



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0023280

(51)⁷ A61K 8/365; A61K 8/38; A61Q 19/00; (13) B
A61K 8/60; A61K 8/63; A61P 17/10;
A61K 31/327; A61K 8/46

(21) 1-2015-01947 (22) 13/11/2013
(86) PCT/EP2013/073737 13/11/2013 (87) WO2014/076135 22/05/2014
(30) 61/725,958 13/11/2012 US
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/12/2015 333A
(73) GALDERMA S.A. (CH)
Zugerstrasse 8, CH-6330 Cham, Switzerland
(72) NADAU-FOURCADE, Karine (FR); MAZEAU, Laetitia (FR); LOUIS, Fabienne (FR)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

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

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm được/dùng tại chỗ trên da chứa 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 chứa:

a) benzoyl peroxit (BPO);

b) ít nhất một chất hoạt động bề mặt yếu được chọn từ chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion;

c) kẽm gluconat;

d) đikali glyxyrizat;

e) ít nhất một chất tạo gel.

Chế phẩm này tốt hơn là ở dạng gel nước hoặc ở dạng gel rượu - nước. Chế phẩm này 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 áp dụng tại chỗ, là hữu ích để làm mỹ phẩm hoặc dược phẩm. Chế phẩm này 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 một 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 sừng 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. Có thể kể đến, đặc biệt là 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 hỏ 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 hỏ và/hoặc kín, có mặt vi nang, nhưng cũng có các sần đỏ và mụn mụn. 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 thâm 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 peroxid (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-adamantyl)-4-metoxyl-phenyl]-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 có 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 (AE) xuất hiện với các sản phẩm điều trị (có kê đơn) (chủ yếu là các retinoit tại chỗ/uống) tạo ra biến cố bất lợi liên quan và tác dụng phụ thường gặp trên da quan trọng 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 cần tìm ra 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 bao gồm 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, như các chất lưỡng tính, là không tương thích với BPO và dẫn đến các chế phẩm kém ổn định. Chất hoạt động bề mặt cổ điển với các đặc tính làm sạch cũng đã biết là gây kích thích da.

Các sản phẩm rửa chứa BPO đã có trên thị trường; 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 chứa BPO trải qua sự kết 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 trứng cá. Tác dụng gây kích thích của các sản phẩm khác nhau được làm rõ bởi ý kiến của một số bệnh nhân. Nhiều sản phẩm này không có được các đặc tính tạo bọt tối ưu mà bệnh nhân ưa thích. Những hạn chế này ảnh hưởng đến tính tuân thủ của bệnh nhân và sau cùng là tính hiệu quả của việc điều trị trứng cá.

Thêm vào đó, tài liệu Commercial Acne Mintel: 10118726 đã bộc lộ chế phẩm nước chứa cụ thể 10% khối lượng là BPO, natri cocoyl isethionat, natri C14-16 olefin sulfonat và acrylat/C10-30 alkyl acrylat polyme liên kết ngang.

Công bố đơn quốc tế số WO 2012/001082 mô tả chế phẩm làm ẩm chứa ít nhất một thành phần chất làm ẩm, kẽm gluconat và ít nhất một kem chống nắng UVA/UVB.

Do đó, có nhu cầu tìm ra sản phẩm rửa chứa BPO tạo bọt không gây kích thích. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm rửa chứa BPO, tốt hơn ở dạng gel rửa có các đặc tính dung nạp, ổn định và tạo bọt 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 và muối hoặc dẫn xuất của axit glyxyrizic hoặc axit glyxyretinic.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm được/dùng tại chỗ trên da và cụ thể đề xuất chế phẩm rửa chứa BPO ổn định và dung nạp tốt.

