế chứa trietyl xitrat và peptit làm các thành phần có hoạt tính như đã mô tả trên đây, có

hiệu quả cao đối với cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm, trong khi đồng thời có thể bảo vệ lipit trên da về các thay đổi định lượng và số lượng do khả năng ức chế của nó đối với quá trình thủy phân các phân tử triglycerit trên da do các enzym lipaza của vi khuẩn gây ra.

Do đó, có lợi nếu chế phẩm theo sáng chế kết hợp tác dụng kìm vi khuẩn và diệt vi khuẩn với tác dụng bảo vệ hữu hiệu trên da và các niêm mạc, nhờ đó đảm bảo việc duy trì các tính chất tự nhiên của chúng.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế được phát hiện là không có tác dụng phụ hoặc tác dụng không mong muốn khác, và còn có khả năng dung nạp rất tốt.

Theo đó, chế phẩm theo sáng chế được chỉ định theo cách có lợi để điều trị các tổn thương do vi khuẩn trên da, niêm mạc và phần phụ của da, và để điều trị các bệnh lý trong đó sự nhiễm khuẩn trên da gây ra hoặc góp phần gây ra, các tổn thương có thể phát hiện trên da, ví dụ như trong bệnh trứng cá, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ hoặc không mưng mủ, chứng viêm da cơ địa dị ứng có liên quan đến sự xâm thực của vi khuẩn *Staphylococcus Aureu*, bệnh chốc, bệnh nhiễm khuẩn ở gian ngón, bệnh viêm nang, bệnh nhọt, bệnh nhiễm khuẩn sau chấn thương, và bệnh nhiễm khuẩn trên da do bỏng.

Chuyên gia trong lĩnh vực này có thể tiến hành nhiều phương án thay đổi đối với sáng chế theo các phương án đã được minh họa và mô tả, để đáp ứng các yêu cầu cụ thể, các phương án này vẫn thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm kháng khuẩn chứa trietyl xitrat và peptit gồm 15 axit amin có trình tự FAKALKALLKALKAL-NH₂, trong đó F là phenylalanin, A là alanin, K là lysin, và L là leuxin.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa trietyl xitrat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 45% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2,5% đến 15% trọng lượng.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này chứa peptit với lượng nằm trong khoảng từ 0,002% đến 0,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,35% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,010% đến 0,125% trọng lượng.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ các axit béo thiết yếu kể cả các muối và este của chúng, axit salixylic kể cả các muối và este của nó, kẽm và dẫn xuất của nó, axit azelaic, axit octadexendioic, các chất kháng sinh.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ nhóm bao gồm các axit béo thiết yếu và các muối và este của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 50% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 15% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn nữa là được chọn từ axit linoleic, axit linolenic và axit oleic, hoặc hỗn hợp của chúng.
6. Chế phẩm theo điểm 4 hoặc 5, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ nhóm bao gồm axit salixylic và các muối và este của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ nhóm bao gồm kẽm và

