



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0022886

(51)⁷ **A61K 8/27, 8/365, 8/38, 8/46, 8/60,**
8/63, A61P 17/10, A61K 31/327

(13) **B**

(21) 1-2015-01946

(22) 13.11.2013

(86) PCT/EP2013/073738 13.11.2013

(87) WO2014/076136 22.05.2014

(30) 61/725,957 13.11.2012 US

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.12.2015 333

(73) GALDERMA S.A. (CH)

Zugerstrasse 8, CH-6330 Cham, Switzerland

(72) NADAU-FOURCADE, Karine (FR), MAZEAU, Laetitia (FR)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **CHẾ PHẨM RỬA TẠI CHỖ CHỨA BENZOYL PEROXIT (BPO)**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dược phẩm/dùng tại chỗ trên da bao gồm BPO, trong đó chế phẩm này là chế phẩm rửa có các đặc tính dung nạp, ổn định và tạo bọt mong muốn. Chế phẩm này bao gồm:

a) benzoyl peroxit (BPO) với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng,

b) ít nhất một trong số các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion được chọn từ kẽm coceth sulfat, natri cocoyl isethionat, natri lauroyl metyl isethionat, C14-C16 α -olefinsulfonat và dexyl glucosit, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng tính theo khối lượng của nguyên liệu hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm, theo tổng nồng độ

c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng;

d) đikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng,

e) pha dầu với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15%,

f) pha nước với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 90%,

g) các dẫn xuất este của đường, và/ hoặc polyglyxerol este và / hoặc các chất hoạt động bề mặt gemini với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%.

Tốt hơn là, chế phẩm này ở dạng nhũ tương dầu trong nước.

Chế phẩm nêu trên là hữu ích trong điều trị các rối loạn về da và đặc biệt là trong điều trị bệnh trứng cá.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất chế phẩm để dùng tại chỗ, là hữu ích làm mỹ phẩm hoặc được phẩm, chế phẩm nêu trên được sử dụng trong điều trị các rối loạn về da và đặc biệt là trong điều trị bệnh trứng cá.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trứng cá là bệnh lý đa yếu tố phổ biến tấn công da giàu tuyến bã (vùng mặt, vai, cánh tay và vùng kẽ gấp). Nó là dạng bệnh về da xuất hiện phổ biến nhất. Năm yếu tố bệnh lý sau đây đóng vai trò quyết định trong sự hình thành bệnh trứng cá:

1. Bẩm tổ di truyền,
2. Sản xuất quá nhiều bã nhờn (tăng tiết bã nhờn),
3. Các hormon nam tính androgen,
4. Các rối loạn sùng hóa nang (hình thành nhân mụn trứng cá) và
5. Sự hình thành khuẩn lạc và các yếu tố viêm.

Có nhiều dạng trứng cá, yếu tố phổ biến trong số tất cả các yếu tố là tấn công vào các nang lông tuyến bã. Đặc biệt có thể kể đến trứng cá kết tụ, trứng cá sẹo lồi ở gáy, trứng cá do dùng thuốc, trứng cá kê tái phát, trứng cá hoại tử, trứng cá sơ sinh, trứng cá tiền kinh nguyệt, trứng cá nghề nghiệp, trứng cá đỏ, trứng cá tuổi già, trứng cá do nắng và trứng cá thông thường.

Trứng cá thông thường, còn được gọi là trứng cá đa dạng ở tuổi trẻ, là loại phổ biến nhất. Nó bao gồm 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 1 tương ứng với nhân trứng cá được đặc trưng bởi rất nhiều nhân hở và/hoặc kín và vi nang;
- Giai đoạn 2 hoặc trứng cá sần - mụn, ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến trung bình. Giai đoạn này được đặc trưng bởi sự có mặt của các nhân hở và/hoặc kín, có mặt vi nang, nhưng cũng có các sần đỏ và mụn mủ. Giai đoạn này chủ yếu

ảnh hưởng ở mặt và để lại ít sẹo;

- Giai đoạn 3 hoặc mụn trứng cá sần, nghiêm trọng hơn và kéo dài tới lưng, ngực và vai. Giai đoạn này kèm theo bởi việc để lại nhiều sẹo;
- Giai đoạn 4 hoặc trứng cá cục nang, kèm theo để lại nhiều sẹo. Giai đoạn này thể hiện các cục và cả các mụn mủ màu đỏ thẫm to và đau.

Các dạng trứng cá khác nhau mô tả ở trên có thể được điều trị bằng các hoạt chất như thuốc chống tiết bã nhờn và thuốc chống nhiễm trùng, ví dụ benzoyl peroxit (đặc biệt là sản phẩm Eclaran® được bán bởi công ty Pierre Fabre), bằng các retinoit như tretinoin (đặc biệt là sản phẩm Retacnyl® được bán bởi Galderma) hoặc isotretinoin (sản phẩm Roaccutane® được bán bởi Roche Laboratoires), hoặc theo cách khác bằng các dẫn xuất axit naphthoic. Các dẫn xuất axit naphthoic như, axit 6-[3-(1- α -adamantyl)-4-metoxyphenyl]-2-naphthoic, được gọi chung là adapalen (sản phẩm Differine® được bán bởi Galderma), được mô tả rộng rãi và được công nhận là thành phần hoạt tính hiệu quả như đối với tretinoin trong điều trị trứng cá. Ioannides D., Rigopoulos D. and Katsambas A., 2002. Gel adapalen 0,1% bôi tại chỗ cùng với gel isotretinoin 0,05% trong điều trị bệnh trứng cá thông thường: nghiên cứu lâm sàng mở ngẫu nhiên [Br J Dermatol. Sep;147(3):523-7].

Một số biến cố bất lợi xuất hiện đối với các sản phẩm điều trị (chủ yếu là retinoit tại chỗ/uống) tạo ra biến cố bất lợi liên đới quan trọng và các tác dụng phụ thường gặp trên da như Ziana: 27% đối tượng bị biến cố bất lợi tại vị trí áp dụng liên quan và quan trọng nhất là da khô.

Chế độ chăm sóc da được khuyến cáo bởi chuyên gia da liễu trong điều trị bệnh trứng cá bao gồm các bước sau:

Bước 1: Rửa

Bước 2: Dùng thuốc (phác đồ điều trị)

Bước 3: Dưỡng ẩm và bảo vệ

Tốt hơn nếu có được các sản phẩm chăm sóc da mà các sản phẩm này cải thiện được các dấu hiệu/triệu chứng của bệnh trứng cá.

Các phác đồ điều trị kê đơn đã được khẳng định là hiệu quả. Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu về chế phẩm được phẩm mới dùng tại chỗ dung nạp tốt, các chế phẩm được phẩm này có cả đặc tính điều trị, cải thiện chất lượng của da và rửa sạch da, tốt hơn ở bệnh nhân bị trứng cá. Do đó, bước 2 dùng thuốc là tùy ý theo sáng chế hoặc có thể được xem xét thực hiện một cách tự giác bằng việc sử dụng benzoyl peroxit (BPO) trong chế phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm được phẩm/dùng tại chỗ trên da và cụ thể đề xuất chế phẩm rửa chứa BPO ổn định và dung nạp tốt.

Tính hiệu quả của BPO có liên quan đến sự phân hủy của nó khi tiếp xúc với da. Đó là các đặc tính oxy hóa của gốc tự do tạo ra trong quá trình phân hủy này, điều đó tạo ra tác dụng mong muốn. Như vậy, để duy trì được tính hiệu quả tối ưu của benzoyl peroxit, điều quan trọng là phải ngăn chặn được quá trình phân hủy của hợp chất này trước khi sử dụng, tức là trong quá trình bảo quản.

