



(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)



1-0024107

(51)⁷ A61K 9/10; A61P 31/18; A61K 9/14;
A61K 38/00

(13) B

(21) 1-2015-00086

(22) 15/03/2013

(86) PCT/US2013/032510 15/03/2013

(87) WO2013/187984 19/12/2013

(30) 61/659,368 13/06/2012 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/03/2015 324A

(73) Evofem, Inc. (US)

Evofem, Inc., 8910 University Center Lane, Suite 120, San Diego, California 92122,
United States of America

(72) Wendell GUTHRIE (US).

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

(54) CHẾ PHẨM DIỆT VI SINH VẬT CÓ TÁC DỤNG NGỪA THAI

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm có tác dụng ngừa thai đồng thời cũng tăng cường hiệu quả diệt khuẩn. Các chế phẩm này có tác dụng kép vừa ngăn ngừa sự mang thai vừa làm giảm nguy cơ lan tràn bệnh lây truyền qua đường tình dục. Cụ thể hơn, chế phẩm theo sáng chế liên quan đến chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai có tác dụng hiệp đồng bao gồm sự kết hợp của thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai và thuốc kháng virus trong chất mang có tính axit mà tăng cường hiệu quả của cả thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai và thuốc kháng virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm có tác dụng ngừa thai đồng thời cũng tăng cường hiệu quả diệt khuẩn. Các chế phẩm này có tác dụng kép vừa ngăn ngừa sự mang thai và làm giảm nguy cơ lan tràn của bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Tình trạng kỹ thuật được đề cập

Virut suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV), nguyên nhân gây bệnh của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency syndrome - AIDS) đang phát triển nhanh chóng nhất gây tử vong ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Trên thế giới, việc lây truyền AIDS qua quan hệ tình dục dị giới là cách phổ biến để lây truyền AIDS, chiếm khoảng 90% các trường hợp nhiễm HIV ở phụ nữ. Vì thế, sự chú ý đáng kể được hướng tới biện pháp nghiên cứu mà ngăn chặn sự lây bệnh nhiễm HIV qua đường tình dục. Do chưa có phương pháp điều trị hoặc vac-xin hữu hiệu nào kháng AIDS, biện pháp ngăn ngừa là công cụ chủ yếu mà hiện nay có thể làm giảm sự truyền nhiễm HIV. Ví dụ, việc sử dụng bao cao su thích hợp và đúng đắn là hàng rào hữu hiệu để ngăn ngừa truyền nhiễm HIV. Tuy nhiên, nguy cơ lây nhiễm mắc phải chỉ có thể được giảm đáng kể nếu bao cao su được sử dụng trong hầu hết tất cả các lần quan hệ tình dục trong nhóm người phổ biến HIV; kết quả này không thể đạt được mặc dù đã có chương trình phòng ngừa tích cực để gia tăng việc sử dụng bao cao su.

Tầm quan trọng đáng kể được đặt lên sự phát triển của các chất diệt vi khuẩn trong âm đạo có khả năng ngăn ngừa và/hoặc làm giảm sự lan truyền của nhiều bệnh lây truyền qua đường tình dục (sexually transmitted disease - STD) ngoài virut Herpes simplex (Herpes simplex virus - HSV) và HIV. Sự phát triển của thuốc diệt vi khuẩn để dùng tại chỗ là phương án thay thế quan trọng cho việc sử dụng bao cao su. Thuốc diệt vi khuẩn là chất bất kỳ mà tiêu diệt hoặc làm bất hoạt động vi khuẩn gây bệnh, bao gồm virut. Theo Hiệp hội thầy thuốc quốc tế về chăm sóc AIDS (International Association of Physicians in AIDS CARE - IAPAC), định nghĩa thuốc diệt vi khuẩn cũng bao gồm sự can thiệp mà có thể ngăn chặn hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm, cũng

nhu tăng cường của sự phòng vệ tự nhiên của cơ thể để ngăn ngừa sự lây nhiễm qua các hoạt động tình dục.

Lý tưởng nếu thuốc diệt vi sinh vật nên có ít hoặc không có tác dụng phụ ở nồng độ diệt vi sinh vật hữu hiệu. Do đó, thuốc được sử dụng làm thuốc diệt vi sinh vật nên có ít hoặc không có hoạt tính ức chế miễn dịch ở nồng độ diệt vi sinh vật hữu hiệu. Ngoài ra, thuốc diệt vi sinh vật lý tưởng nên đủ khả năng chịu được các nhiệt độ khác nhau và có chức năng chấp nhận được trong các khoảng độ pH khác nhau (các khoảng nồng độ kiềm và axit trong âm đạo). Hơn nữa, nó không nên làm giảm các *lactobacilli* có lợi tự nhiên mà trú ngụ trong âm đạo và góp phần vào sự khỏe mạnh của âm đạo.

