



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0028589

(51)⁷ A61K 9/06; A61K 31/513; A61P 17/12; (13) B
A61K 31/196; A61K 31/60

-
- (21) 1-2011-00348 (22) 29/06/2009
(86) PCT/EP2009/004682 29/06/2009 (87) WO/2010/003568 A1 14/01/2010
(30) 08012237.7 07/07/2008 EP
(45) 25/06/2021 399 (43) 25/08/2011 281A
(73) ALMIRALL HERMAL GmbH (DE)
Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Germany
(72) MELZER, Manfred (DE); MATTHIES, Carmen (DE); TREUDLER, Klaus (DE);
WILLERS, Christoph (DE); MALLWITZ, Henning (DE).
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)
-

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG GEL DÙNG KHU TRÚ ĐỀ ĐIỀU TRỊ CHỨNG DÀY SÙNG QUANG HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng gel dùng khu trú chứa (a) hoạt chất để điều trị chứng dày sùng quang hóa, (b) hoạt chất làm tiêu lớp sùng, (c) chất tạo gel và (d) dung môi hữu cơ để sử dụng điều trị chứng dày sùng quang hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng khu trú để sử dụng làm thuốc điều trị chứng dày sừng quang hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng dày sừng quang hóa là dạng caxinom tại chỗ của biểu bì. Nó liên quan đến quá trình tăng sinh của các tế bào sừng biến đổi giới hạn ở biểu bì, ngoài những loại khác nó đặc trưng bởi tỷ lệ đột biến cao của gen ức chế khối u p53 và gen telomeraza. Nó còn liên quan đến các lệch chuẩn nhiễm sắc thể đặc trưng mà cũng thường thấy trong caxinom tế bào vảy xâm lấn của da. Trong khoảng 10% tất cả các bệnh nhân bị chứng dày sừng quang hóa, và cụ thể trong khoảng 30% bệnh nhân còn bị ức chế miễn dịch, caxinom tế bào vảy của da phát triển trong suốt quá trình phát triển hơn nữa của căn bệnh. Vì vậy, phép chẩn đoán chứng dày sừng quang hóa thường đưa ra chỉ dẫn để điều trị.

Đối với các chế phẩm dạng kem và gel gốc nước đã biết trong phân tình trạng kỹ thuật, đã phát hiện ra các bất lợi là các chế phẩm đó cần phải chà xát trên da. Trong quá trình chà xát chế phẩm dạng kem và gel, hoạt chất chứa trong đó thường phát tán trên một vùng da lớn. Vì vậy, khó có thể bôi chế phẩm dạng kem và gel gốc nước riêng lên các vùng da thực sự cần điều trị. Đối với các dung dịch rượu, đã phát hiện ra rằng các chế phẩm đó sẽ chảy, đặc biệt là khi bôi lên các vùng đầu và mặt nơi mà chứng dày sừng quang hóa rất thường xuất hiện. Vì vậy, các dung dịch rượu không thể sử dụng liều các hoạt chất chính xác. Do độ ổn định không phù hợp của chúng để xác định liều đặc hiệu, các chế phẩm theo tính trạng kỹ thuật được tiếp xúc với các vùng da lớn không cần thiết sẽ làm tăng mức độ và nguy cơ của các tác dụng phụ. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng các thuốc như 5'-fluoraxil sẽ kết tinh

khỏi chế phẩm rượu hoặc nước khi giữ dưới dạng đó trong khoảng thời gian tương ứng với thời gian bán tồn thông thường của các chế phẩm này. WO-A-96/32112 đề xuất các chế phẩm để điều trị thương tổn quang hoá cho da bao gồm 5'-fluoraxil, chất lột da bề mặt và chất mang dược dụng, đặc biệt dưới dạng dung dịch rượu. Để điều trị các chứng dày sừng quang hóa, các hàm lượng 5'-fluoraxil từ 5 đến 10% được đề xuất. Đã phát hiện ra rằng việc sử dụng các chế phẩm bao gồm 5'-fluoraxil với các lượng đó kích thích các tác dụng phụ cơ bản. Hơn nữa, dung dịch rượu mô tả sẽ chảy khi bôi khu trú lên bề mặt da.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng khu trú để điều trị chứng dày sừng quang hóa có hiệu quả cao trong việc điều trị với các tác dụng phụ tối thiểu và cho phép sử dụng liều chính xác.

Cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng gel dùng khu trú chứa:

(a) 0,25 đến 4,5 % trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế xycloooxygenaza, chất điều biến miễn dịch khu trú, chất chống chuyển hoá, và hỗn hợp của chúng,

(b) hoạt chất làm tiêu lớp sừng,

(c) chất tạo gel, và

(d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, este của rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, alkyl keton có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng,

và chứa ít hơn 5% trọng lượng nước để điều trị chứng dày sừng quang hóa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm thường có dạng để bôi trực tiếp lên da. Vì vậy, tốt hơn là dược phẩm không được bao, ví dụ như là miếng đắp hoặc cao dán.

Dược ưu tiên là dược phẩm chứa ít hơn 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít hơn 0,5% trọng lượng nước. Dược ưu tiên đặc biệt là dược phẩm về cơ bản không chứa nước.

Hỗn hợp đặc biệt của các thành phần trong dược phẩm theo sáng chế có một số lợi ích. Cụ thể là hỗn hợp này tạo ra tính hữu ích dược lý học cao của hoạt chất cho phép các dược phẩm, mặc dù với hàm lượng thuốc thấp, có hiệu quả cao trong việc điều trị chứng dày sừng quang hóa. Ngoài ra, dược phẩm có thể được dùng liều lượng một chính xác cả về lượng sử dụng cũng như vùng da cần điều trị. Dược phẩm còn có ích ở chỗ chúng được hấp thụ hoặc khô nhanh chóng cũng như không cần chà xát chúng trên da, và chúng không chảy ngay cả khi bôi, ví dụ, ở các vùng đầu và/hoặc mặt thẳng đứng. Đặc biệt, đã phát hiện ra rằng chỉ có các tác dụng phụ nhỏ được thấy khi sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế ổn định trong các khoảng thời gian lưu giữ thông thường, như trong 3 năm, ngay cả khi các hoạt chất như 5'-fluoraxil được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có mặt dưới dạng gel. Gel thường có độ nhớt bất kỳ nào thích hợp cho sản phẩm có thể được sử dụng, ví dụ bằng chổi, trên vùng da bị chứng dày sừng quang hóa mà không chảy dược phẩm. Dược phẩm có độ nhớt nằm trong khoảng từ 300 đến 1500 mPas ở 20°C, cụ thể là 500 đến 1200 mPas ở 20°C, tốt nhất là 600 đến 900 mPas ở 20°C là dược ưu tiên. Tốt hơn là độ nhớt được đo bằng hệ đo DIN Z3 ở các điều kiện $D = 57,2 \text{ giây}^{-1}$ và $T = 20^\circ\text{C}$. Gel này có thể được dùng liều lượng một cách chính xác đặc biệt mà không chảy khi sử dụng khu trú.

Theo sáng chế, dược phẩm được ưu tiên trong đó hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế xycloooxygenaza, chất

điều biến miễn dịch khu trú, chất chống chuyển hoá, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất ức chế xyclooxygenaza thích hợp là ibuprofen, diclofenac, etodolac, celecoxib và piroxicam. Các ví dụ về chất điều biến miễn dịch khu trú bao gồm imiquimod, resiquimod và sotirimod. Các chất chống chuyển hoá ưu tiên là chất chống chuyển hoá có cấu trúc pyrimidin, cụ thể là 5'-fluoraxil.

Dược ưu tiên đặc biệt là hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa được chọn từ nhóm bao gồm chất chống chuyển hoá có cấu trúc pyrimidin, trong đó 5'-fluoraxil được ưu tiên đặc biệt. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, dược phẩm chứa ít hơn 2% trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa. Tốt nhất là dược phẩm chứa 0,4 đến 1% trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa. Bất ngờ là dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả cao để điều trị chứng dày sừng quang hóa ngay cả với các hàm lượng thuốc tương đối thấp.