BPO là hợp chất hóa học không ổn định và phản ứng với nhiều nguyên liệu thô nhất là các chất hoạt động bề mặt và dầu. Tính không ổn định cố hữu này khiến cho BPO khó phối chế được trong các sản phẩm cuối cùng, nhất là chế phẩm rửa chứa các chất hoạt động bề mặt có lợi cho các đặc tính làm sạch và tạo bọt của chúng.

Tác giả sáng chế cũng đã quan sát thấy rằng, các chất hoạt động bề mặt đã biết là không tương thích với BPO và dẫn đến các chế phẩm kém ổn định. Chất hoạt động bề mặt cổ truyền với các đặc tính làm sạch cũng đã biết là gây kích thích da.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm nhằm mục đích làm giảm biến cố bất lợi thứ phát sau điều trị trứng cá, tức là da khô; ban đỏ; nhứt nhối / bong rộp.

Các sản phẩm rửa chứa BPO đã có trên thị trường; đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2011/045037 đã đưa ra ví dụ về các sản phẩm này, tuy nhiên, nhiều loại không ổn định. Nhiều sản phẩm sử dụng các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, các chất hoạt động bề mặt này đã được chứng minh là làm mất ổn định BPO. Do đó, nguy cơ ở chỗ, các chế phẩm này có thể kém ổn định về mặt hóa học. Một số sản phẩm này ghi chỉ dẫn trên bao gói rằng, sản phẩm cần được lắc mạnh trước khi sử dụng. Điều này chỉ ra rằng, chế phẩm và/hoặc huyền phù BPO trải qua sự lắng tủa và do đó biểu hiện ở dạng không

ổn định về vật lý. Ngoài ra, một số sản phẩm này sử dụng nồng độ BPO và/hoặc một số chất hoạt động bề mặt cao đến mức làm tăng thêm sự kích thích kết hợp với điều trị trùng cá. Tác dụng gây kích thích của các sản phẩm khác nhau được làm rõ bởi ý kiến của một số bệnh nhân. Một số sản phẩm này có các đặc tính tạo bọt tối ưu theo đánh giá ưu tiên của bệnh nhân. Những hạn chế này ảnh hưởng đến tính tuân thủ của bệnh nhân và sau cùng là tính hiệu quả của việc điều trị trùng cá.

Các đặc tính tạo bọt thông thường không tương thích với nhũ tương, nhất là đối với các chất nhũ hóa cần thiết để tạo ra nhũ tương (tức là, nhũ tương hóa pha bên trong của nhũ tương ở pha bên ngoài hoặc pha liên tục), ngăn chặn sự hình thành bọt, tức là chúng là các chất phá vỡ bọt. Do đó, khó có thể tạo ra được chế phẩm rửa chứa BPO trên cơ sở nhũ tương có mức độ ổn định về vật lý và hóa học cần thiết và có phạm vi đặc tính tạo bọt thích hợp. Tuy nhiên, có thể hiểu rằng, các nhũ tương rửa chứa BPO trên cơ sở nhũ tương có thể mang đến cho chế phẩm phối chế hấp dẫn hơn về mặt thẩm mỹ so với chế phẩm phối chế rửa chứa BPO dựa vào gel. Các đặc tính mềm mại, cảm giác da, có thể bôi phết và đặc tính cảm nhận khác là những lợi thế đã biết của nhũ tương; tuy nhiên, các đặc tính này có thể là những thách thức đối với tính ổn định mà các gel có thể không có, ví dụ sự tách pha.

Do đó, nhu cầu cần có được nhũ tương rửa chứa BPO. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm rửa chứa BPO, tốt hơn là ở dạng trên cơ sở nhũ tương có các đặc tính dung nạp, tính ổn định mong muốn.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, yêu cầu này có thể đáp ứng được nhờ sử dụng, trong cùng chế phẩm, ít nhất một chất hoạt động bề mặt đặc hiệu, kẽm gluconat, muối hoặc dẫn xuất của axit glyxyrizic hoặc axit glyxyretinic và (các) chất nhũ hóa thích hợp để thu được chế phẩm rửa chứa BPO trên cơ sở nhũ tương có tính ổn định hóa học và vật lý thích hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề xuất chế phẩm, chế phẩm này là nhũ tương rửa tại chỗ chứa:

- a) benzoyl peroxit (BPO) với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng,
- b) ít nhất một trong số các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion được chọn từ kẽm coceth sulfat, natri cocoyl isethionat, natri lauroyl metyl isethionat, C14-C16 α -olefinsulfonat và dexyl glucosit, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng tính theo khối lượng của nguyên liệu hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm, theo tổng nồng độ
- c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng;
- d) dikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng,
- e) pha dầu với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15%,
- f) pha nước với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 90%,
- g) các dẫn xuất este của đường, và/ hoặc polyglyxerol este và / hoặc các chất hoạt động bề mặt gemini với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%.

Chế phẩm này chứa benzoyl peroxit (BPO).

BPO có thể được hòa tan hoặc phân tán trong chế phẩm. Theo phương án cụ thể của sáng chế, benzoyl peroxit là ở dạng được phân tán trong chế phẩm. Nhờ bởi dạng được phân tán theo sáng chế, BPO được xem là duy trì được dạng huyền phù ổn định trong chế phẩm. Theo cách khác, benzoyl peroxit được tạo nang (ngoại trừ kỹ thuật tạo bao nang được mô tả trong patent Mỹ số 7,758,888) hoặc được hấp phụ hoặc hấp thụ/phủ lên nền đỡ hoặc dạng tự do.

Ví dụ - BPO có thể được tạo nang trong một hệ polyme bao gồm các vi cầu xốp, như các vi xốp được bán dưới tên thương mại benzoyl peroxit MICROSPONGE P009A bởi Cardinal Health hoặc polyme liên kết ngang alyl metacrylat như Poly-Pore được bán dưới tên Poly-Pore 438BP /Benzoyl Peroxit bởi Amcol HBS.

Chế phẩm này tốt hơn chứa BPO với lượng từ 2,5% khối lượng/khối lượng đến

3,5% khối lượng/khối lượng. Tỷ lệ % theo khối lượng (% khối lượng/khối lượng) được tính theo khối lượng của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Tác giả sáng chế lưu ý rằng, tính ổn định hóa học của BPO khó đạt được hơn với nồng độ BPO tương đối thấp (ví dụ, < 5% khối lượng/khối lượng BPO) so với loại chứa nồng độ cao hơn. Tuy nhiên, do yêu cầu đòi hỏi về ít kích thích và khả năng dung nạp cao, chế phẩm theo sáng chế cần phải chứa BPO với nồng độ tốt hơn không cao hơn 3,5%. Nồng độ thấp này dẫn đến các khó khăn khác trong việc bảo đảm tính ổn định BPO chấp nhận được trong chế phẩm theo thời gian.

Tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng, hầu hết chất hoạt động bề mặt đã biết là không tương thích với BPO và điều này khiến cho chế phẩm ít ổn định.