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

- a) benzoyl peroxit (BPO) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5% khối lượng;
- b) ít nhất một chất hoạt động bề mặt yếu tương thích với BPO được chọn từ các loại chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion với lượng nằm

trong khoảng từ 0,5 đến 5% khối lượng được biểu thị theo khối lượng của hoạt chất so với tổng khối lượng của chế phẩm;

- c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng;
- d) đikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng;
- e) ít nhất một chất tạo gel, được chọn từ họ polyacrylamit, các cacbome “không nhạy chất điện phân”, polysacarit, các dẫn xuất xenluloza, bentonit, magie nhôm silicat và axit sulfonic loại polyme trung hòa ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng.

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 công nghệ tạo nang như được mô tả trong patent Mỹ số 7,758,888) hoặc được hấp phụ hoặc hấp thụ/phủ lên nền đỡ hoặc được sử dụng ở 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 công ty Cardinal Health hoặc polyme liên kết ngang alyl metacrylat như Poly-pore được bán dưới tên thương mại Poly-Pore 438BP / Benzoyl Peroxit bởi công ty Amcol HBS.

Chế phẩm này chứa BPO với lượng từ 1% đến 3,5% khối lượng/khối lượng, và tốt hơn từ 2,5% khối lượng/khối lượng đến 3,5% khối lượng/khối lượng. Tỷ lệ % theo khối lượng (% khối lượng/khối lượng) được biểu diễn bằng 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 hơn đối với các chế phẩm phối chế chứa BPO với nồng độ 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 các chất hoạt động bề mặt đã biết là không tương thích với BPO và điều này dẫn đến các chế phẩm kém ổn định. Cũng đã phát hiện ra rằng, tính ổn định hóa học của chế phẩm chứa BPO được cải thiện rất nhiều khi sử dụng các loại chất hoạt động bề mặt đặc hiệu. Thực tế, xem xét danh sách bao gồm nhiều chất hoạt động bề mặt như chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, chất hoạt động bề mặt anion không ion 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 các chế phẩm chứa BPO ổn định cho các mục đích của sáng chế này.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm với các 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.

Chất hoạt động bề mặt được xem là yếu khi việc áp dụng chúng dẫn đến việc sung, kết dính và kích thích da tối thiểu. Natri lauryl sulfat 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 (SLS) 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.

Loại chất hoạt động bề mặt thứ nhất là chất hoạt động bề mặt yếu có các đặc tính tẩy rửa, làm sạch và/hoặc tạo bọt được chọn từ các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion và cụ thể hơn được chọn từ danh sách sau. Các chất hoạt động bề mặt này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp.

Chất hoạt động bề mặt anion được gọi tên như vậy do bởi sự có mặt của phân tích điện âm của phân tử. Dạng chung của chất hoạt động bề mặt anion là RX^- M^+ trong đó R là mạch cacbon, M là nhóm trung hòa (như natri, kali, magie, kẽm,

amoni, trietanolamin, v.v.), X là các loại tích điện âm mà các loại này có thể là loại bất kỳ trong số các loại sau: carboxylat, sulfonat, sulfat hoặc phosphat. Các chất hoạt động bề mặt này có các đặc tính tạo bọt, tẩy rửa và/hoặc làm sạch mong muốn. Các chất hoạt động bề mặt anion yếu cụ thể hơn được chọn từ danh sách sau, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp:

- Các dẫn xuất carboxylat

alkyl isethionat hoặc axyl isethionat (muối của natri, kali, amoni hoặc magie) giống như natri cocoyl isethionat được bán bởi clariant với tên thương mại Hostapon SCI-85G hoặc natri lauroyl metyl isethionat được gọi là Iselux từ Innospec.

- Các dẫn xuất sulfat:

alkyl ete sulfat như kẽm coceth sulfat được bán bởi Zschimmer & Scharztz với tên thương mại Zetesol ZN

- Các dẫn xuất sulfonat:

C₁₄-C₁₆ α -olefinsulfonat tốt hơn ở dạng muối natri của nó như Hostapur OSB, Hostapur OS Liq từ Clariant hoặc Nansa LSS 495H từ Hunstman hoặc Bioterge AS-90 Beads từ Stephan

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt tạo bọt không ion bao gồm các chất hoạt động bề mặt sau:

- alkyl polyglucosit như cocoglucosit (Plantacare 818 từ Cognis), dexyl glucosit (Plantacare 2000 từ Cognis).