Thuốc diệt vi sinh vật khu trú còn có lợi hơn nếu chúng cũng có khả năng ngừa thai. Việc ngừa thai cũng là quan trọng đối với phụ nữ mắc STD để ngăn ngừa việc lây truyền bệnh cho thế hệ tương lai, đặc biệt do nhiều phụ nữ mắc STD là ở độ tuổi mang thai. Hiện nay, phần lớn thuốc diệt vi sinh vật diệt tinh trùng với mục đích kép có bán sẵn trên thị trường có thành phần tẩy rửa mà làm phá vỡ màng tế bào. Thuốc diệt tinh trùng trong âm đạo được sử dụng rộng rãi nhất, nonoxynol-9 (N-9), do các đặc tính phá vỡ màng tế bào của nó, đã được chỉ ra là làm tổn thương biểu mô cổ tử cung, gây đáp ứng mô viêm cấp tính, biến đổi hệ vi sinh vật âm đạo, và tăng nguy cơ phát triển các bệnh nhiễm trùng cơ hội trong ống sinh dục niệu. N-9 cũng độc với tế bào âm đạo và cổ tử cung mà làm tăng tính thấm của mô âm đạo. Nó cũng tiêu diệt *Lactobacillus sp.* mà cư trú trong đường âm đạo và thường được coi là có lợi. *Lactobacillus* tạo ra axit lactic và hydro peroxit, hỗ trợ duy trì độ pH axit của âm đạo (~độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5,0) và hệ vi sinh vật âm đạo khỏe mạnh. Ở độ pH này, nhiều sinh vật gây STD như HIV bị bất hoạt.

Các thuốc diệt vi sinh vật diệt tinh trùng khác ở dạng kem và thuốc mỡ dùng trong âm đạo có bán sẵn hiện nay không cần kê đơn hoặc phải kê đơn. Các thuốc khác cũng đang trong các giai đoạn phát triển khác nhau. Các ví dụ bao gồm octoxynol-9 và benzalkoni clorua. Gel được thiết kế để kiểm soát độ pH âm đạo cũng có sẵn, như AciJel™ (Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp., Raritan, N.J.) mà là gel được đệm để phân tán trong nước có độ pH nằm trong khoảng từ 3,9 đến 4,1. Nó được sử dụng để phục hồi và duy trì độ axit bình thường trong âm đạo. Các gel này được thiết kế để kiểm soát độ pH âm đạo và không được thiết kế đặc biệt để ngăn ngừa STD và/hoặc ngừa thai, và vì thế không phải luôn luôn có hoạt tính diệt vi sinh vật hữu hiệu.

Như đã thảo luận, các chế phẩm ngừa thai dùng trong âm đạo trên thị trường hiện nay, thường chứa N-9 làm thành phần hoạt tính, thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù các chế phẩm ngừa thai dùng trong âm đạo trên thị trường hiện nay hỗ trợ ngăn ngừa sự mang thai, khả năng của chúng ngăn ngừa STD hữu hiệu, đặc biệt là HIV/AIDS, rất hạn chế. Hơn nữa, các phân tích gần đây cho thấy rằng N-9, khi được sử dụng thường xuyên ở phụ nữ có nguy cơ cao có thể làm tăng nguy cơ nhiễm HIV (WHO 2002, WHO/CONRAD trao đổi kỹ thuật về nonoxynol-9, Geneva).

Ngoài ra, một vài thuốc diệt vi sinh vật đang phát triển chứa chất kháng retrovirus mà ban đầu được phát triển để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV. Tuy nhiên, chỉ có các lợi ích tạm thời và hạn chế quan sát được ở các bệnh nhân bị nhiễm HIV được điều trị bằng thuốc bất kỳ trong số các thuốc kháng retrovirus hiện nay hoặc dạng kết hợp của chúng. Khả năng hạn chế của các chất này để làm giảm tải lượng virus, sự phát triển nhanh của tính kháng thuốc và tác dụng phụ độc hại của hầu hết các thuốc làm hạn chế hiệu quả lâu dài của chúng. Một vấn đề lớn liên quan đến việc dùng chất kháng virus cho bệnh nhân là khả năng thấm và gắn đích tế bào bị nhiễm của chúng là kém. Sự thanh thải thuốc nhanh và độc tính của các hợp chất mẹ hoặc các chất chuyển hóa cũng là một vài trong số các khuyết điểm chính mà có thể làm chậm sự phát triển và việc sử dụng nhiều chất kháng virus. Vì độc tính nghiêm trọng của chất kháng virus mà sẵn có hiện nay để điều trị AIDS và các bệnh do virus khác và khả năng hạn chế của chúng trong việc gắn đích tế bào bị nhiễm, các chiến lược nhằm đạt được nồng độ trị liệu của thuốc vào trong tế bào bị nhiễm và làm giảm độc tính là cần thiết.

Một trong các thuốc kháng vi sinh vật được nghiên cứu gần đây là BufferGel™ (ReProtect LLC, Baltimore, Md), mà đã trải qua các thử nghiệm lâm sàng. Nó là gel polyme tích điện âm, không hấp thu, khối lượng phân tử cao mà được thiết kế để duy trì độ pH âm đạo dưới 5 khi có mặt tinh dịch. Như được mô tả, chi tiết trong patent Mỹ số 5,617,877, BufferGel™ được bảo chế từ polyme bao gồm monome được carboxyl hóa. Các polyme này có khả năng đệm mà hỗ trợ kiểm soát độ pH âm đạo. Tuy nhiên, với mục đích ngừa thai, BufferGel™ được thiết kế để sử dụng với dụng cụ được đặt vào trong âm đạo và được đặt trên cổ tử cung. Do đó, để có hiệu quả, dụng cụ này phải giữ được vị trí trên cổ tử cung. Sự loại bỏ dụng cụ này hoặc sự dịch chuyển vị trí của nó so với cổ tử cung có thể phá hủy, hoặc ít nhất làm giảm đáng kể, sự hữu hiệu của nó.