Đặc biệt, cũng đã phát hiện ra rằng, tính ổn định hóa học của chế phẩm bao gồm BPO được cải thiện nhiều khi sử dụng loại chất hoạt động bề mặt đặc hiệu. Thực tế, xem xét danh sách bao gồm nhiều chất hoạt động bề mặt như các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, không ion, chất hoạt động bề mặt anion hoặc chất hoạt động bề mặt cation, đã chứng minh được bằng các ví dụ rằng, chỉ một số chất hoạt động bề mặt anion và chất hoạt động bề mặt không ion có thể tạo cho chế phẩm bao gồm BPO ổn định cho các mục đích của sáng chế.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm với thể hệ chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion mới rất yếu có các đặc tính làm sạch và/hoặc tạo bọt thích ứng với làn da bị trứng cá và làn da nhạy cảm và tương thích với BPO và với chế phẩm rửa trên cơ sở nhũ tương.

Chất hoạt động bề mặt được xem là yếu khi việc áp dụng chúng dẫn đến sưng, kết dính và kích thích da tối thiểu. Natri lauryl sulphat (SLS) thường được chọn làm ví dụ tham chiếu về chất hoạt động bề mặt gây kích thích. Chất hoạt động bề mặt yếu không những ít gây kích thích hơn so với natri lauryl sulfat mà cả natri lauryl ete sulfat. Nói chung, natri lauryl ete sulphat được xem là chất hoạt động bề mặt anion ít gây kích thích hơn so với SLS.

Sáng chế đề xuất chế phẩm với thể hệ chất hoạt động bề mặt làm sạch và/hoặc tạo bọt rất yếu mới thích ứng với làn da bị trứng cá và làn da nhạy cảm tương thích với

BPO và được chọn từ các chất sau để sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp: kẽm coceth sulfat, natri cocoyl isethionat, natri lauroyl metyl isethionat, C₁₄-C₁₆ α -olefinsulfonat tốt hơn ở dạng muối natri của nó là dexyl glucosit.

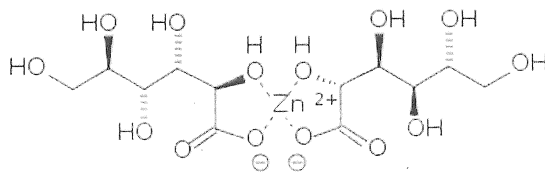
Do đó, các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,25 % khối lượng/khối lượng đến 10% khối lượng/khối lượng tính theo khối lượng của nguyên liệu hoạt tính (% khối lượng/khối lượng AM) so với tổng khối lượng của chế phẩm, và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,5 % khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng.

Nguyên liệu hoạt tính để chỉ tỷ lệ % chất hoạt động bề mặt tinh khiết được bao gồm trong chế phẩm phối chế. Trong nhiều trường hợp, chất hoạt động bề mặt có sẵn trên thị trường được bán ở dạng dung dịch nước. Lượng nguyên liệu hoạt tính có thể thay đổi theo lượng nước sử dụng để pha loãng chất hoạt động bề mặt nguyên chất và loại nguyên liệu thô được cung cấp từ các nhà cung cấp thương mại.

Do đó, trong chế phẩm theo sáng chế, người có kỹ năng trong lĩnh vực sẽ làm thích ứng nồng độ chính xác của chất hoạt động bề mặt thương mại cần sử dụng trong chế phẩm để đạt tới nồng độ cần thiết nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% nguyên liệu hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Theo sáng chế, chế phẩm này còn chứa kẽm gluconat. Kẽm gluconat (còn được gọi là *zincum gluconium*) là muối kẽm của axit gluconic. Nó là một hợp chất ion bao gồm hai phân tử gam gluconat cho một phân tử gam kẽm. Kẽm gluconat là dạng phổ biến để phân phối kẽm ở dạng bổ sung chế độ ăn.

Axit gluconic được phát hiện trong tự nhiên và được sản xuất trong công nghiệp bằng quá trình lên men glucoza, điển hình bằng nấm *Aspergillus niger*, nhưng cũng có thể bằng các nấm khác, ví dụ, *Penicillium*, hoặc bởi vi khuẩn, ví dụ, *Acetobacter*, *Pseudomonas* và *Gluconobacter*. Ở dạng tinh khiết, nó ở dạng bột màu từ trắng đến trắng nhạt. Nó cũng có thể được sản xuất bằng phương pháp oxy hóa điện phân, mặc dù đây là một quy trình đắt đỏ hơn. Các lợi thế đó là đặc tả vi khuẩn thấp và phản ứng đầy đủ hơn, tạo ra sản phẩm với thời gian sử dụng lâu hơn.

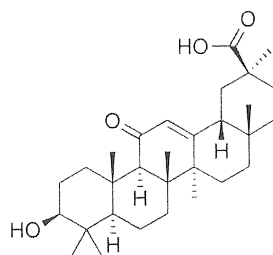


Nồng độ của kẽm gluconat tính theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,3, tốt hơn nữa là 0,2%.

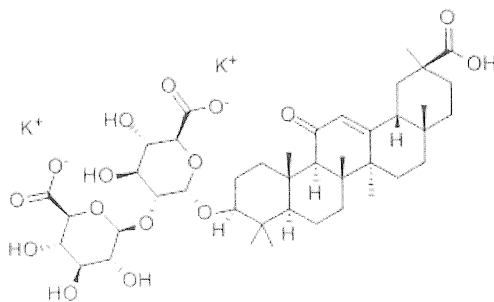
Theo sáng chế, chế phẩm này còn chứa đikali glyxyrizat. Đikali glyxyrizat là muối hoặc dẫn xuất của axit glyxyrizic hoặc axit glyxyretinic.

Axit glyxyrizic được dẫn xuất từ cây cam thảo, hoặc rễ cam thảo, nó nổi tiếng về cung cấp các đặc tính chống kích thích và chống viêm. Các đặc tính làm êm dịu của chất triết cam thảo khiến cho chúng trở thành các thành phần ứng cử mong muốn để đưa vào trong các điều trị đối với các tình trạng da nhạy cảm như chàm, ban đỏ, viêm da dầu và ngứa.

Axit glyxyretinic là dẫn xuất triterpenoit vòng 5 cạnh thuộc loại beta-amyrin thu được từ quá trình thủy phân axit glyxyrizic (các tên khác: Glyxyrizin hoặc Axit glyxyrizinic), thu được từ cam thảo. Nó được dùng để tạo hương và nó che dấu vị đắng của thuốc giống như lô hội và quinin. Nó có hiệu quả trong điều trị loét tiêu hóa và cũng có các đặc tính làm long đờm (chống ho). Nó có một số đặc tính dược lý bổ sung bao gồm các hoạt tính chống virus, chống nấm, chống động vật nguyên sinh và kháng khuẩn.



Công thức cấu trúc hóa học của axit glyxyretinic



Công thức cấu trúc hóa học của đikali glyxyrizat

Đikali glyxyrizat được sử dụng với nồng độ tính theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%, tốt hơn nữa là 0,25%.

Chế phẩm là để dùng tại chỗ. Tốt hơn, chế phẩm là ở dạng thể phân tán dầu vào pha ưa nước, môi trường nước hoặc rượu - nước, thể phân tán thuộc loại nước thơm, nhũ tương có độ quánh lỏng hoặc nửa rắn thuộc loại sữa, thu được bởi thể phân tán pha béo trong pha nước (O/W) hoặc huyền phù hoặc nhũ tương có độ quánh mềm, nửa lỏng hoặc rắn thuộc loại kem, gel, kem-gel, bột hoặc mỡ hoặc vi nhũ tương, vi nang, vi hạt hoặc thể phân tán bột khí thuộc loại ion và/hoặc không ion, ở dạng phun hoặc theo cách khác ở dạng phương tiện dùng cho da như tắm dần.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế là ở dạng chế phẩm rửa trên cơ sở nhũ tương. Nhũ tương có thể được định nghĩa là một hệ bao gồm hai pha không thể trộn lẫn được và trong đó một pha được phân tán vào trong pha kia và thường được làm ổn định bằng một chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là, nhũ tương sử dụng bao gồm ít nhất một chất nhũ hóa, pha ưa nước, tốt hơn là dạng nước và pha béo có cực hoặc không phân cực. Tốt hơn là, nhũ tương là ở dạng nhũ tương dầu trong nước (O/W).