Sáng chế đề xuất chế phẩm với thể hệ chất hoạt động bề mặt rất yếu mới thích ứng với làn da bị trứng cá và làn da nhạy cảm 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, natri metyl cocoyl taurat, C₁₄-C₁₆ α -olefinsulfonat tốt hơn ở dạng muối natri của nó và alkyl polyglucosit như dexyl glucosit.

Do đó, các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion có tổng nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng

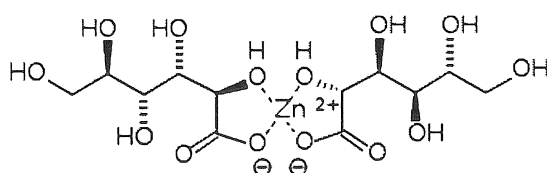
được biểu diễn bằng khối lượng của nguyên liệu hoạt tính (% khối lượng/khối lượng AM) so với tổng khối lượng của chế phẩm.

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.

Trong chế phẩm theo sáng chế, do đó, 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, tốt hơn 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.

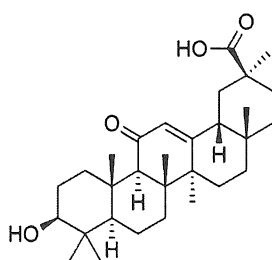


Nồng độ của kẽm gluconat biểu diễn bằng khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%, tốt hơn nữa là 0,2%.

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

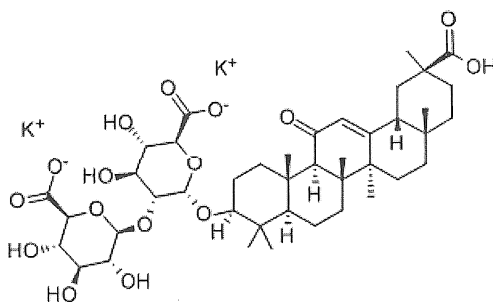
Axit glyxyrizic được dẫn xuất từ cây cam thảo hoặc rễ cam thảo, nó nổi tiếng về cung cấp các đặc tính chống kích thích và chống viêm. Các đặc tính làm êm dịu của chất triết cam thảo khiến cho chúng trở thành các thành phần ứng cử mong muốn để đưa vào trong các điều trị đối với các tình trạng da nhạy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

Đối với các muối và dẫn xuất của glyxyriziat, có thể kể đến muối kali, muối natri, muối monoamoni làm ví dụ minh họa. Đối với các muối và dẫn xuất của axit glyxyrizic, các loại sau đây có thể được kể ra làm ví dụ minh họa: các muối succinat, đinatri, đikali hoặc este của axit nêu trên như glyxerin monoeste.



Công thức cấu trúc hóa học của đikali glyxyrizat

Dẫn xuất glyxyretinic là đikali glyxyrizat được sử dụng với nồng độ biểu diễn bằng 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 này là để dùng tại chỗ. Chế phẩm này ở dạng gel nước hoặc gel cồn - nước.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế là ở dạng gel rửa.

Gel có thể được định nghĩa là dạng liều lượng nửa rắn có chứa chất tạo gel để cung cấp độ nhớt để làm ổn định thể phân tán rắn hoặc keo. Gel có thể chứa các hạt huyền phù.

Gel không chứa pha ưa mỡ hoặc pha không thể trộn lẫn khác ở mức cao hơn 5% khối lượng/khối lượng.

Gel tạo ra dạng thích hợp để làm sạch bề mặt da trên cơ thể và tốt hơn là da mặt.

Pha ưa nước theo sáng chế tốt hơn là pha nước. Pha nước có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 99% theo khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm, tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 đến 95% theo khối lượng và tốt hơn chứa nước. Nước này có thể là nước tinh khiết, hoặc 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.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm rửa tại chỗ, chế phẩm này chứa:

a) benzoyl peroxit (BPO);

b) ít nhất một chất hoạt động bề mặt yếu tương thích với BPO;

trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ các chất hoạt động bề mặt anion và/hoặc không ion;

c) kẽm gluconat;

d) đikali glyxyrizat.