dẫn xuất của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm kẽm oxit, kẽm sulfat, kẽm pyrithion, kẽm mandelat, kẽm axetat, kẽm glycolat, kẽm salixylat, kẽm lactat, kẽm pyruvat, hoặc hỗn hợp của chúng.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ nhóm bao gồm axit azelaic và axit octadexendioic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 65% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% đến 15% trọng lượng.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 8, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng hiệp đồng được chọn từ nhóm bao gồm các chất kháng sinh với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng, đặc biệt tốt hơn nữa là được chọn từ các chất kháng sinh isoxaxilin bao gồm oxaxilin, cloxaxilin, dicloxaxilin, nafxilin và flucloxaxilin; các chất kháng sinh aminopenixilin bao gồm ampixilin và amoxixilin; các chất kháng sinh carboxypenixilin bao gồm carbenixilin và ticarxilin; các chất kháng sinh ureidopenixilin bao gồm mezloxilin, piperaxilin, azloxilin và apalxilin; các chất kháng sinh benzylpenixilin, sulfadimidin, sulfamerazin, streptomycin, sulfadiazin, clotetraxyclin, cloramphenicol, neomycin, oxytetraxyclin, penixilin G procain, erythromycin, benzathin penixilin, spiramycin, tetraxyclin, thiamphenicol, vancomycin, phenoxymetylpenixilin, colistin, demecloxyclin, virginiamycin, methixilin, metronidazol, ampixilin, spectinomycin, sulfamethoxazol, trimethoprim, cloxaxilin, axit fusidic, fusafungin, limexyclin, gentamixin, doxyxiclin, carbenixilin, rifampixin, clindamycin, xephalexin, xefazolin, pivampixilin, tinidazol, amoxixilin, xephradin, minoxyclin, pristnamycin, fosfomycin, talampixilin, tobramycin, bacampixilin, ticarxilin, amikaxin, azloxilin, xefadroxil, xefamandol, xefoxitin, xefuroxim, mezloxilin, pivmexilinam, xefaclor, xefmetazol, xefotaxim, xefsulodin, piperaxilin, amoxixilin/axit clavulanic (co-amoxiclav), xefperazon, xefotiam, xefsulodin, latamoxef, netilmixin, apalxilin, xeftriaxon, micromycin, xefmenoxim, xeftazidim, xeftizoxim, norfloxacin, xefonixit, xefotetan, temoxilin, xefpiramit,

imipenem/xilastatin, ofloxacin, mupiroxin, aztreonam, xefoperazon/sulbactam, ticarxilin/axit clavulanic, ampixilin/sulbactam, xefixime, roxithromyxin, sultamixilin, xiprofloxacin, rifaximin, azithromyxin, xefaclor, flomoxef, isepamyxin, midecamyxin, rifapentin, teicoplanin, xefpodoxim, enrofloxacin, lomefloxacin, arbekaxin, xefozidim, clarithromyxin, xefdinir, xefetamet, xefpirom, xefprozil, xeftibufen, fleroxacin, loracarbef, piperaxilin/tazobactam, rufloxacin, brodimoprim, dirithromyxin, levofloxacin, nadifloxacin, panipenem/betamipron, sparfloxacin, xefepim, quinupristin-dalfopristin, linezolit, telithromyxin, daptomycin, tigexyclin, doripenem, telavanxin, hoặc hỗn hợp của chúng.

10. Mỹ phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý.

11. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý.