Nhũ tương được gọi là nước thơm khi độ nhớt của nó thấp và có thể rót được. Kem ưa mỡ là nhũ tương nước trong dầu (W/O); kem ưa nước là nhũ tương dầu trong nước (O/W).

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế là nhũ tương dầu trong nước, chứa pha nước với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 90% lượng nước theo trọng lượng của toàn bộ chế phẩm, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 50 đến 90%. Pha ưa nước của nhũ tương theo sáng chế tốt hơn là dạng nước và do đó có thể bao gồm nước.

Nước này có thể là nước tinh khiết, nước từ hoa như nước hoa ngô, hoặc nước suối thiên nhiên hoặc nước khoáng, ví dụ được chọn từ nước của công ty Vittel, nước từ Vichy basin, nước từ Uriage, nước từ La Roche Posay, nước Avene hoặc nước từ Aix les Bains.

Theo một phương án tùy ý của sáng chế, pha nước cũng có thể chứa polyol (triol với lượng tối thiểu) tốt hơn được chọn từ nhóm gồm rượu ba lần (như glyxerol hoặc glyxerin), bốn lần (như diglyxerol) hoặc sáu lần (như sorbitol). Lượng polyol theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40% theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế chứa glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% và nước với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 90% theo khối lượng của toàn bộ chế phẩm.

Do đó, nhũ tương dầu trong nước theo sáng chế bao gồm pha béo.

Tuy nhiên, tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng, tính ổn định hóa học của BPO và tính ổn định vật lý của chế phẩm theo sáng chế được quan sát theo dõi chỉ duy nhất với danh sách pha dầu hạn chế. Do đó, pha dầu theo sáng chế bao gồm dầu khoáng, dầu tổng hợp và dầu silicon riêng biệt hoặc kết hợp.

Dầu parafin, polyisobuten hydro hóa hoặc chế phẩm của các silicon, như xyclometicon và dimethicon là đặc biệt được ưu tiên.

Lượng của pha béo được lựa chọn nằm trong khoảng từ 1% đến 15%, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong toàn bộ tài liệu này, trừ khi được quy định theo cách khác, cần hiểu rằng, khi phạm vi nồng độ được đưa ra, phạm vi này bao gồm các giới hạn trên và giới hạn dưới của phạm vi nêu trên. Tương tự, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tỷ lệ của các thành phần cấu thành khác nhau của chế phẩm được biểu diễn là tỷ lệ % theo khối lượng (khối lượng/khối lượng) của tổng khối lượng của chế phẩm này.

Nhũ tương rửa theo sáng chế bao gồm các chất hoạt động bề mặt/các chất nhũ hóa đặc trưng để duy trì thể phân tán ổn định của pha dầu vào trong pha nước. Để tiến hành nhũ tương ổn định theo sáng chế, các chất hoạt động bề mặt này được chọn từ danh sách sau:

- chất hoạt động bề mặt dẫn xuất từ đường như este của sucroza,
- polyglyxerol este,
- các chất hoạt động bề mặt gemini.

Este của sucroza là các chất hoạt động bề mặt không ion có nhóm ưa nước được tạo ra bởi phần sucroza part và nhóm ưa mỡ mà nhóm này chứa axit béo. Sucroza nêu trên thông thường có tổng cộng 8 nhóm hydroxyl, có thể thu được este của sucroza nằm trong phạm vi từ "mono" este của sucroza đến "Octa" este của sucroza. Ví dụ không hạn chế về este của sucroza bao gồm sucroza stearat, sucroza laurat hoặc sucroza palmitat được bán dưới tên thương mại SURFHOPÉ bởi MITSUBISHI KAGAKU, đây là este của sucroza được ưu tiên nhất trong chế phẩm theo sáng chế. Chế phẩm cũng có thể bao gồm các chế phẩm như Sucragel CF và Sucragel AOF chứa sucroza laurat hoặc chế phẩm Sucragel AP chứa sucroza laurat và sucroza myristat hoặc tương tự, chế phẩm của Sucrablend SP chứa sucroza palmitat và sucroza stearat được bán bởi ALFA Chemicals Limited. Các chất hoạt động bề mặt Surfhope và Sucragel là đặc biệt được ưu tiên.

Trong phương án khác theo sáng chế, các chất hoạt động bề mặt được sử dụng là este của polyglyxerol. Các nguyên liệu này bao gồm este axit béo Polyglyxerin thu được bằng cách ngưng tụ các axit béo với glyxerin. Ví dụ bao gồm: các chất hoạt động bề mặt este ryoto polyglyvrol ER-60D, ER-30D hoặc S-FACE từ SAKAMATO, decaglyxerol monomyristat được bán dưới tên S-FACE M-1001 và decaglyxerol monolaurat với tên gọi S-FACE L-1001 được bán bởi công ty Sakamoto.

Theo cách khác, các chất hoạt động bề mặt gemini có thể được sử dụng. Các chất hoạt động bề mặt gemini gồm có hai phân tử chất hoạt động bề mặt thông thường được liên kết theo kiểu hóa học bằng chất đệm như axyl-L-glutamat. Các chất hoạt động bề mặt gemini, đôi khi được gọi là các chất hoạt động bề mặt đime, có các nhóm đầu ưa

nước và hai đuôi kỵ nước trái ngược với các chất hoạt động bề mặt thông thường mà các nhóm này thường có một nhóm đầu ưa nước duy nhất và một đuôi kỵ nước duy nhất. Các chất hoạt động bề mặt gemini có thể có hoạt tính bề mặt cao hơn từ 10 đến 100 lần so với chất hoạt động bề mặt thông thường có nhóm ưa nước duy nhất và nhóm đích tương tự. Ở đuôi kỵ nước, các chất hoạt động bề mặt gemini có các giá trị CMC (nồng độ mixen tới hạn) thấp đáng kể so với chất hoạt động bề mặt thông thường tương ứng có độ dài mạch tương đương. Cấu trúc hai lớp của chất hoạt động bề mặt gemini khiến cho nó tương thích với xeromit và da có đặc tính bảo vệ da. Chất hoạt động bề mặt gemini thậm chí đã được thông báo trong tài liệu là làm giảm sự kích thích da. Ví dụ bao gồm: natri dilaureamidoglutamat lysin được bán bởi Asahi Kasei Group dưới tên thương mại Pellicer L-30 hoặc Pellicer LB-10. Chất hoạt động bề mặt gemini có thể được sử dụng, ví dụ, kết hợp với các chất hoạt động bề mặt khác như sản phẩm được bán bởi công ty Sasol dưới tên thương mại Ceralution® và đặc biệt là các sản phẩm sau:

- CERALUTION C®: Aqua (Water), Triglycerit Caprylic/Capric, Glyxerin, Cetareth-25, Dinatri Etylen Đicocamit PEG-15 Disulfat, Natri Lauroyl Lactylat, Rượu Behenyl, Glyxeryl Stearat, Glyxeryl Stearat Xitrat, gồm xanthan
- CERALUTION H®: Rượu Behenyl (và) Glyxeryl Stearat (và) Glyxeryl Stearat Xitrat (và) Dinatri Etylen Đicocamit PEG-15 Disulfat
- CERALUTION® F: Natri Lauroyl Lactylat, Dinatri Etylen Đicocamit PEG-15 Disulfat

Các chất hoạt động bề mặt ưu tiên là este của sucroza và tốt hơn nữa là các sản phẩm Surfhope và Sucragel hoặc chất hoạt động bề mặt gemini như Pellicer.