Dược phẩm chứa ít nhất một hoạt chất làm tiêu lớp sừng. Thuật ngữ "hoạt chất làm tiêu lớp sừng" như được sử dụng ở đây đề cập đến chất thích hợp để làm tan và làm tách rời các tế bào sừng khỏi lớp sừng.

Tốt hơn là, hoạt chất làm tiêu lớp sừng được chọn từ nhóm bao gồm chất chủ vận thụ thể retinoit, ure, axit hữu cơ, cụ thể là axit hydroxy cacboxylic, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất chủ vận thụ thể retinoit thích hợp bao gồm adapalen và các retinoit, cụ thể là tretinoin, isotretinoin, motretinit, tazaroten và/hoặc retinol. Các axit hữu cơ đặc biệt ưu tiên là axit glycolic, axit axetic, axit lactic và/hoặc axit salixylic. Axit salixylic được đặc biệt ưu tiên. Ngoài ra, được ưu tiên là dược phẩm chứa 0,025 đến 30% trọng lượng, cụ thể là 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là 2 đến 20% trọng lượng, tốt nhất là 5 đến 15% trọng lượng hoạt chất làm tiêu lớp sừng.

Dược phẩm còn chứa ít nhất một chất tạo gel. Thuật ngữ "chất tạo gel" như được sử dụng ở đây đề cập đến thành phần của dược phẩm mà cùng với dung môi hữu cơ sẽ tạo ra chất nhót đàn hồi gồm các huyền phù. Các chất tạo gel khác nhau

thích hợp để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm được ưu tiên đặc biệt trong đó chất tạo gel được chọn từ nhóm bao gồm vinyl homopolyme và copolyme, dẫn xuất xenluloza, và hỗn hợp của chúng.

Được ưu tiên đặc biệt là vinyl homopolyme và copolyme là copolyme gốc axit acrylic hoặc axit metacrylic hoặc este của chúng và metyl metacrylat. Các ví dụ về copolyme gốc axit acrylic hoặc axit metacrylic hoặc este của chúng và metyl metacrylat thích hợp là etyl acrylat-metyl metacrylat copolyme (Eudragit NE), axit metacrylic-methylmetacrylat copolyme (Eudragit L, Eudragit S hoặc Rohagit S), và butyl metacrylat-metyl metacrylat copolyme (Plastoid B), tốt hơn là Plastoid B.

Các dẫn xuất xenluloza được ưu tiên là xenluloza este, như xenluloza nitrat. Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một chất tạo gel được chọn từ nhóm bao gồm copolyme gốc axit acrylic hoặc axit metacrylic hoặc este của chúng và metyl metacrylat, và ít nhất một chất tạo gel được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza. Đã phát hiện ra rằng hỗn hợp này của các chất tạo gel đặc biệt có thể được tạo ra, cùng với dung môi hữu cơ, gel đó có thể được dùng liều lượng một cách chính xác, mà không cần chà xát trên da và không chảy khi sử dụng khu trú.

Được ưu tiên đặc biệt là dược phẩm theo sáng chế chứa 1 đến 30% trọng lượng, cụ thể là 2 đến 20% trọng lượng, tốt nhất là 5 đến 15% trọng lượng chất tạo gel.

Được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một dung môi hữu cơ. Được ưu tiên là dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, este của rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, alkyl keton có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các dung môi thích hợp bao gồm etanol, isopropanol, butanol, etyl axetat, butyl axetat và axeton. Tốt hơn là dung môi hữu cơ bao gồm rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và este của rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử

cacbon với axit cacboxylic có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Được ưu tiên đặc biệt là dung môi hữu cơ có điểm sôi dưới 100°C, cụ thể là dưới 90°C, tốt hơn là dưới 80°C.