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng sự đóng góp đáng kể vào các đặc tính

kháng vi sinh vật có mặt một cách tự nhiên trong âm đạo chủ yếu là do hoạt tính diệt vi sinh vật của phân tử axit lactic, và không nhất thiết là do một mình độ pH thấp hoặc sự có mặt của hydro peroxit. (O'Hanlon et al., BMC Infect Dis., 11:200, 2011). Cụ thể, đã được chỉ ra là trong dịch âm đạo, vi sinh vật liên quan đến nhiễm khuẩn âm đạo có thể bị ức chế bằng axit lactic, nhưng đến mức độ thấp hơn nhiều với các axit khác ở cùng độ pH.

Do đó, vẫn cần có phương pháp và chế phẩm tác động kép kháng virus và diệt vi sinh vật và ngừa thai mục đích kép mà tạo ra hoạt tính ngừa thai và diệt vi sinh vật được cải thiện để ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ truyền nhiễm STD, bao gồm HIV và HSV-2 trong khi đồng thời ngăn ngừa sự mang thai không mong muốn. Các chế phẩm này nên hữu dụng để sử dụng trong âm đạo với liều hữu hiệu mà không làm bất hoạt *Lactobacillus sp.* hoặc gây kích ứng âm đạo rõ rệt hoặc các độc tính khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chế phẩm có tác dụng kép vừa ngăn ngừa sự mang thai và làm giảm nguy cơ lan tràn của bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Các phương án được bộc lộ dưới đây thỏa mãn nhu cầu này. Phần bản chất kỹ thuật được đơn giản hóa sau đây được cung cấp để củng cố các hiểu biết cơ bản về một số khía cạnh của các đối tượng được yêu cầu bảo hộ. Phần bản chất kỹ thuật này không phải là phần mô tả chi tiết, và nó không được dự định để xác định các yếu tố then chốt/quyết định hoặc để phác họa phạm vi của đối tượng được yêu cầu bảo hộ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai chứa hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10%; chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10%; và/hoặc axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10%; trong đó chế phẩm này có trạng thái không nền khi không được tiếp xúc với tinh dịch, và trạng thái nền khi được tiếp xúc với tinh dịch, trong đó hợp chất tạo nền được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, chitosan, gôm gelatin, và poloxame; và chất bám dính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm gôm xanthan, axit alginic, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, chitosan, polycarbopol, và/hoặc carbopol.

Theo một phương án lấy làm ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai và sáng chế mô tả phương pháp sử dụng chúng,

các chế phẩm như vậy bao gồm: (a) lượng hữu hiệu của chất bám dính sinh học (trong đó các chất bám dính sinh học bao gồm (i) hợp chất tạo nền; (ii) hợp chất bám dính sinh học có thể giống hoặc khác với hợp chất tạo nền; và (iii) axit lactic); (b) axit 1-(6-aminopurin-9-yl)propan-2-yloxymetylphosphonic, hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của chúng; và (c) chất mang được dụng. Theo các phương án khác nhau, các chế phẩm như vậy thường có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 5,0, và theo các phương án khác, các chế phẩm như vậy không ở trạng thái nền cho đến khi chúng tiếp xúc với tinh dịch. Theo các phương án khác, axit lactic là axit L-lactic.

Theo các phương án bổ sung của sáng chế, các chế phẩm này cũng có thể chứa chất làm ẩm và/hoặc chất bảo quản.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai và mô tả phương pháp sử dụng chúng, các chế phẩm như vậy bao gồm: (a) hợp chất tạo nền; (b) hợp chất bám dính sinh học có thể giống hoặc khác với hợp chất tạo nền; (c) axit lactic; (d) axit 1-(6-aminopurin-9-yl)propan-2-yloxymetyl phosphonic hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của chúng; và (e) chất mang được dụng. Theo các phương án khác nhau, các chế phẩm như vậy thường có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 5,0, và theo các phương án khác, các chế phẩm này có khả năng đệm sao cho độ pH được duy trì dưới 5,0 khi có mặt lượng tinh dịch bình thường.

Các khía cạnh khác của phần mô tả được tìm thấy trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và mô tả phương pháp ngừa thai đồng thời cũng tăng cường hiệu quả diệt vi sinh vật. Các chế phẩm như vậy có tác dụng kép là ngăn ngừa sự mang thai và làm giảm nguy cơ lan tràn bệnh lây truyền qua đường tình dục. Cụ thể hơn, chế phẩm và phương pháp được bộc lộ ở đây liên quan đến chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai theo cách hiệp đồng chứa hỗn hợp của thuốc kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai trong chất mang có tính axit mà tăng cường hiệu quả của cả thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai và thuốc kháng virus.

Để hiểu phần mô tả dưới đây, một số thuật ngữ được định nghĩa như sau.

Khi từ “một” được sử dụng trong bản mô tả này, chúng có nghĩa là “ít nhất một”

hoặc “một hoặc nhiều”, trừ khi được quy định khác.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “thuốc diệt vi sinh vật” và “có tác dụng diệt vi sinh vật” để chỉ hợp chất có khả năng ngăn ngừa hoặc ức chế sự sinh trưởng và/hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm khả năng lây nhiễm của vi sinh vật, bao gồm virus, vi khuẩn, nấm và tảo.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh lây truyền qua đường tình dục” được sử dụng thay thế lẫn nhau với “STD”, “sự lây truyền qua đường tình dục”, “STI” và/hoặc dạng số nhiều của chúng. STD là tình trạng ốm yếu hoặc sinh lý bệnh học mà có khả năng lây truyền cao giữa người với người bằng dạng tiếp xúc sinh dục bất kỳ, bao gồm hôn. Thuật ngữ STD cũng có thể bao gồm người bị nhiễm, và có khả năng gây nhiễm cho người khác, mà không thể hiện dấu hiệu của bệnh hoặc sự lây nhiễm.