Chất nhũ hóa theo sáng chế được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế tốt nhất cũng có thể chứa ít nhất một “chất tạo gel” hoặc “chất tạo huyền phù”.

Thuật ngữ “chất tạo gel” hoặc “chất tạo huyền phù” dự định có nghĩa là chất có khả năng duy trì benzoyl peroxit trong huyền phù, thậm chí ngay cả trong điều kiện

chịu ảnh hưởng bởi sự biến đổi về độ pH do giải phóng axit benzoic bởi benzoyl peroxit. Chất tạo gel hoặc chất tạo huyền phù” theo sáng chế cũng:

- truyền tính ổn định vật lý thích hợp, tức là không quan sát thấy sự suy giảm về độ nhớt theo thời gian ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4 đến 40°C,
- duy trì tính ổn định hóa học thích hợp của các hoạt chất, tức là không quan sát thấy sự biến chất hoạt chất theo thời gian và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4 đến 40°C.

Theo cách ví dụ không giới hạn về “chất tạo gel” hoặc “chất tạo huyền phù” mà các chất này có thể là một phần của chế phẩm theo sáng chế ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp, có thể kể đến xenluloza vi tinh thể và natri cacboxymetyl xenluloza (như sản phẩm được bán dưới tên Avicel CL-611 hoặc RC-S91 bởi công ty FMC Biopolymer), các cacbome “không nhạy chất điện phân” được bán dưới tên Ultrez 20™, Carbopol 1382™, alkyl polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 được bán dưới tên Pemulen TR1, Pemulen TR2 hoặc Carbopol ETD2020™ bởi công ty Noveon; polysacarit, ví dụ không giới hạn về các hợp chất này bao gồm gồm xanthan, như Xantural 180™ được bán bởi công ty Kelco, hoặc gồm gellan ví dụ Kelcogel nhiều axyl hoặc ít axyl như Kelcogel F hoặc tương tự, pectin như Genu pHresh được bán bởi KELCO, họ magie nhôm silicat như Veegum K™ hoặc siêu Veegum được bán bởi công ty Vanderbilt Minerals LLC, Natri magie silicat, natri magie flosilicat, magie natri silicat và tetranatri pyrophosphat được bán dưới tên thương mại Laponite, bởi công ty Rockwood, gồm guar như các sản phẩm với tên gọi bảo đốm từ Rhodia, các chitosan, xenluloza và dẫn xuất của nó như hydroxypropyl metylxenluloza, đặc biệt là sản phẩm được bán dưới tên Methocel E4 premium™ bởi công ty Dow Chemical hoặc hydroxyetylxenluloza, đặc biệt là sản phẩm được bán dưới tên Natrosol HHX 250™ bởi công ty Aqualon, hoặc natri cacboxymetyl xenluloza như Blancoza từ Ashland, họ carageenan đặc biệt là các họ trong 4 họ phụ sau: κ , λ , β , ω như Viscarin® hoặc Gelcarins® được bán bởi công ty IMCD, họ khoáng sét chính xác hơn là nhóm smectit như dioctahedral smectit (bentonit) ví dụ, họ polyme acrylic kết hợp với các mạch kỵ nước như copolyme PEG-150/dexyl/SMDI được bán dưới tên Aculyne 44™ (sản phẩm đa trùng ngưng bao gồm ít nhất, làm các yếu tố, polyetylen glycol bao gồm 150 hoặc 180mol etylen oxit, rượu dexyl và metylen-bis (4-

xyclohexylisoxyanat) (SMDI), với lượng 35% theo khối lượng trong hỗn hợp của propylen glycol [39%] và nước [26%]), polyme liên kết ngang acrylat/steareth-20 metacrylat, được bán dưới tên thương mại ACULYN 88, copolyme acrylat/steareth-20 metacrylat được bán dưới tên thương mại ACULYN 22 bởi Rhom và Haas, copolyme acrylat được bán dưới tên thương mại Aqua SF1 bởi Noveon-Lubrizol, polyme liên kết ngang polyacrylat-1 (Aqua CC bởi Noveon), polyme liên kết ngang 4 acrylat (Aqua SF2 bởi Noveon) hoặc copolyme acrylat/Beheneth-25 Metacrylat được bán dưới tên thương mại Novethix L-10, polyacrylat-13 & Polyisobuten & Polysorbat 20 được bán dưới tên SEPIPLUS 400 bởi công ty Seppic và chất tạo gel thuộc họ polyacrylamit như hỗn hợp copolyme natri acryloyldimethyltaurat / isohexadecan / polysorbat 80 được bán dưới tên Simulgel 600PHATM bởi công ty Seppic, hoặc hỗn hợp polyacrylamit / isoparafin C13-14 / laureth-7, ví dụ như loại được bán dưới tên Sepigel 305TM bởi công ty Seppic, bởi copolyme hydroxyetyl acrylat / natri acryloyl dimethyl taurat dưới tên SEPINOV EMT 10 bởi công ty Seppic và họ các tinh bột được cải biến như tinh bột khoai tây cải biến được bán dưới tên Structure SolanaceTM, hoặc các hỗn hợp khác của nó.

Chất tạo gel cũng có thể là axit sulfonic loại polyme trung hòa như polyme liên kết ngang amoni acryloyl dimethyltaureat/cacboxyetyl acrylat được bán bởi công ty Clariant dưới tên thương mại ARISTOFLEX TAC.

Tốt hơn nếu các chất tạo gel được dẫn xuất từ họ polyme acrylic hoặc các cacbome “không nhạy chất điện phân” như Carbopol 1382TM hoặc Carbopol ETD2020, họ polysacarit như gồm xanthan hoặc pectin, các dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl methylxenluloza hoặc hydroxyetylxenluloza; và Bentonit như Polargel HV từ công ty keo của Mỹ (Americain colloid Company) hoặc Optigel CK từ Rockwood và magie nhôm silicat như Veegum K và siêu Veegum và các polyme của axit sulfonic loại polyme trung hòa như polyme liên kết ngang amoni acryloyl dimethyltaureat/cacboxyetyl acrylat được sử dụng riêng biệt hoặc ở dạng hỗn hợp. Tốt hơn nữa trong chế phẩm gel theo sáng chế, chất tạo gel là magie silicat như Veegum K và siêu Veegum và/hoặc gồm xanthan.

Chất tạo gel như mô tả ở trên có thể được sử dụng với nồng độ tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,001% đến 15% và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,15% đến 7%.

Chế phẩm theo sáng chế tốt nhất cũng có thể chứa ít nhất một chất thấm ướt. Khả năng thấm ướt là xu hướng của chất lỏng lan rộng trên khắp bề mặt.

Chất thấm ướt tốt hơn là chất thấm ướt có HLB (cân bằng ưa nước/ưa mỡ) nằm trong khoảng từ 7 đến 18, hoặc chất thấm ướt không ion thuộc loại copolyme được polyoxyetylen hóa và/hoặc polyoxypropylen hóa hoặc chất thấm ướt anion như natri docusat. Đối với ví dụ không giới hạn về chất thấm ướt, có thể kể đến các Poloxame và tốt hơn nữa sản phẩm đã biết là Synperonic PE/L44 và/hoặc Synperonic PE/L62 được bán dưới tên Croda (trước đây là Uniqema), glycol như các loại đã biết là propylen glycol, đipropylen glycol, lauroglycol, propylen glycol đipelargonat, etoxyđiglycol. Các chất này tốt hơn ở dạng lỏng để tạo thuận lợi cho việc sáp nhập dễ dàng vào chế phẩm không cần phải gia nhiệt.