Được ưu tiên là dược phẩm chứa 1 đến 90% trọng lượng, cụ thể là 50 đến 80% trọng lượng, tốt nhất là 60 đến 75% trọng lượng dung môi hữu cơ. Bất ngờ phát hiện ra rằng dung môi sử dụng theo sáng chế kết hợp với chất tạo gel tạo ra tính hữu ích cao của hoạt chất và làm cho dược phẩm có thể dùng liều lượng một cách chính xác, không cần chà xát trên da và không chảy khi bôi khu trú.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế còn chứa chất tăng cường thấm qua da. Ưu tiên là chất tăng cường thấm qua da được chọn từ nhóm bao gồm rượu béo đa hoá trị có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, polyalkylen glycol có nhóm C₂-C₄ alkylen, ete không alkoxy hoá của rượu béo đa hoá trị có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và polyalkylen glycol có nhóm C₂-C₄ alkylen, azon, terpen, terpenoit, pyrrolidon, sulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Đã phát hiện ra rằng sự có mặt của chất tăng cường thấm qua da trong dược phẩm theo sáng chế còn tăng cường tính hữu ích của hoạt chất và cho phép giảm lượng hoạt chất trong khi vẫn giữ được tác dụng dược lý học.

Đặc biệt ưu tiên là chất tăng cường thấm qua da bao gồm sulfoxit, cụ thể là dimetyl sulfoxit. Các ví dụ về chất tăng cường thấm qua da khác là rượu đa hoá trị, cụ thể là glycol có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, như propylen glycol hoặc butylen glycol, và glyxerol. Được ưu tiên là dược phẩm chứa 1 đến 50% trọng lượng, cụ thể là 3 đến 15% trọng lượng, tốt nhất là 5 đến 10% trọng lượng chất tăng cường thấm qua da.

Theo một phương án ưu tiên đặc biệt, dược phẩm chứa:

(a) 0,25 đến 4,5% trọng lượng, cụ thể là 0,4 đến 1% trọng lượng, hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa, tốt hơn là 5'-fluoraxil,

(b) 2 đến 20% trọng lượng, cụ thể là 5 đến 15% trọng lượng hoạt chất làm tiêu lớp sừng, tốt hơn là axit salixylic,

(c) 2 đến 20% trọng lượng, cụ thể là 5 đến 15% trọng lượng chất tạo gel, tốt hơn là hỗn hợp của (met)acrylat homopolyme hoặc copolyme và dẫn xuất xenluloza,

(d) 40 đến 70% trọng lượng, cụ thể là 50 đến 60% trọng lượng este của rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon,

(e) 5 đến 30% trọng lượng, cụ thể là 10 đến 20% trọng lượng rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và

(f) 3 đến 15% trọng lượng, cụ thể là 5 đến 10% trọng lượng chất tăng cường thấm qua da, tốt hơn là dimetyl sulfoxit.

Dược phẩm còn chứa các thành phần dược dụng thông thường. Tuy nhiên, các thành phần dầu như dầu khoáng thường ít mong muốn có trong dược phẩm vì chúng có thể tạo ra cảm giác không mong muốn trên da và có thể tạo ra nhân trứng cá. Vì vậy, thường được ưu tiên là dược phẩm chứa ít hơn 5% trọng lượng, cụ thể là ít hơn 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít hơn 0,1% trọng lượng thành phần dầu. Ưu tiên đặc biệt là dược phẩm về cơ bản không chứa dầu.

Sáng chế còn được mô tả chi tiết thêm với các ví dụ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit salixylic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	4,00
Xenluloza nitrat	5,00
Dimetyl sulfoxit	8,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	16,00

Ví dụ 2

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit salixylic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	5,00
Xenluloza nitrat	4,00
Dimetyl sulfoxit	10,00
Etylaxetat	54,50
Etanol	16,00

Ví dụ 3

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit salixylic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	5,00
Xenluloza nitrat	4,00
Dimetyl sulfoxit	8,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	16,00

Ví dụ 4

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit lactic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	5,00
Xenluloza nitrat	4,00
Dimetyl sulfoxit	8,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	16,00

Ví dụ 5

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit lactic	5,00
Axit salixylic	5,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	5,00
Xenluloza nitrat	4,00
Dimetyl sulfoxit	8,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	16,00

Ví dụ 6

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

Ibuprofen	0,50
Axit salixylic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	5,00
Xenluloza nitrat	4,00
Dimetyl sulfoxit	8,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	16,00