Thuật ngữ “hiệp đồng” và “tác dụng hiệp đồng” có nghĩa là hiệu quả đạt được với các hợp chất được sử dụng cùng nhau là lớn hơn tổng của các hiệu quả mà thu được từ việc sử dụng các hợp chất riêng rẽ, tức là lớn hơn kết quả được dự đoán dựa trên hai thành phần hoạt tính được dùng riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các hợp chất: (1) được bào chế cùng nhau và được sử dụng hoặc được phân phối đồng thời trong chế phẩm kết hợp; (2) được phân phối lần lượt hoặc song song ở dạng các chế phẩm riêng rẽ; hoặc (3) bằng một số phác đồ khác. Hiệu quả kháng virus hiệp đồng là hiệu quả diệt virus mà lớn hơn hiệu quả cộng gộp đơn thuần dự đoán được của các hợp chất đơn lẻ của hỗn hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dẫn xuất có chức năng sinh lý” để chỉ được chất có chức năng sinh lý tương đương hoặc gần tương đương với dạng axit hoặc tenofovir khi được sử dụng kết hợp với dược chất khác trong hỗn hợp theo sáng chế. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dẫn xuất có chức năng sinh lý” bao gồm bất kỳ trong số: muối chấp nhận được về mặt sinh lý, ete, este, tiền dược chất, solvat, chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối hình, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp racemic khác được làm giàu chất đồng phân lập thể, và hợp chất khác bất kỳ mà khi sử dụng cho người nhận, có khả năng cung cấp (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất này hoặc gốc hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính kháng virus của chúng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiếp xúc” để chỉ phương pháp thích hợp bất kỳ để đưa một hoặc nhiều hợp chất kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai

được mô tả ở đây tiếp xúc với vi sinh vật hoặc tế bào vi sinh vật lây truyền qua đường tình dục hoặc mắc phải qua đường tình dục, như được mô tả ở đây. Ở phạm vi *in vitro* hoặc *ex vivo*, điều này đạt được bằng cách cho vi sinh vật hoặc tế bào vi sinh vật tiếp xúc với thuốc diệt vi sinh vật trong môi trường thích hợp. Đối với các ứng dụng *in vivo* điển hình, phương pháp sử dụng khu trú là thích hợp như được mô tả ở đây.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nền” có nghĩa là để chỉ nhiều phân tử khác nhau mà tạo ra cấu trúc không gian ba chiều nhờ tương tác ion giữa chúng.

Thuật ngữ “độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 4” có nghĩa là độ pH nhỏ hơn 4,5.

Thuật ngữ “khả năng đệm” có nghĩa là khả năng duy trì độ pH mong muốn khi được tiếp xúc với hợp chất có độ pH khác. Cụ thể, khả năng đệm có nghĩa là khả năng duy trì độ pH âm đạo khỏe mạnh với sự có mặt của lượng tinh dịch bình thường.

Thuật ngữ “được tiếp xúc với tinh dịch” có nghĩa là sự có mặt của tinh dịch với thể tích thường xảy ra khi phóng tinh, ví dụ, từ 0,1 đến 11 ml (Rehan, et al., Fertil Steril. 1975, 26:492-502).

Chế phẩm và phương pháp kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai đã bộc lộ ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ lây truyền STD và/hoặc các bệnh nhiễm trùng âm đạo thông thường. STD bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, HIV/AIDS, bệnh mụn rộp (gây ra bởi virus herpes simplex typ 1 (HSV-1) hoặc virus herpes simplex typ 2 (HSV-2), bệnh lậu, bệnh do nhiễm vi khuẩn chlamydia, bệnh giang mai, và bệnh nhiễm trichomonas. Các ví dụ không giới hạn về bệnh nhiễm trùng âm đạo thông thường bao gồm nhiễm khuẩn âm đạo (BV) và bệnh nấm candida âm đạo. Các chế phẩm và phương pháp tương tự ứng dụng các chế phẩm này, như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị STD và/hoặc các bệnh nhiễm trùng âm đạo thông thường.

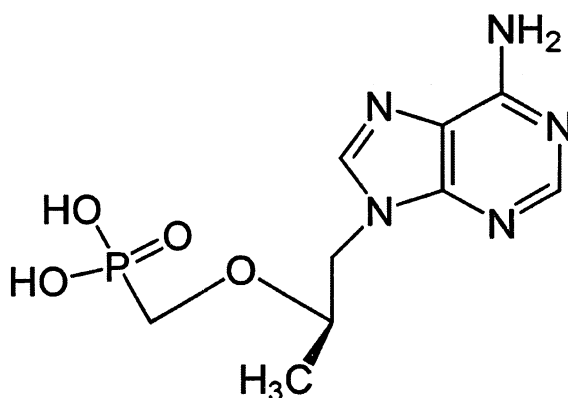
Chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của chất bám dính sinh học có các đặc tính ngừa thai và diệt vi sinh vật (tức là “thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai”) và thuốc kháng virus cụ thể, tenofovir. Thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai có đặc tính bám dính sinh học và khả năng đệm. Khi tiếp xúc với tinh dịch, thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai tạo ra nền bất tinh trùng, và khả năng đệm giữ độ pH ở mức thấp còn bất hoạt tinh trùng. Tenofovir là thuốc kháng retro virus được thiết kế để ức chế transcriptaza ngược. Dạng tiền dược chất của tenofovir, tenofovir disproxyl fumarat, được phê chuẩn bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ để điều trị