Chế phẩm theo sáng chế cũng chứa ít nhất một chất tạo gel hoặc chất tạo huyền phù.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “chất tạo gel” hoặc “chất tạo huyền phù” dự định có nghĩa là chất có khả năng duy trì BPO 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 sau khi phân hủy BPO. Chất tạo gel hoặc ‘chất tạo huyền phù’ theo sáng chế cũng truyền các đặc tính ổn định vật lý và hóa học mong muốn cho chế phẩm phối chế (ví dụ, không quan sát thấy sự suy giảm về độ nhớt theo thời gian ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4 đến 40°C và không quan sát thấy sự thoái biến hóa học của các 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 hỗn hợp xenluloza vi tinh thể và natri cacboxymetyl xenluloza (như loại được bán với tên Avicel CL-611 hoặc RC-S91 bởi công ty FMC Biopolymer company), các cacbome “không nhạy chất điện phân” được bán dưới tên Ultrez 20™, Carbopol 1382™, Polyme liên kết ngang acrylat acrylat/C10-30 alkyl acrylat được bán dưới tên Pemulen TR1, Pemulen TR2 hoặc Carbopol ETD2020™ bởi công ty Noveon; các polysacarit mà ví dụ không hạn chế về chất này bao gồm gồm xanthan, như Xantural 180™ được bán bởi công ty Kelco, hoặc gồm gelian 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 hydroxyetyl-

xenluloza, đặc biệt là sản phẩm được bán dưới tên Natrosol HHX 250TM bởi công ty Aqualon, hoặc Natri cacboxymetyl xenluloza như Blancoza từ Ashland, họ carageenan đặc biệt là các họ trong 4 họ phụ sau: k, λ, β, ω như Viscarin ® hoặc Gelcarins ® được bán bởi công ty IMCD, họ khoáng sét, chính xác hơn, nhóm smectit như dioctatedral smectit (ví dụ, bentonit), họ polyme acrylic kết hợp với các mạch kỵ nước như copolyme PEG-150/dexyl/SMDI được bán dưới tên Aculyn 44TM (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-xyclohexyl-isoxyanat) (SMDI), với lượng 35% theo khối lượng trong hỗn hợp của propylen glycol [39%] và nước [26%]), acrylat/steareth-20 metacrylat polyme liên kết ngang, 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 & Polyscrbat 20 được bán dưới tên SEPIPLUS 400 bởi công ty Seppic và chất tạo gel thuộc họ polyacrylamit như hỗn hợp copolyme natri acryloyldimetyltaurat / 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 dimetyl 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 dimetyltaureat/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 cacbome “chịu chất điện phân” như Carbopol 1382TM hoặc Carbopol ETD2020, họ polysacarit như gồm xanthan hoặc pectin; các dẫn xuất xenluloza như hydroxy-

propyl methylxenluloza hoặc hydroxyethylxenluloza, và các 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 từ Vanderbilt Minerals LLC và các polyme của axit sulfonic loại polyme trung hòa như polyme liên kết ngang amoni acryloyl dimetylaureat/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 nhôm silicat như Veegum K và siêu Veegum và/hoặc gồm xanthan.

Chất tạo gel như mô tả ở trên được sử dụng với nồng độ 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 các 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 hạn chế về chất thấm ướt, có thể kể đến các Poloxame và cụ thể hơn nữa, sản phẩm đã biết như Synperonic PE/L44 và/hoặc Synperonic PE/L62 được bán bởi Croda (trước đây là Uniqema), glycol như các loại đã biết là propylen glycol, đipropylen glycol, lauroglycol, propylen glycol đipelargonat, etoxydiglycol. 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 là Synperonic PE/L44 và/hoặc Synperonic PE/L62 và/hoặc hợp chất như propylen glycol, đipropylen glycol, propylen glycol đipelargonat, lauroglycol, etoxydiglycol.