Ví dụ 7

Sản phẩm được điều chế có thành phần dưới đây (% trọng lượng)

5'-Fluoraxil	0,50
Axit salixylic	10,00
Poly(butyl metacrylat, metyl metacrylat)	4,00
Xenluloza nitrat	5,00
Dimetyl sulfoxit	10,00
Etylaxetat	56,50
Etanol	14,00

Các sản phẩm thu được dưới dạng gel có độ nhớt khoảng 770 mPas ở 20°C. Các sản phẩm có thể được bôi chính xác vào chỗ dày sừng quang hoá bằng chổi mịn. Do các dung môi bay hơi, gel nhanh chóng tạo thành một màng mỏng trên da mà không chảy.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng gel dùng khu trú chứa:

(a) 0,25 đến 4,5 % trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế xycloooxygenaza, chất điều biến miễn dịch khu trú, chất chống chuyển hoá, và hỗn hợp của chúng,

(b) hoạt chất làm tiêu lớp sừng,

(c) chất tạo gel, và

(d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, este của rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, alkyl keton có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng, và chứa ít hơn 5% trọng lượng nước để điều trị chứng dày sừng quang hóa.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 1% trọng lượng nước và tốt hơn là về cơ bản không chứa nước.

3. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó gel có độ nhớt nằm trong khoảng từ 300 đến 1500 mPas, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 600 đến 900 mPas ở 20°C được đo bằng hệ đo DIN Z3 ở điều kiện $D = 57,2 \text{ giây}^{-1}$.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa là 5'- fluoraxil.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa 0,4 đến 1% trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất làm tiêu lớp sừng được chọn từ nhóm bao gồm chất chủ vận thụ thể retinoit, ure, axit hữu cơ, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm axit glycolic,

axit axetic, axit lactic, axit salixylic, và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là axit salixylic.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa 0,025 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là 5 đến 15% trọng lượng hoạt chất làm tiêu lớp sừng.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất tạo gel được chọn từ nhóm bao gồm vinyl homopolyme và copolyme, dẫn xuất xenluloza và hỗn hợp của chúng.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là 5 đến 15% trọng lượng chất tạo gel.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, este của rượu có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và este của rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi hữu cơ có điểm sôi dưới 100°C, và tốt hơn là dưới 80°C.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa 1 đến 90% trọng lượng, và tốt hơn là 60 đến 75% trọng lượng dung môi hữu cơ.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa chất tăng cường thấm qua da, trong đó chất tăng cường thấm qua da được chọn từ nhóm bao gồm rượu béo đa hoá trị có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, polyalkylen glycol có nhóm C₂-C₄ alkylen, ete không alkoxy hoá của rượu béo đa hoá trị có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và polyalkylen glycol có nhóm C₂-C₄

alkylen, azon, terpen, terpenoit, pyrrolidon, sulfoxit và hỗn hợp của chúng, và tốt nhất là dimetyl sulfoxit.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này chứa 1 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là 5 đến 10% trọng lượng chất tăng cường thấm qua da.

15. Dược phẩm theo điểm 13 hoặc 14, trong đó dược phẩm này chứa:

(a) 0,25 đến 4,5% trọng lượng hoạt chất để điều trị chứng dày sừng quang hóa,

(b) 2 đến 20% trọng lượng hoạt chất làm tiêu lớp sừng,

(c) 2 đến 20% trọng lượng chất tạo gel,

(d) 40 đến 70% trọng lượng este của rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon,

(e) 5 đến 30% trọng lượng rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và

(f) 3 đến 15% trọng lượng chất tăng cường thấm qua da.

16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này chứa:

(a) 0,25 đến 4,5% trọng lượng 5'-fluoraxil,

(b) 2 đến 20% trọng lượng axit salixylic,

(c) 2 đến 20% trọng lượng chất tạo gel là hỗn hợp của (met)acrylat homopolymer hoặc copolymer và dẫn xuất xenluloza,

(d) 40 đến 70% trọng lượng este của rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon với axit cacboxylic có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon,

(e) 5 đến 30% trọng lượng rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và

(f) 3 đến 15% trọng lượng dimetylsulfoxit.