HIV và viêm gan B mạn tính và có thể kháng hữu hiệu các virus khác như ecpet. (Andrei, et al., Cell Host Microbe., 10:379-89, 2011). Theo các phương án lấy làm ví dụ, tác dụng hiệp đồng đạt được giữa hai thành phần này. Cụ thể hơn, gốc monophosphat tích điện âm của tenofovir tạo ra các tương tác ion với chất tạo nền và/hoặc hợp chất bám dính sinh học, mà được tăng cường thêm bởi axit lactic. Khi nền được tạo ra, nó tạo điều kiện thuận lợi cho việc giải phóng kéo dài của tenofovir, vì thế cải thiện hiệu quả.

Cũng tin rằng chế phẩm theo sáng chế biểu hiện hiệu quả được cải thiện do nồng độ tenofovir được duy trì giữa mức độ hiệu quả và mức gây độc, do hiện tượng là sự hình thành nền và đặc tính bám dính sinh học ức chế sự pha loãng của thuốc ra xa vị trí phân phối, do đó cải thiện việc gắn đích và khu trú của thuốc. Trong ngữ cảnh này, sự bám dính sinh học làm tăng tính mật thiết và khoảng thời gian tiếp xúc giữa tenofovir và bề mặt niêm mạc. Hiệu quả kết hợp của sự hấp thụ thuốc trực tiếp, được tăng cường này, và việc giảm tốc độ bài tiết do sự khuếch tán giảm và sự khu trú được cải thiện làm tăng đáng kể khả năng sinh khả dụng của thuốc và cho phép sử dụng liều thấp hơn và ít thường xuyên hơn.

Tenofovir (Gilead Science, Inc.)

Tenofovir, mà bao gồm dẫn xuất, chất tương tự, tiền dược chất và muối của chúng, thuộc nhóm thuốc kháng virus retrovirus được biết là chất ức chế transcriptaza ngược tương tự nucleotit (NtRTI), mà phong bế transcriptaza ngược. Nó có tên hóa học là axit 1-(6-aminopurin-9-yl)propan-2-yl oxymethylphosphonic [Số đăng ký CAS: 147127-20-6]. Cấu trúc của tenofovir được thể hiện dưới đây:



Tenofovir là chất ức chế cạnh tranh của nucleotit có trong tự nhiên khác, và hoạt tính sinh học cơ bản của nó là kết thúc chuỗi ADN virus. Tenofovir là chất tương tự

nucleotit mới với hoạt tính kháng virus kháng cả HIV và viêm gan B. Cơ chế của tenofovir là tương tự như cơ chế của chất tương tự nucleosit, mà gây cản trở transcriptaza ngược và ngăn ngừa sự dịch mã của vật liệu di truyền virus thành ADN virus. Không giống như chất tương tự nucleosit, NtRTI được hoạt hóa trước theo cách hóa học khi có mặt nhóm phosphat. Do bước phosphoryl hóa là không cần thiết, chất tương tự nucleotit có thể kết hợp vào chuỗi ADN virus nhanh hơn chất tương tự nucleosit. Quan trọng hơn, việc này sẽ vượt qua được cơ chế kháng nucleosit của virus.

Thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai

Theo một phương án, thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai là dạng axit (còn được biết là Amphora® (patent Mỹ số 6,706,276, WO 01/66084), là gel, khi được đặt vào trong lỗ cơ thể (ví dụ, âm đạo), tạo ra nền khi tiếp xúc với tinh dịch và nhờ đó bắt và bất hoạt tinh trùng và/hoặc vi sinh vật gây STD và STI. Theo một phương án chung, thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai chứa (1) hợp chất tạo nền, (2) hợp chất bám dính sinh học, và (3) axit lactic. Một số hợp chất, như chitosan, có thể hoạt động như cả hợp chất tạo nền và hợp chất bám dính sinh học.

Theo các phương án lấy làm ví dụ, dạng axit được sử dụng thường chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 10%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 10%, và (3) axit lactic với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 10%. Theo các phương án khác, chế phẩm dạng axit chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 6%, và (3) axit lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 7%. Theo các phương án khác, chế phẩm dạng axit chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 3,5% đến 4,5%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5%, và (3) axit lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 4%.

Theo một phương án lấy làm ví dụ khác, dạng axit được sử dụng thường chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 10%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, và (3) axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%. Theo các phương án khác, chế phẩm dạng axit chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm

trong khoảng từ 3% đến 5%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 6%, và (3) axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 7%. Theo các phương án khác, chế phẩm dạng axit chứa (1) một hoặc nhiều hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 3,5% đến 4,5%, (2) một hoặc nhiều hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5%, và (3) axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 4%.