Trong số các chất thấm ướt, vai trò của chất này là để làm giảm sức căng bề mặt và để cho phép chất lỏng lan rộng hơn trên khắp bề mặt của các hạt rắn, tốt hơn là sử dụng, không hạn chế bởi, hợp chất như hợp chất thuộc các họ Poloxame và/hoặc glycol và tốt hơn nữa Synperonic PE/L44 và/hoặc Synperonic PE/L62 và/hoặc hợp chất như propylen glycol, đipropylen glycol, propylen glycol đipelargonat, lauroglycol, etoxyđiglycol và natri docusat.

Đối với chất thấm ướt ưu tiên, có thể kể đến propylen glycol hoặc Synperonic PE/L44 (Poloxame 124TM).

Nồng độ của chất thấm ướt sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001% đến 20%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 7% theo khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Thuật ngữ “dùng tại chỗ” dự định có nghĩa là áp dụng lên da hoặc lên các màng niêm mạc.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa thêm ít nhất một trong số các chất phụ gia sau đưa ra làm ví dụ, được sử dụng trong chế phẩm ở dạng riêng biệt hoặc kết hợp:

- các chất chống oxy hóa như vitamin E và dẫn xuất của nó, như alpha tocopherol DL hoặc tocopherol axetat từ Roche, vitamin C và dẫn xuất của nó, như Ascorbyl Palmitat Roche, hydroxytoluen butyl hóa được bán dưới tên Nipanox BHT bởi Clariant, natri metabisulfit,
- các vitamin như vitamin PP hoặc niacinamit,
- các chất làm mềm và / hoặc các chất chống kích thích như copolyme PPG-12/SMDI được đưa ra thị trường bởi Bertek Pharmaceuticals dưới tên thương mại Polyolprepolyme-2 hoặc allantoin hoặc dẫn xuất của nó, hoặc axit hyaluronic, Polyquaternium-51 như lipidure PMB được bán bởi Rossow, D-panthenol, tinh chất lô hội,
- các lecithin,
- cholesterol,
- các chất bảo quản: như benzalkoni clorua, bronopol, clohexidin, cloresol và dẫn xuất của nó, rượu etyl, phenoxyetanol, kali sorbat, natri benzoat diazolidinylure, rượu benzylic, paraben hoặc hỗn hợp của nó, methyl paraben được bán dưới tên Nipagin M bởi Clariant, Propyl paraben được bán dưới tên Nipasol bởi Clariant hoặc hỗn hợp của chúng được bán dưới tên thương mại Nipastat bởi Clariant,
- các axit hoặc kiềm như axit xitric, axit lactic, axit anisic, natri xitrat, trietanolamin, aminometyl propanol, natri hydroxit, diisopropanolamin,
- các chất chelat hóa như EDTA và muối của nó như đinatri EDTA,
- các chất gây ẩm như propylen glycol, glyxerin, pentylen glycol, 1-2 hexandiol hoặc caprylyl glycol, propan-1,3-diol,
- các chất tăng cường bọt, ví dụ được chọn từ polyetylen glycol như PEG-75, hoặc glyxerylmonocaprylat (Imwitor 308 từ Sasol), sorbitan sesquicaprylat (Antil soft SC từ Evonik) được sử dụng trong chế phẩm ở dạng riêng biệt hoặc kết hợp,

- các thành phần tạo ra độ trơn cho bột, được chọn từ PEG-7 glyxeryl cocoat, glyxeryl palmat hydro hóa PEG 200 (Antil 200 từ Evonik), Polypropylen Terephtalat (Aristoflex PEA từ Clariant), C12–13 Alkyl Lactat (Cosmacol ELI từ Sasol) và được sử dụng trong chế phẩm ở dạng riêng biệt hoặc kết hợp,
- chất hòa tan hương liệu như dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-60, polysorbat 80, polysorbat 20, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp,
- hương liệu hoặc các thành phần tạo ra hương thơm cho chế phẩm như dầu thiên nhiên hoặc tinh dầu,
- các chất bổ sung mỡ như Lamesoft PO 65 từ Cognis (cocoglucosit và glyxeryl oleat), softigen 767 (Glyxerit PEG-6-Caprylic/Capric) từ Sasol.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm rửa là chế phẩm tạo bột.

Theo phương án ưu tiên khác, chế phẩm là nhũ tương dầu trong nước.

Trong toàn bộ tài liệu này, trừ khi được quy định theo cách khác, cần hiểu rằng, khi phạm vi nồng độ được đưa ra, phạm vi này bao gồm các giới hạn trên và giới hạn dưới của phạm vi nêu trên. Tương tự, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tỷ lệ của các thành phần cấu thành khác nhau của chế phẩm được biểu diễn là tỷ lệ % theo khối lượng (khối lượng/khối lượng) của tổng khối lượng của chế phẩm này.

Một vấn đề được giải quyết bởi chế phẩm theo sáng chế là tính ổn định của chế phẩm rửa tạo bột chứa BPO. Tính ổn định bao gồm tính ổn định hóa học và vật lý.

Chế phẩm được xem là ổn định về mặt vật lý nếu như các đặc tính cảm quan, độ pH, độ nhớt và tính đồng nhất của nó trong thể phân tán BPO vẫn giữ nguyên trong phạm vi các thông số xác định theo thời gian ở nhiệt độ bảo quản khác nhau (4°C, nhiệt độ trong phòng, từ 30°C đến 40°C). Theo sáng chế, nhiệt độ trong phòng được coi là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C.

Chế phẩm được xem là ổn định về mặt hóa học nếu như nồng độ hoạt chất thuốc vẫn giữ nguyên trong phạm vi các thông số xác định theo thời gian ở nhiệt độ bảo quản khác nhau ví dụ, 4°C, nhiệt độ trong phòng, từ 30°C đến 40°C. Do đó, hoạt chất thuốc

có mặt trong chế phẩm với tỷ lệ % chấp nhận được so với lượng ban đầu được sáp nhập vào chế phẩm phối chế.

Theo sáng chế, chế phẩm được xem là ổn định về mặt hóa học khi hàm lượng BPO nằm trong khoảng từ 90 đến 110% của nồng độ hoạt chất thuốc đích.

Sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau, các ví dụ này không làm hạn chế phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các ví dụ sau mô tả các chế phẩm phối chế khác nhau theo sáng chế. Tính ổn định đã được phân tích bằng:

- xác định BPO còn lại theo thời gian ở các nhiệt độ khác nhau để xác định tính ổn định hóa học của BPO. Tiến hành phân tích nhờ sử dụng phương pháp sắc ký lỏng áp lực cao (HPLC) với việc phát hiện bằng cực tím (UV) tại bước sóng 235nm. Nồng độ của BPO trong mỗi một ví dụ (chế phẩm hoặc chế phẩm phối chế) được tính theo tỷ lệ % của lượng ban đầu.
- phân tích vật lý chế phẩm để quan sát huyền phù BPO và để đánh giá sự lắng tủa hoặc kết tập bất kỳ. Ngoài ra, việc xác định độ pH và độ nhớt và đánh giá về cảm quan được tiến hành như một phần của phân tích vật lý.