Fig.1



Fig.2

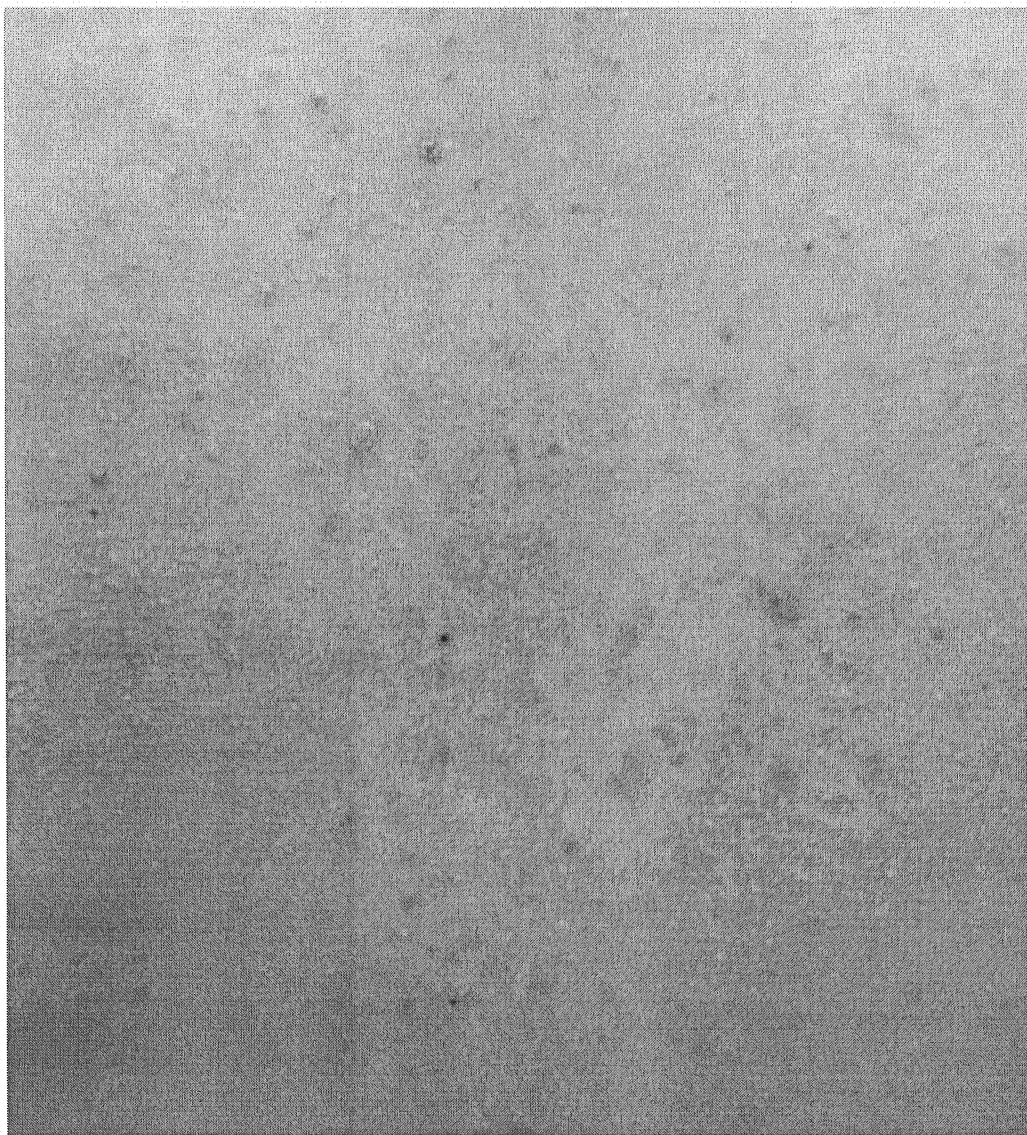


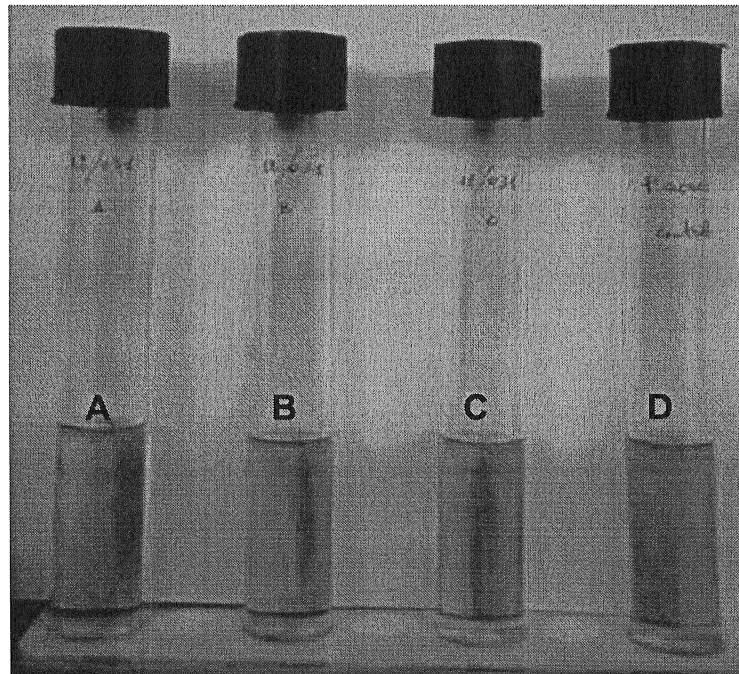