Hợp chất tạo nền thích hợp để sử dụng trong sáng chế nên ổn định trong khoảng pH rộng, đặc biệt là trong khoảng các giá trị pH axit thông thường trong âm đạo. Hợp chất tạo nền thích hợp bao gồm, ví dụ, axit alginic, chitosan, gôm gelan, poloxame, và các chất tương tự. Axit alginic là polyme glycouronan mạch thẳng thông thường chứa hỗn hợp của các gốc axit $-(1,4)\text{-D-gulosyuronic}$ và axit $-(1,4)\text{-D-gulosyuronic}$. Thông thường, khối lượng phân tử của axit alginic nằm trong khoảng từ khoảng 20.000 đến khoảng 300.000 g/mol, theo các phương án khác trong khoảng từ 20.000 đến khoảng 250.000 g/mol, và theo các phương án khác khoảng 240.000 g/mol. Axit alginic được mong đợi để tạo ra alginat không tan bằng cách tương tác với cation hóa trị một và hóa trị hai (cụ thể là Na^+ , K^+ , và Ca^{++}) trong tinh dịch. Do dịch âm đạo thường chứa rất ít Ca^{++} , nên bán rắn được tạo ra chỉ khi tinh dịch có mặt. Trong các trường hợp này, nên bán rắn sẽ gây vi sinh vật gây STD và tình trùng do đó chúng không thể di chuyển qua ống sinh dục nữ phía dưới. Alginat cũng trương nở tiếp xúc với nước, do đó hỗ trợ việc duy trì cấu trúc gel hoặc nền mong muốn trong âm đạo. Tất nhiên, axit alginic hoặc muối của axit alginic cũng có thể góp phần vào hoạt tính đệm axit của dạng axit do chúng có độ pH nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 3,5 trong dung dịch nước. Hơn nữa, axit alginic cũng có thể góp phần vào bản chất bám dính sinh học của chế phẩm theo sáng chế và, vì thế, hỗ trợ việc tạo ra hoạt tính bám dính sinh học. Do khối lượng phân tử cao của nó, axit alginic sẽ không được hấp thụ bởi cơ thể. Vì vậy các đặc tính tạo nền, bám dính sinh học, và đệm axit của nó sẽ được duy trì miễn là gel này vẫn còn trong âm đạo. Hơn nữa, do đặc tính bám dính sinh học vốn có của gel này, nó thường được duy trì trong âm đạo trong thời gian khoảng 12 đến 24 giờ (hoặc còn lâu hơn) nếu không được lấy ra.

Hợp chất bám dính sinh học thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, gôm xanthan, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, chitosan, polycarbophil, carbopol, và các chất tương tự. Theo

ít nhất một phương án, hợp chất bám dính sinh học là gồm xanthan, gồm polysaccharit có khối lượng phân tử cao chứa gốc D-glucosyl, D-manosyl, và axit D-glucosyluronic và các tỷ lệ khác nhau của O-acetyl và axetal của axit pyruvic. Cấu trúc bậc 1 là khung xenluloza với chuỗi bên trisaccharit; đơn vị lặp lại là pentasaccharit. Thông thường, khối lượng phân tử lớn hơn khoảng 106 g/mol.

Thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai còn chứa axit lactic hoặc chất đệm khác mà có tác dụng duy trì độ pH của âm đạo trong khoảng axit bình thường của nó (tức là, độ pH nhỏ hơn khoảng 5 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 4,5) ngay cả khi có mặt lượng tinh dịch bình thường. Ngoài axit lactic, các chất đệm thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, axit xitric, kali axit tartrat, axit benzoic, axit alginic, axit sorbic, axit fumaric, axit ascorbic, axit stearic, axit oleic, axit tartaric, axit edetic, axit etylenđiamintetraxetic, axit axetic, axit malic, và các chất tương tự. Các axit này có thể được bổ sung ở dạng axit tự do, hydrat, hoặc muối được dụng. Tất nhiên, axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối tương ứng tại chỗ (tức là, trong âm đạo). Trong các phương án được lấy làm ví dụ khác nhau, một vài chất đệm được bao gồm trong chế phẩm dạng axit để tạo ra khả năng đệm được gia tăng. Axit alginic, tất nhiên, có thể có vai trò vừa là chất tạo nền và chất đệm. Do axit alginic sẽ không được hấp thụ bởi cơ thể, tác dụng đệm axit của nó sẽ kéo dài hơn so với các chất đệm khác mà có thể được hấp thụ bởi cơ thể.

Chất mang được dụng

Theo một phương án, chất mang được dụng là nước. Các chất mang được dụng mà thích hợp để phân phối qua âm đạo đã biết rõ và có thể được sử dụng trong nước. Một ví dụ về chất mang được dụng thích hợp là mỡ khoáng, như mỡ khoáng trắng.

Các thành phần tùy ý

Các tá được tùy ý khác mà có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm chất làm ẩm. Các chất làm ẩm thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, glyxerol, polyetylen glycol, propylen glycol, sorbitol, triaxetin, và các chất tương tự. Theo một phương án lấy làm ví dụ, glyxerol được sử dụng để ngăn ngừa sự hình thành màng khô trên gel khi được đặt trong âm đạo. Glyxerol cũng có thể hoạt động như chất bôi trơn. Ngoài ra, chế phẩm này cũng có thể bao gồm chất bảo quản. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, axit benzoic,

natri benzoat, metylparaben, etylparaben, butylparaben, propylparaben, benzyalkoni clorua, phenylmercuric nitrat, clohexidin, và các chất tương tự. Theo một phương án lấy làm ví dụ, axit benzoic được sử dụng và cũng có thể góp phần vào khả năng đệm của gel dạng axit.