Để quan sát theo dõi chung, tất cả các chế phẩm theo sáng chế (ngoại trừ ví dụ 1) và được chứng minh bằng các ví dụ sau đã chứng tỏ tính ổn định vật lý chấp nhận được, không có sự thay đổi nào về huyền phù BPO.

Sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau, các ví dụ này không làm hạn chế phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Thử nghiệm so sánh tính ổn định để chứng minh tính không ổn định hóa học của BPO bằng các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính cổ truyền. Phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng áp lực cao (HPLC) với việc phát hiện bằng UV được sử dụng để định lượng BPO trong các mẫu.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% natri cocoamphoaxetat, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, được bán dưới tên sản phẩm REWOTERIC® AM C bởi Evonik hoặc AMPHOSOL® 1C từ Stepan.

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
Natri cocoamphoaxetat	5

Tính ổn định hóa học của BPO trong nước tinh khiết và 5% natri cocoamphoaxetat sau thời gian 1 tháng ở nhiệt độ 40°C

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	< 0,1

Kết quả chỉ ra rằng, không tìm thấy BPO trong dung dịch sau thời gian 1 tháng, do đó chứng tỏ rằng, toàn bộ BPO bổ sung vào chế phẩm trong quá trình sản xuất và thử nghiệm tại khoảng cách ban đầu (T0) đã được phân hủy.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% đinatri cocoamphodioxetat, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính được bán dưới tên sản phẩm REWOTERIC® AM 2 C NM bởi Evonik.

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
Đinatri cocoamphoaxetat	5

Tính ổn định hóa học của BPO trong nước tinh khiết và 5% dinatri cocoamphodixetat sau thời gian 1 tháng ở nhiệt độ 40°C

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	< 0,1

Kết quả chỉ ra rằng, không tìm thấy BPO trong dung dịch sau thời gian 1 tháng, do đó chứng tỏ rằng, toàn bộ BPO bổ sung vào chế phẩm trong quá trình sản xuất và thử nghiệm tại khoảng cách ban đầu (T0) đã được phân hủy.

Ví dụ 2: Tính ổn định hóa học của BPO với các chất hoạt động bề mặt anion và không ion yếu.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% este của đường (sucroza laurat) từ nhóm không ion của các chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
sucroza laurat	5

- Tính ổn định hóa học của BPO trong nước tinh khiết và 5% este của đường (Sucroza laurat) sau thời gian bảo quản 2 tháng (T2M) ở nhiệt độ 40°C.

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	100,0

T2M (40°C)	99,6
------------	------

Kết quả chỉ ra rằng, BPO là ổn định (các giá trị thử nghiệm nằm trong khoảng từ 90 đến 110% so với đích) trong nước tinh khiết và 5% Sucroza laurat sau thời gian bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% dexyl glucosit (chất hoạt động bề mặt không ion).

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
Dexyl glucosit	5

- Tính ổn định hóa học của BPO trong nước tinh khiết và 5% dexyl glucosit sau thời gian bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	96,1
T2M (40°C)	97,4

Kết quả chỉ ra rằng, BPO là ổn định trong nước tinh khiết và 5% dexyl glucosit sau thời gian bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% kẽm coceth sulfat (chất hoạt động bề mặt anion yếu)

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
Kẽm coceth sulfat	5

Tính ổn định hóa học của BPO nước tinh khiết, BPO và 5% kẽm coceth sulfat sau thời gian 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	94,7
T2M (40°C)	97,1

Kết quả chỉ ra rằng, BPO là ổn định trong dung dịch sau thời gian 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% natri cocoyl isethionat (chất hoạt động bề mặt anion yếu)

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	92,5
BPO	2,5
Natri cocoyl isethionat	5

Tính ổn định hóa học của BPO trong nước, BPO và 5% natri cocoyl isethionat sau thời gian bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	100,8
T2M (40°C)	101,3

Kết quả chỉ ra rằng, BPO là ổn định trong dung dịch của nước và 5% natri cocoyl isethionat sau thời gian bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C.

- Chế phẩm bao gồm nước tinh khiết, BPO và 5% natri metyl cocoyl taurat (chất hoạt động bề mặt anion yếu).

Khoảng cách lấy mẫu	% BPO (so với giá trị ban đầu)
T0 (ban đầu)	100
T1M (40°C)	90,1

Kết quả chỉ ra rằng, BPO là ổn định trong dung dịch của nước và 5% natri metyl cocoyl taurat sau thời gian bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Ví dụ từ 3 đến 21, quy trình sản xuất chung là như sau:

Bước 1: Cân vào trong cốc có mỏ chính một lượng nước tinh khiết cần thiết và gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trước khi cho phân tán magie nhôm silicat.

Bước 2: Làm mát xuống nhiệt độ 60°C và bổ sung gôm xanthan trong khi trộn kết hợp.

Bước 3: Duy trì ở nhiệt độ 60°C và tiếp tục trộn kết hợp cho tới khi các chất tạo gel được hydrat hóa, sau đó bổ sung EDTA và các chất hoạt động bề mặt tạo bọt. Trộn kết hợp cho tới khi đồng nhất.

Bước 4: Làm mát xuống nhiệt độ 50°C và sáp nhập PEG-75 (khi thích hợp) và đikali glyxyrizat trong khi trộn kết hợp. Trộn kết hợp cho tới khi đồng nhất.

Bước 5: Làm mát xuống nhiệt độ 40°C và đưa vào kẽm gluconat và hiệu chỉnh độ pH bằng axit xitric. Trộn kết hợp cho tới khi đồng nhất.

Bước 6: Trong cốc có mỏ thứ hai, điều chế thể phân tán sơ bộ của BPO sử dụng poloxame và propylen glycol bằng thao tác cắt cao được duy trì ở nhiệt độ thấp (với chậu nước đá).

Bước 7: Bổ sung thể phân tán sơ bộ của BPO vào trong cốc có mỏ chính trong khi trộn kết hợp. Tiếp tục làm mát.

Bước 8: Bổ sung các chất phụ gia khác, khi cần thiết (ví dụ, các chất hoạt động bề mặt nhũ hóa, dầu hoặc hương liệu) vào chế phẩm trong khi trộn kết hợp. Làm mát xuống nhiệt độ 30°C và kết thúc thao tác trộn kết hợp.

Tất cả các ví dụ mô tả dưới đây đều ổn định về mặt vật lý sau thời gian 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ phòng), từ 30°C đến 40°C.

Ví dụ 3:

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Kẽm coceth sulfat (25% trong nước)	8.0
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,05

Tính ổn định hóa học của BPO trong chế phẩm của ví dụ 3 sau thời gian 3 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C:

Điều kiện bảo quản	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**			
	T0	T1M	T2M	T3M
Nhiệt độ trong phòng	100	97,6	98,2	98
30°C		-	-	98.9
40°C		94,0	-	-

(**) - Giá trị thử nghiệm = tỷ lệ % của T0.

Dữ liệu chỉ ra rằng, BPO ổn định về mặt hóa học trong thời gian 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C trong chế phẩm phối chế như được mô tả trong ví dụ 3.

Ví dụ 4:

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Dexyl glucosit (55% trong nước)	6
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,05

Tính ổn định hóa học của BPO trong chế phẩm của ví dụ 4 sau thời gian bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C

	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**			
Điều kiện bảo quản	T0**	T1M**	T2M**	T3M**
Nhiệt độ trong phòng	100	98,7	95,3	111,6
30°C				95,3
40°C		93,5		

(**) - Giá trị thử nghiệm = tỷ lệ % của T0.