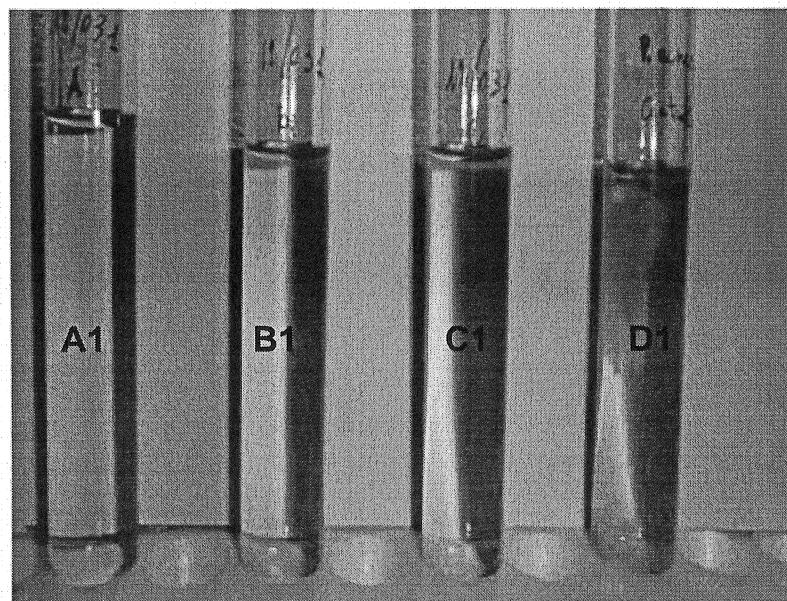
Fig.3A**Fig.3B**