Theo một phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai còn được mô tả như sau: hợp chất tạo nền là axit alginic; hợp chất bám dính sinh học là gồm xanthan và/hoặc hydroxyxenuloza; axit lactic được sử dụng hoặc được thay thế bằng axit xitric, axit benzoic hoặc kali axit tartrat; glyxerol được bao gồm làm chất làm ẩm; axit benzoic được sử dụng làm chất bảo quản; và nước là chất mang được dùng. Theo một phương án khác, chế phẩm chứa gồm xanthan, axit alginic, axit lactic, axit xitric, axit benzoic, kali bitartrat, glyxerol, và nước. Theo một phương án khác, axit lactic là axit L-lactic.

Như đã thảo luận, axit lactic hoặc chất đệm thích hợp khác được sử dụng để duy trì độ pH của âm đạo trong khoảng axit bình thường của nó (tức là, độ pH nhỏ hơn khoảng 5 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3,5 đến khoảng 4,5) cả khi có mặt của lượng tinh dịch bình thường. Cụ thể, đã phát hiện ra rằng axit lactic làm tăng đáng kể hiệu lực diệt vi sinh vật liên quan đến cơ chế phòng vệ của âm đạo theo cách tự nhiên khác, như hydro peroxit. Đặc điểm này trước đây chưa được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng thuốc diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai, khi được bào chế bằng cách sử dụng axit lactic làm chất đệm, có hoạt tính diệt vi sinh vật lớn hơn đáng kể so với các chế phẩm không sử dụng axit lactic làm chất đệm.

Cụ thể, sự có mặt của axit lactic dẫn đến sự bất hoạt mạnh hơn đối với vi sinh vật, bao gồm virus, so với các hợp chất như hydro peroxit hoặc axit axetic ở độ pH tương đương. Cơ chế tác động mà nhờ đó axit lactic làm tăng hiệu lực diệt vi sinh vật được tin là sự phá vỡ của màng tế bào của vi sinh vật gram (-), và cũng tác động để bất hoạt HIV và HSV-2.

Cụ thể hơn, axit lactic có hai đồng phân, một được biết là axit L-(+)-lactic hoặc axit (S)-lactic và đồng phân còn lại là axit D-(-)-lactic hoặc axit (R)-lactic. Phát hiện gần đây đã cho thấy rằng dạng L của axit lactic có hiệu lực hơn trong việc bất hoạt HIV so với axit D hoặc racemic lactic. Mặc dù cơ chế chính xác về cách mà axit L-lactic bất

hoạt HIV chưa được biết, hoạt tính phụ thuộc hóa học lập thể gợi ý là nó hoạt động trên protein. (Purcell et al., AIDS Res Hum Retrovirus. 2012 Nov;28(11):1389-96.)

Axit lactic được sản xuất bởi vi khuẩn axit lactic như loài *Lactobacillus*. Tuy nhiên, vi khuẩn axit lactic thường sản xuất cả axit D và L lactic. Hơn nữa, vi khuẩn axit lactic có thể khó phát triển. Phương pháp tái tổ hợp có thể được sử dụng đặc biệt trong sản xuất axit L-lactic bằng cách sử dụng vật chủ để phát triển hơn như nấm men hoặc *Escherichia coli*. (Ishida et al., Appl Environ Microbiol. 2005 April; 71(4): 1964–1970 và Dien et al., J Ind Microbiol Biotechnol. 2001 Oct; 27(4):259-64.) Theo cách khác, axit L-lactic được tinh chế có thể được mua từ nhà cung cấp hóa chất có uy tín như Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri).

Dược phẩm có thể ở dạng gel, bán rắn, kem, và/hoặc chế phẩm lỏng bôi ngoài da. Thông thường, thuốc diệt vi sinh vật có thể được sử dụng ở dạng thuốc mỡ khu trú được bôi lên lớp lót của âm đạo và/hoặc cổ tử cung và/hoặc trực tràng, mà có thể được tạo ra ở dạng gel, kem, chế phẩm lỏng bôi ngoài da, dung dịch không chứa nước hoặc chứa nước được sử dụng để thụt rửa khoang âm đạo hoặc trực tràng, và/hoặc nhét thuốc đạn trong âm đạo hoặc trực tràng. Theo các phương án khác, các chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai có thể được sử dụng ở dạng chế phẩm xịt. Ngoài ra, chế phẩm diệt virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai có thể được phân phối bằng cách sử dụng màng chắn được ngâm tẩm thuốc diệt vi sinh vật và bao cao su cho phụ nữ và đàn ông.