Đối với chất thấm ướt ưu tiên, có thể kể đến propylen glycol hoặc synperonic PE/L44 (Poloxame 124TM) được sử dụng riêng biệt hoặc ở dạng hỗn hợp.

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 “áp dụng 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, các vitamin natri metabisulfit 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 Polyolprepolymer-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 metyl 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 bột, 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 Evonick), Polypropylen Terephthalat (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.

Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm rửa tại chỗ khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa:

- a) benzoyl peroxit với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5% 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 đến 5% khối lượng được biểu thị theo khối lượng của hoạt chất so với tổng khối lượng của chế phẩm,

- c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng,
- d) đikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng,
- e) ít nhất một chất tạo gel, được chọn từ họ polyacrylamit, các cacbome “không nhạy chất điện phân”, polysacarit, các dẫn xuất xenluloza, bentonit, magie nhôm silicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng và

Chế phẩm rửa này là chế phẩm tạo bọt.

Chế phẩm này là ở dạng gel.

Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm ổn định.

Tốt hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế chứa:

- a) từ 1% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng của benzoyl peroxit,
- b) từ 0,5% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng được biểu diễn bằng khối lượng của nguyên liệu hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm của 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, theo tổng nồng độ,
- c) từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng của kẽm gluconat
- d) từ 0,1% khối lượng/khối lượng đến 1% khối lượng/khối lượng của đikali glyxyrizat,
- e) từ 0,15% khối lượng/khối lượng đến 7% khối lượng/khối lượng của ít nhất một chất tạo gel, được chọn từ họ polyacrylamit, các cacbome “không nhạy chất điện phân”, polysacarit, các dẫn xuất xenluloza,

bentonit, magie nhôm silicat và axit sulfonic loại polyme trung hòa ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.

Sáng chế đề xuất thêm chế phẩm như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng nhằm cải thiện, phòng ngừa hoặc ngăn chặn các tình trạng bệnh về da liên quan đến trứng cá như được xác định sau đây.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm như vậy để sử dụng trong phòng ngừa, ngăn chặn hoặc điều trị bệnh trứng cá thông thường.

Phần mô tả bộc lộ việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế, trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh về da liên quan đến điều trị trứng cá và đặc biệt là trứng cá thông thường, nhân trứng cá, trứng cá sần - mụn, mụn trứng cá sần, trứng cá cục nang, trứng cá kết tụ, trứng cá sẹo lõm ở gáy, trứng cá kê tái phát, trứng cá hoại tử, trứng cá sơ sinh, trứng cá nghề nghiệp, trứng cá đỏ, trứng cá tuổi già, trứng cá do nắng và trứng cá do dùng thuốc. Tốt hơn là, chế phẩm được dự định để sử dụng trong phòng ngừa, ngăn chặn hoặc điều trị bệnh trứng cá thông thường.

Phần mô tả cũng bộc lộ phương pháp cải thiện và/hoặc phòng ngừa và/hoặc ngăn chặn các tình trạng bệnh về da liên quan đến điều trị trứng cá. Phần mô tả cũng bộc lộ quá trình điều trị để làm đẹp da hoặc vẻ bề mặt của da, trong đó chế phẩm chứa, trong môi trường chấp nhận được về mặt sinh lý, BPO được áp dụng lên da và/hoặc các phần phụ của da. Theo phương án ưu tiên, việc điều trị là dành cho da có khuynh hướng bị trứng cá hoặc để chống lại vẻ ngoài bóng mỡ của da hoặc tóc.

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 bọt 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.

Ví dụ thực hiện sáng chế

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 tại mỗi một khoảng giãn cách thời gian lấy mẫu ở mỗi một ví dụ (chế phẩm hoặc chế phẩm phối chế) được biểu diễn bằng tỷ lệ % của lượng ban đầu.
- phân tích vật lý chế phẩm để theo dõi huyền phù chứa BPO và để đánh giá xem liệu có xuất hiện bất kỳ sự kết tủa hoặc kết tập nào. 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 theo dõi tổng thể, tất cả 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 chứa 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 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 điển. Phương pháp sắc ký lỏng áp lực cao với việc phát hiện bằng UV (HPLC-UV) là phương pháp được sử dụng để định lượng BPO trong các mẫu.