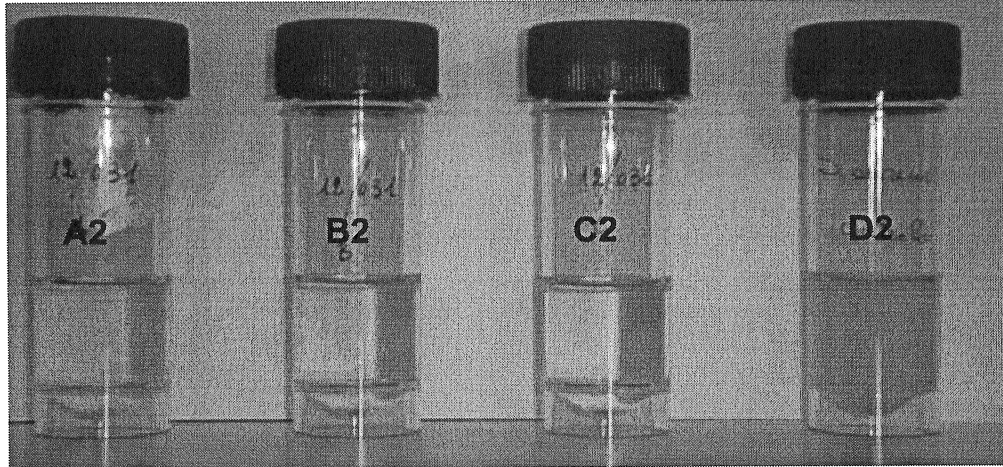
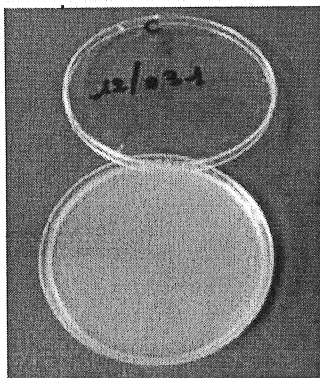
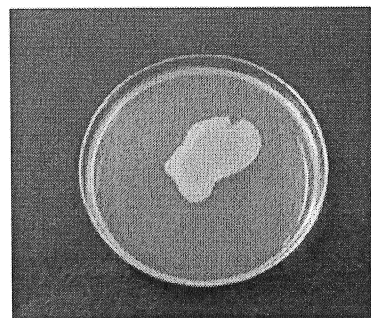
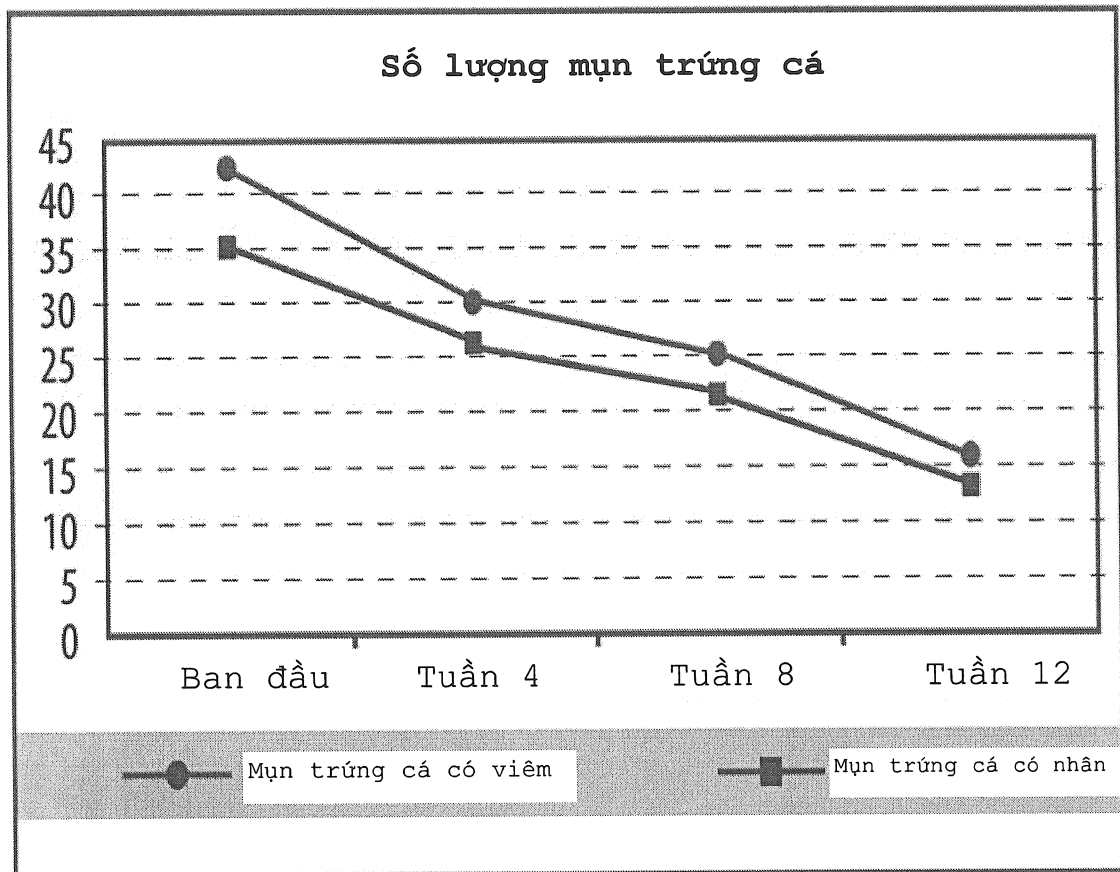
Fig.4**Fig.5****Fig.6**

Fig.7



Danh mục trình tự

<110> de Paoli Ambrosi, Gianfranco

<120> Chế phẩm kháng khuẩn để sử dụng khu trú, mỹ phẩm và dược phẩm chứa chế phẩm này

<140> ITBS2012A000126

<141> 2012-08-01

<160> 1

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chế phẩm kháng khuẩn để sử dụng khu trú, mỹ phẩm và dược phẩm chứa chế phẩm này

<400> 1

Phe	Ala	Lys	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu
1				5				10					15	