Hơn nữa, ngoài chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai được bộc lộ ở đây, phần còn lại của chế phẩm, tức là, thường nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến 10% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến 5% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến 3% khối lượng, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều thành phần nguyên liệu mỹ phẩm. Các thành phần mỹ phẩm như vậy đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường đề chỉ trong lĩnh vực kỹ thuật này là chất pha loãng, dung môi, và tá dược. Thông thường, thành phần nguyên liệu mỹ phẩm bao gồm, ví dụ; nước, rượu etylic, rượu isopropylic, glycerin, glyxerol propylen glycol, sorbitol, và các rượu có khối lượng phân tử cao khác. Ngoài ra, chế phẩm ngừa thai có thể chứa lượng nhỏ các chất phụ gia khác, như, ví dụ; chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, menthol, dầu khuynh diệp, các tinh dầu khác, hương liệu, và các chất tương tự. Sự

lựa chọn và lượng của thành phần mỹ phẩm, các chất phụ gia khác, và quy trình phối trộn có thể được thực hiện theo kỹ thuật đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án lấy làm ví dụ, sáng chế bao gồm chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai bôi khu trú như được mô tả ở đây. Trong ngữ cảnh của sáng chế, được hiểu rằng thuật ngữ bôi khu trú bao gồm việc bôi lên các khoang cơ thể cũng như da. Vì vậy ví dụ, các chế phẩm được đề cập ở trên được bôi lên khoang cơ thể như âm đạo, hậu môn, trực tràng hoặc miệng. Hơn nữa, việc bôi khu trú có thể được thực hiện trước, trong hoặc sau khi giao hợp, hoặc theo cách khác, được thực hiện độc lập với việc giao hợp.

Được hiểu rằng chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai theo sáng chế có thể được phân phối đến âm đạo của động vật có vú bằng phương tiện bất kỳ được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng phân phối điển hình của các chế phẩm này bao gồm, ví dụ: kem, chế phẩm lỏng bôi ngoài da, gel, bột, dụng cụ nhét vào âm đạo như bột xốp và thuốc đạn, và màng mỏng. Ngoài ra, chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai có thể được sử dụng như sản phẩm chăm sóc cá nhân, như, ví dụ, chất bôi trơn bao cao su, và các chất tương tự. Các chất bôi trơn này có thể chứa các thành phần đã biết thông thường như, ví dụ: chất làm ẩm, ví dụ, glycerin, sorbitol, manitol, glycol và glycol ete; chất đệm, ví dụ, glucono-d-lacton; chất diệt mầm bệnh hoặc chất diệt khuẩn, ví dụ, clohexidin gluconat; chất bảo quản, ví dụ, metylparaben; chất tạo độ nhớt, ví dụ, hydroxyetyl xenluloza, v.v.; các tá dược khác, ví dụ, chất màu và hương liệu; ngoài các chế phẩm theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết được rằng các đặc tính vật lý, ví dụ, độ nhớt, của các dạng phân phối này có thể rất khác nhau. Ví dụ, độ nhớt của dạng gel của chế phẩm theo sáng chế, ví dụ, 150.000 xentipoazơ, có thể hầu như cao hơn độ nhớt của dạng chế phẩm lỏng bôi ngoài da của chế phẩm theo sáng chế, ví dụ, 100 xentipoazơ. Chi tiết hơn về các nguyên liệu, thành phần, tỷ lệ và quy trình của các dạng phân phối này có thể được lựa chọn theo kỹ thuật đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong các phương án khác nhau, chế phẩm kháng virus và diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng cho âm đạo của động vật có vú với liều hữu hiệu để làm bất động tinh trùng có trong âm đạo và/hoặc để ức chế sự xâm nhập của chúng vào dịch nhầy cổ tử cung. Khoảng liều điển hình nằm trong khoảng từ 1 đến 10 gam, hoặc từ 3 đến 7 gam, hoặc từ 4 đến 6 gam của chế phẩm.

Sẽ rất hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng các hợp chất khác có chức năng như tiền chất, chất tương tự và dẫn xuất như muối và este của hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng.

Phần mô tả nêu trên được cung cấp để đưa ra cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sự bộc lộ và mô tả đầy đủ cách thực hiện và sử dụng các phương án của các chế phẩm và phương pháp, và không được dự định để giới hạn phạm vi mà các tác giả sáng chế đề cập đến như là sáng chế của họ. Việc cải biến các phương thức được mô tả ở trên (để thực hiện phần bộc lộ mà hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này) được dự định là nằm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ dưới đây. Tất cả các công bố đơn, patent, và các đơn yêu cầu cấp patent được trích dẫn trong bản mô tả được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn giống như mỗi công bố đơn, patent hoặc đơn yêu cầu cấp patent được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm diệt vi sinh vật có tác dụng ngừa thai chứa: hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, và axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, trong đó chế phẩm này có trạng thái không tạo nền khi không tiếp xúc với tinh dịch, và trạng thái nền khi tiếp xúc với tinh dịch, trong đó hợp chất tạo nền được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, chitosan, gôm gelan, và poloxame; và hợp chất bám dính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm gôm xanthan, axit alginic, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, chitosan, polycarbopol, và/hoặc carbopol.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 5%, hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 6%, và axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 7%.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa hợp chất tạo nền với lượng nằm trong khoảng từ 3,5% đến 4,5%, hợp chất bám dính sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% đến 3,5%, và axit L-lactic với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 4%.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất tạo nền là axit alginic.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất bám dính sinh học là carbopol.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất bám dính sinh học là gôm xanthan.
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất mang được dụng nền nước.
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có độ pH nhỏ hơn khoảng 5.
9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 đến khoảng 4,5.
10. Chế phẩm theo điểm 8 hoặc 9, trong đó chế phẩm này còn chứa chất đệm được chọn từ axit xitric, kali axit tartrat, axit benzoic, axit alginic, axit sorbic, axit fumaric, axit ascorbic, axit stearic, axit oleic, axit tartaric, axit edetic, axit etylendiamintetraxetic, axit axetic, axit malic, và hỗn hợp của chúng.