- Chế phẩm chứa 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 (T1M), 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 chứa nước tinh khiết, BPO và 5% đinatri cocoamphodiaxetat, 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 cocoamphodiaxetat	5

Tính ổn định hóa học của BPO trong nước tinh khiết và 5% đinatri cocoamphodiaxetat 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 chứa 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 chứa 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 chứa 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 trong 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 chứa 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 chứa nước tinh khiết, BPO và 5% natri metyl cocoyl taurat (chất hoạt động bề mặt anion yếu).

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

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 được tiến hành 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, hương vị), 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	%
Nước tinh khiết	QSAD 100
Acrylat / alkyl acrylat polyme liên kết ngang	1,5
Đikali glyxyrizat	0,25
Kẽm gluconat	0,2
Kẽm coceth sulfat(25% trong nước)	19,5
Glucosit dừa và glyxeryl oleat	2
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	4
BPO	2,6

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:

Điều kiện bảo quản	Các giá trị thử nghiệm cho mỗi khoảng cách**			
	T0	T1M	T2M	T3M
Nhiệt độ trong phòng	100	96	103	103
30°C		-	-	96

(**) - 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 16:

Chế phẩm	% khối lượng/khối lượng
Nước tinh khiết	QSAD100
Polyme liên kết ngang acrylat/c10-30 alkyl acrylat	1,5
Kẽm coceth sulfat(25% trong nước)	19,50
Kẽm gluconat	0,20
Đikali glyxyrizat	0,25
Coco-glucosit và glyxeryl oleat	2
Poloxame 124	0,2
Propylen glycol	4
Polyme liên kết ngang alyl metacrylat và BPO (38% BPO) và butylen glycol	8,21

Tính ổn định hóa học của BPO trong chế phẩm của ví dụ 16 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	100	104	103
30°C		-	-	98
40°C		95	-	-

(**) - 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 16.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

- a) benzoyl peroxit với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5% khối lượng được biểu thị theo khối lượng của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm;
- b) ít nhất một chất hoạt động bề mặt anion và ít nhất một chất hoạt động bề mặt 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 đến 5% khối lượng được biểu thị theo khối lượng của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm;
- c) kẽm gluconat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng;
- d) đikali glyxyrizat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% khối lượng;
- e) ít nhất một chất tạo gel, được chọn từ họ polyacrylamit, polyme liên kết ngang acrylat/C₁₀₋₃₀ alkyl acrylat và polyme liên kết ngang acrylat/C₁₀₋₃₀ alkyl, polysacarit, các dẫn xuất xenluloza, bentonit, magie nhôm silicat và axit sulfonic loại polyme trung hòa ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp, với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 7% khối lượng.

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

3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này ở dạng gel.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất tạo gel được chọn từ polysacarit và magie nhôm silicat ở dạng riêng biệt hoặc hỗn hợp.

5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất tạo gel được chọn từ gôm xanthan và magie nhôm silicat, 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 chất thấm ướt.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chất thấm ướt được chọn từ họ poloxame và/hoặc glycol.
8. Chế phẩm theo điểm 6 hoặc 7, trong đó chất thấm ướt có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 7% khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó benzoyl peroxit ở dạng phân tán.
10. 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 3,5% khối lượng được biểu thị bằng khối lượng của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm.
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của kẽm gluconat được biểu thị bằng khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của kẽm gluconat được biểu thị bằng khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm là 0,2%.
13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó đikali glyxyrizat có mặt với nồng độ được biểu thị bằng khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm là nằm trong khoảng từ 0,15% đến 0,3%.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó đikali glyxyrizat có mặt với nồng độ được biểu thị bằng khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm là 0,25%.