Dữ liệu chỉ ra rằng, BPO ổn định về mặt hóa học trong thời gian 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C trong chế phẩm phối chế như được mô tả trong ví dụ 4.

Ví dụ 6

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8,0
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Tính ổn định hóa học của BPO trong chế phẩm của ví dụ 7 sau thời gian bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C:

	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**			
Điều kiện bảo quản	T0	T1M**	T2M**	T3M**
Nhiệt độ trong phòng	100	101,2	99,9	98,1
30°C				94,6
40°C		97,2		

(**) - Giá trị thử nghiệm = tỷ lệ % của T0.

Dữ liệu chỉ ra rằng, BPO ổn định về mặt hóa học trong thời gian 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C trong chế phẩm phối chế như được mô tả trong ví dụ 6.

Ví dụ 7

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Glyxerin	4,95
Dầu khoáng	8
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfonat	1
Dexyl glucosit (55% trong nước)	3
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
propylen glycol	2
PEG-75	2
BPO	2,6

Axit xitric	0,15
Kali sorbat	0,1
Rượu benzylic	0,50

Ví dụ 8

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Dầu khoáng	1
Dimethicon 350 cst	7
Polyme liên kết ngang amoni acryloyl đimetylaurat/cacboxyetyl acrylat	1,5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri metyl lauroyl isethionat (độ tinh khiết 85%)	2,5
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,05

Ví dụ 9

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri lauroyl axit amin yền mạch (32% trong nước)	10
Sorbitan sesquicapylat	0,30
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric monohydrat hóa	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Ví dụ 10

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	5

Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri metyl cocoyl taurat (độ tinh khiết 30%)	8
Cocamidoproyl hydroxysultain	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Pentylen glycol	3
Caprylyl glycol	0,50
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Ví dụ 11

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Polyglyxeryl-10 myristat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfonat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2

Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0.8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15

Ví dụ 12

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri lauryl glucoza cacboxylat và lauryl glucosit (35% trong nước)	3
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15

Ví dụ 13

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin & Triglyxerit Caprylic/Capric & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8
Pectin	1
Magie nhôm silicat	5,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfonat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG- 75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Ví dụ 15

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Natri dilaureamidoglutamat / lysine / water	0,10
Polyisobuten hydro hóa	8
Magie nhôm silicat	3
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25

Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfonat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
BPO	2,6
Axit xitric	0,05

Tính ổn định hóa học của BPO trong chế phẩm của ví dụ 15 sau thời gian bảo quản 6 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C:

	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**				
Điều kiện bảo quản	T0	T1M/T0	T2M/T0	T3M/T0	T6M/T0
Nhiệt độ trong phòng	100	97,5	97,6	98,4	100,0
30°C				91,7	91,0
40°C		94,6			

(**) - Giá trị thử nghiệm = tỷ lệ % của T0.

Dữ liệu chỉ ra rằng, BPO ổn định về mặt hóa học trong thời gian 6 tháng ở nhiệt độ trong phòng và ở nhiệt độ 30°C và 1 tháng ở nhiệt độ 40°C trong chế phẩm phối chế như được mô tả trong ví dụ 15.

Ví dụ 16

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin& Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8,0
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,10
Kẽm gluconat	0,10
Natri C14-C16 olefin sulfonat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG 75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Ví dụ 17

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
Glyxerin& Triglyxerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Glyxerin	4,95
Dầu khoáng	8
Magie nhôm silicat	5

Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,60
Kẽm gluconat	0.40
Natri C14-C16 olefin sulfonat	1
Dexyl glucosit (55% trong nước)	3
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG- 75	2
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Kali sorbat	0,1
Rượu benzylic	0,50

Ví dụ 18

Chế phẩm phối chế so sánh đã có trên thị trường được thử nghiệm. Thành phần định tính được xác định trong bảng dưới đây và chứa chế phẩm của các chất nhũ hóa cổ truyền như PEG-100 stearat & glyxeryl stearat và chất hoạt động bề mặt làm sạch, đinatri PEG-12 dimethicon sulfosucxinat.

Chế phẩm	%
Nước tinh khiết	N/A
PEG-100 stearat & Glyxeryl stearat	
Đinatri PEG-12 dimethicon sulfosucxinat	
BPO	
Dầu	
Chất phụ gia	

N/A – Không áp dụng

	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**			
Điều kiện bảo quản	T0	T1M	T2M	T3M
Nhiệt độ trong phòng	100	101,5	102,8	103,2
40°C		83,2	64,5	49,3

(**) - Giá trị thử nghiệm = tỷ lệ % của T0.

Trái ngược với chế phẩm theo sáng chế, kết quả về tính ổn định chứng minh rằng, chế phẩm phối chế chứa BPO chứng tỏ được tính ổn định hóa học có thể chấp nhận trong thời gian 3 tháng ở nhiệt độ trong phòng, nhưng không ổn định sau thời gian 1 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Cũng cần lưu ý rằng, chế phẩm phối chế không phải chế phẩm tạo bọt trái ngược với chế phẩm theo sáng chế.

Ví dụ 19:

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
glycerin & Triglycerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8,0
Magie nhôm silicat	5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2

PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	5
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

Ví dụ 21

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD 100
glycerin & Triglycerit Caprylic/Caprics & aqua & sucroza laurat	2
Polyisobuten hydro hóa	8,0
Bentonit	4,5
Gôm xanthan	0,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Natri C14-C16 olefin sulfat	2
Đinatri EDTA	0,1
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	2
PEG-75	2
Phenoxyetanol	0,8
BPO	2,6
Axit xitric	0,15
Hương thơm	0,25
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40	0,25

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm rửa tại chỗ, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này bao gồm:

- a) benzoyl peroxit (BPO) với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng,
- b) ít nhất một trong số các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion được chọn từ kẽm coceth sulfat, natri cocoyl isethionat, natri lauroyl methyl isethionat, C14-C16 α -olefinsulfonat và dexyl glucosit, với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng tính theo khối lượng của nguyên liệu hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm, theo tổng nồng độ,
- c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng,
- d) dikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng,
- e) pha dầu với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15%,
- f) pha nước với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 90%,
- g) các dẫn xuất este của đường, và/ hoặc polyglyxerol este và / hoặc các chất hoạt động bề mặt gemini với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là chế phẩm tạo bọt.

3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm là ở dạng nhũ tương dầu trong nước.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó pha nước bao gồm glyxerin với lượng từ 0,1% đến 10%.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, chế phẩm này còn bao gồm chất tạo gel được chọn từ: họ polyacrylamit được chọn từ hỗn hợp copolyme natri acryloyldimethyltaurat / isohexadecan / polysorbat 80, hỗn hợp polyacrylamit /

isoparafin C13-14 / laureth-7, copolyme hydroxyetyl acrylat / natri acryloyl dimetyl taurat, các cacbome “không nhạy chất điện phân” được chọn từ polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl acrylat và polyme liên kết ngang acrylat/C10-30 alkyl, polysacarit như gồm xanthan hoặc pectin, gồm guar, các dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl metylxenluloza hoặc hydroxyetylxenluloza; magie nhôm silicat và các polyme của axit sulfonic loại polyme trung hòa như polyme liên kết ngang amoni acryloyl dimetyltaureat/cacboxyetyl acrylat ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm ít nhất một chất bảo vệ da.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa benzoyl peroxit với lượng từ 2,5% đến 5%.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của kẽm gluconat, tính theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của đikali glyxyrizat, tính theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm, nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%.